

Estudo da citotoxicidade de complexos de Ru(II) contendo o ligante 2-mercaptopirimidina, frente à células de câncer de mama (MCF-7)

Monize M. da Silva (PG)^{1*}, Eduardo E. Castellano (PQ)² e Alzir A. Batista (PQ)¹

¹ Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos – Laboratório de Estrutura e Reatividade de Compostos Inorgânicos- São Carlos, SP. ² Instituto de Física de São Carlos - Universidade de São Paulo - São Carlos, SP.

*monize_martins@yahoo.com.br

Palavras Chave: Rutênio, 2-mercaptopirimidina, citotoxicidade, câncer de mama, interação com DNA

Introdução

Nas últimas décadas a 2-mercaptopirimidina (Hmpm) tem recebido especial atenção por suas implicações bioquímicas¹, pois apresentam atividade antiviral, antibacteriana, antitumoral, antitireoidal e fungicida², o que fez aumentar o interesse na obtenção de complexos contendo este ligante. Complexos de Ru(II) têm sido extensivamente avaliados como potenciais agentes antitumorais³. Sendo assim, neste trabalho apresentaremos a síntese, caracterização e estudo da atividade citotóxica dos complexos [Ru(mpm)₂(PPh₃)₂] (**1**) e [Ru(mpm)₂(dppb)₂] (**2**) frente a células de câncer de mama MCF-7 e célula sadia de camundongo L929, bem como o estudo da interação destes complexos com o DNA.

Os complexos foram sintetizados a partir dos precursores [RuCl₂(PPh₃)₃] e [RuCl₂(dppb)(PPh₃)], utilizando a proporção de 1 de precursor para 2 de ligante, utilizando como solvente metanol.

Resultados e Discussão

Os complexos foram caracterizados por diversas técnicas, tais como RMN de ³¹P{¹H}, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, condutância molar, análise elementar, voltametria cíclica e de pulso diferencial e por difração de raios X de monocristal. Os espectros de RMN ³¹P{¹H} dos complexos apresentam um singleto em torno δ 50 ppm o que se atribuiu a fósforo *trans* ao nitrogênio, o que fica comprovado com a difração de raios X (Figura 1). O grupo espacial dos cristais obtidos é triclinico, P-1, e os valores de distâncias de ligação encontrados são condizentes com o esperado para este tipo de compostos.

O estudo de citotoxicidade foi realizado pelo método colorimétrico de MTT. Os resultados estão expostos na Tabela 1. O método utilizado para determinar a interação dos complexos com DNA foi a titulação por espectroscopia eletrônica na região de UV/Vis. O cálculo das constantes de força da interação do DNA foram realizados empregando a equação de *Neighbor Exclusion*.

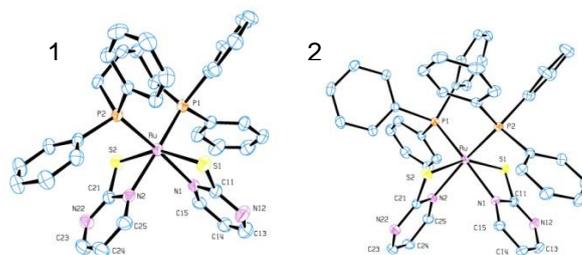


Figura 1. Estruturas de raios X dos complexos 1 e 2.

Tabela 1. Resultados para atividade citotóxica:

Complexos	IC ₅₀ (µmolL ⁻¹)	
	MCF-7	L929
1	99,32 ± 1,39	>200
2	91,67 ± 1,95	>200

No estudo de interação com o DNA, observou-se uma diminuição na absorção de luz apresentando um hipocromismo (**1**) 23% e (**2**) 31%. O Hipocromismo ocorre quando a forma de interação com o DNA é a intercalação⁴. Os valores de K_b obtidos foram na ordem de 10³- 10⁴ M⁻¹, esses resultados estão de acordo com outros presentes na literatura⁵. Serão realizados estudos de viscosidade e de eletroforese em gel para confirmar o resultado obtido na titulação e estudos de citotoxicidade em diferentes linhagens de câncer como: próstata, pulmão, fígado e leucemia.

Conclusões

Os complexos foram obtidos com alto grau de pureza e sua estrutura foi confirmada através das caracterizações e das estruturas de raios X. O estudo de citotoxicidade mostrou que os complexos apresentam atividade frente ao câncer de mama.

Agradecimentos

CNPq, CAPES e FAPESP

¹ Raper, E. S. *Coord. Chem., Rev.*, **1996**, 153, 199.

² Lang, E. S. et. all. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, 6, 1297.

³ Do Nascimento, F. B.; et. all. *J. Inorg. Biochem.* **2008**, 102, 1783.

⁴ Barton, J. K.; et. all. *Journal of the American Chemical Society*, **1984**, 106, 2172.

⁵ Kamatchi, T.S., et. all. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2013**, 59, 253.