

Síntese, caracterização e avaliação da atividade antitumoral contra uma linhagem humana de linfoma histiocítico de um novo complexo de cobre

Thayná da S. Rodrigues¹, Clícia A. Gomes², Adolfo Horn Jr.², Christiane Fernandes², Milton M. Kanashiro³, Franz V. Borges⁴, Leonardo M. Lube⁴, Wagner da S. Terra^{2,4}

1. Estudante de IC do Instituto Federal Fluminense (IFF) Campus Campos Centro - Campos/RJ; *thaynacaex@gmail.com
2. Pesquisadores da Universidade Estadual do Norte Fluminense (UENF) – Laboratório de Ciências Químicas – LCQUI - Campos/RJ
3. Pesquisador da Universidade Estadual do Norte Fluminense (UENF) – Laboratório de Biologia do Reconhecer - LBR - Campos/RJ
4. Pesquisadores do Instituto Federal Fluminense (IFF) Campus Campos Centro - Campos/RJ

Palavras Chave: Complexos, cobre, atividade antitumoral

Introdução

O estudo com complexos metálicos com atividade antitumoral iniciou-se na década de 60 com a descoberta da significativa atividade da cisplatina.¹ Apesar desse composto ainda ser utilizado no tratamento de vários tipos de câncer, a busca por novos quimioterápicos aumentou significativamente nos últimos anos.² Esse fato é proveniente do crescente número de casos da doença, da complexidade no tratamento utilizado, da resistência adquirida por algumas linhagens e aos efeitos adversos proporcionados pelos tratamentos quimioterápicos atuais³. Diante destes dados, a síntese e caracterização de novos compostos com atividade antineoplásica, torna-se imprescindível para contornar os problemas ocasionados pela atuação dos quimioterápicos utilizados atualmente no tratamento do câncer.

Resultados e Discussão

Neste trabalho, foi sintetizado um novo ligante obtido a partir da reação entre o HBPA e a acrilamida, como demonstrada na Figura 1, os quais foram caracterizados por espectroscopia no IV e de RMN¹H e ¹³C.

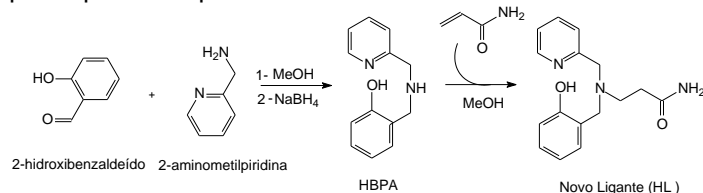


Figura 1. Síntese do ligante HL.

O complexo foi sintetizado pela reação equimolar entre o ligante (HL) e o sal $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, resultando na formação do complexo $[\text{Cu}(\text{HL})\text{Cl}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, como representado na Figura 2.

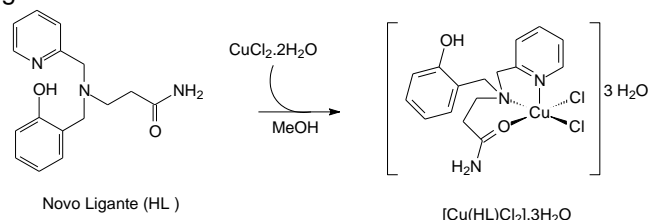


Figura 2. Síntese do complexo.

Os resultados de análise elementar de CHN do novo complexo de cobre indicam a presença de um átomo de cobre, uma molécula de ligante, dois átomos de cloro e três moléculas de água. % Exp. (%Calc.) C: 40,56 (41,00); H: 5,32 (4,93) e N: 8,87 (8,57). A análise de espectroscopia na região do UV-Vis indicou a presença de uma transição *d-d* em 728 nm com $\epsilon = 82,0 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. O ensaio de voltametria cíclica indicou a presença de um

processo redox irreversível com pico anódico em $-0,144 \text{ V}$ vs Fc/Fc^+ e um pico catódico em $-1,134 \text{ V}$ vs Fc/Fc^+ . Segundo os dados apresentados pela análise de espectrometria de massas por *electrospray* (ESI/MS), no modo positivo, verificou-se que o complexo de cobre, em solução de $\text{CH}_3\text{OH}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1), gera quatro sinais característicos com *m/z* de 731,1; 660,1; 383,0 e 347,1, sendo estes atribuídos as espécies: $[\text{Cu}_2(\text{L})_2\text{Cl}]^+$; $[\text{Cu}_2\text{L}(\text{CH}_3\text{OH})_5\text{Cl}_2\text{H}_2\text{O}]^+$; $[\text{CuHLCl}]^+$ e a sobreposição dos sinais $[\text{CuHL}]^+$ e $[\text{Cu}_2\text{L}_2]^{2+}$, respectivamente.

Após síntese e caracterização do ligante e do complexo, realizou-se a avaliação da atividade antitumoral frente às linhagens de células carcinogênicas de linfóide humano (U937) e de células normais do sangue periférico (PBMC), sendo utilizado o método de metabolização do MTT para ambos os ensaios. Os dados de IC_{50} obtidos são apresentados na Tabela 1 e comparados com a ação da cisplatina frente às mesmas linhagens.

Tabela 1. Avaliação antitumoral frente a células U937 e PBMC ($1,0 \times 10^5$ células. cm^{-3})

Compostos testados	IC_{50} ($\mu\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$)	
	U937	PBMC
HL	>200	-
$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	>200	-
$[\text{Cu}(\text{HL})\text{Cl}_2]$	$136,6 \pm 1,1$	>200
$\text{cis}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$	$16,0 \pm 0,9$	$37,5 \pm 1,0$

Verificou-se que o complexo sintetizado apresenta atividade antitumoral frente às células de U937 inferior à cisplatina, no entanto o tratamento com $200 \mu\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ do composto de cobre não apresentou redução da viabilidade celular das células normais (PBMC), indicando uma possível redução dos efeitos colaterais da cisplatina.

Conclusões

Os dados aqui apresentados indicam que a inserção do átomo de cobre é fundamental para potencializar a atividade antitumoral do ligante. Além disso, verifica-se que o complexo de cobre não é tóxico para as células normais de PBMC até a concentração de $200 \mu\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, porém apresenta uma redução da viabilidade antitumoral das células de U937.

Agradecimentos

IFF e UENF.

- 1 B. Rose nberg, L. VanCamp, T. Krigas. Nature. 205, 698 (1965);
- 2 E. Gao , C. Liu , M. Zhu , H. Lin, Q. Wu, L. Liu. Anti-Cancer Agent. Me. 9, 356 (2009);
- 3 I. Ott. Coord. Chem. Rev..253, 1670(2009).