

Complexos de lantanídeo(III) contendo ligante derivado do ácido dipicolínico para bioimageamento e avaliação da citotoxicidade frente a células normais e cancerígenas.

Jorge H.S.K. Monteiro^{*1} (PG), Daisy Machado² (PQ), Luciana M. de Hollanda² (PQ), Marcelo Lancellotti² (PQ), Italo O. Mazali¹ (PQ), Ana de Bettencourt-Dias³ (PQ), Fernando A. Sigoli¹ (PQ)

¹LMF, Instituto de Química, UNICAMP, ²Instituto de Biologia, UNICAMP, ³Department of Chemistry University of Nevada, Reno, EUA.

*jorge.monteiro@iqm.unicamp.br

Palavras Chave: luminescência, complexos, marcadores luminescentes, agentes anti-cancer.

Introdução

O desenvolvimento de complexos contendo íons lantanídeos para utilização como marcadores de proteínas específicas tem sido alvo de grandes grupos de pesquisa. Para a desejada aplicação o complexo deve ser solúvel e estável em água, possuir alto tempo de vida e elevado rendimento quântico de emissão e possuir grupos funcionais capazes de interagir com proteínas de interesse. Porém pouco se tem explorado a possibilidade do uso destes complexos como drogas, para o combate de células nocivas ao corpo humano, como por exemplo células cancerígenas. Este trabalho tem como objetivo: (i) síntese do ligante dipicNH₂ bem como seus complexos contendo európio(III) ou gadolínio(III); (ii) estudo das propriedades luminescentes dos complexos; (iii) aplicação dos complexos como marcador luminescente e (iv) citotoxicidade do ligante e do complexo de európio(III) frente a células saudáveis (NIH/3T3) - fibroblastos, glioma (NG97) e câncer de pâncreas (PANC1).

Resultados e Discussão

O ligante dipicNH₂ foi sintetizado partindo-se do ácido dipicolínico em reação composta de 5 etapas. O ligante foi caracterizado utilizando as técnicas de ¹H-RMN e espectrometria de massas. Os complexos M₃[Ln(dipicNH₂)₃] (M = K⁺ ou Cs⁺ e Ln = Eu³⁺ ou Gd³⁺) foram sintetizados suspendendo-se o ligante e o óxido do respectivo lantanídeo(III) em água a 100°C por 1 h seguido da adição de carbonato de potássio até pH ~6. Os complexos foram caracterizados utilizando-se FT-IR, espectrometria de massas, análise elementar de carbono e hidrogênio e difração de raios X de monocristal (Figura 1). A energia do estado tripleto do ligante igual a 24.219 cm⁻¹ foi obtida pelo espectro de emissão do complexo de gadolínio(III) (a ~77 K) com resolução temporal. O espectro de emissão do complexo K₃[Eu(dipicNH₂)₃] foi obtido a temperatura ambiente em solução aquosa contendo tampão TRIS (pH ~7,4) onde foram observadas todas as transições ⁵D₀→⁷F_J (J=0-4) características

37^ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

deste íon. O alto rendimento quântico obtido nessa solução aquosa (33 ± 1,7%) e o elevado tempo de vida do estado emissor ⁵D₀ (1,210 ± 0,001 ms), aliado a presença de um grupo funcional (-NH₂) permitiram que este composto fosse testado como marcador de células NG97 viabilizando o imageamento das mesmas por absorção de um fóton (Figura 1).

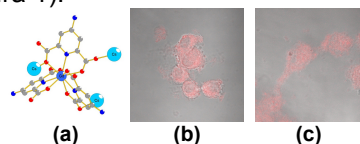


Figura 1. (a) Estrutura do complexo Cs₃[Gd(dipicNH₂)₃]. (b) Células NG97 após 3 h de tratamento. (c) Células NG97 após 24 h de tratamento.

De acordo com os dados de imageamento é possível observar morte celular após 24 h. Utilizando-se os testes de vermelho neutro e MTT, verificou-se que tanto o ligante como o complexo de európio não apresentam citotoxicidade frente a células normais NIH/3T3. Por outro lado apenas o complexo apresenta citotoxicidade frente as células cancerígenas NG97 e PANC1, visto que após 48 h houve diminuição da viabilidade celular, em relação ao controle, de ~50 e ~40% das células NG97 e PANC1, respectivamente.

Conclusões

A presença do lantanídeo é essencial tanto para utilização como marcadores, uma vez que estes são luminescentes, como agentes anti-câncer pois esta propriedade não foi observada nos testes com o ligante. Os elevados valores de (i) tempo de vida, (ii) rendimento quântico, (iii) estabilidade em pH fisiológico, a alta especificidade frente as células NG97 e PANC1 e baixa citotoxicidade frente a células NIH/3T3 candidatam esse complexo para possíveis aplicações na detecção e tratamento de células tumorais específicas.

Agradecimentos

FAPESP, PDSE/CAPES, CNPq, NSF, LMEOA.