

Busca por novo agente antitumoral utilizando a citidina como ligante

Vitória Freire (IC)^{1,*}, Rodrigo S. Corrêa (PQ)^{1,*}, Angélica E. Graminha (PG)¹, 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. * viihfreire@hotmail.com

Palavras Chave: complexos de rutênio, citidina, interação com DNA, câncer.

Introdução

Complexos metálicos utilizando bioligantes têm se mostrado promissores no tratamento do câncer, uma vez que muitos destes ligantes já estão inseridos nos organismos vivos possibilitando a formação de complexos capazes de mimetizar os alvos biológicos¹. Neste trabalho, utilizou-se o nucleosídeo citidina (CTD) como bioligante, o qual possui fragmentos do DNA.

O objetivo deste trabalho é a inserção do bioligante citidina no centro metálico de Ru(II), com o intuito de potencializar suas propriedades biológicas, além de explorar o comportamento químico dos ligantes de interesse biológico quando coordenados com o rutênio.

Resultados e Discussão

O complexo $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2(\text{CTD})(\text{bipy})]\text{ClO}_4$ foi sintetizado pela reação do ligante CTD com o precursor $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{bipy})]$ (1:1), em $\text{meOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:2), Et_3N e NaClO_4 . O complexo obtido foi caracterizado por técnicas como condutividade molar, RMN de ^1H , ^{13}C e $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, voltametria cíclica, espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV), UV-Vis, análise elementar e difração de raios X (Figura 1).

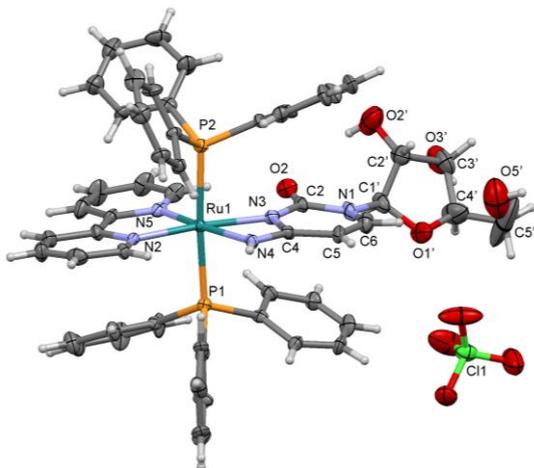


Figura 1. Estrutura cristalina do complexo $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2(\text{CTD})(\text{bipy})]\text{ClO}_4$.

Esse complexo é eletrólito 1:1, com condutividade molar de $22,7 \mu\text{S}/\text{cm}$ em CH_2Cl_2 . Dados eletroquímicos ($E_{\text{ox}}=802 \text{ mV}$ e $E_{\text{red}}=700 \text{ mV}$) mostram que o potencial de meia onda ($E_{1/2}$) para o par redox ($\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$) é de 751 mV e $I_{\text{pa}}/I_{\text{pc}}=1,0$, indicando um processo reversível. O espectro de

RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ apresentou um singlete em $37,6 \text{ ppm}$, devido a configuração fósforo *trans* a fósforo. Pelos dados de RMN de ^{13}C do complexo o grupo carbonila apresenta deslocamento químico em $169,6 \text{ ppm}$, enquanto no ligante livre este sinal ocorre em $165,5 \text{ ppm}$. Esse pequeno deslocamento é um indício de que a carbonila do ligante CTD não está coordenada ao metal, o qual foi confirmado pelo espectro de absorção na região do infravermelho, pois o estiramento da carbonila $\nu\text{C}=\text{O}$ apresenta valores de 1643 cm^{-1} e 1632 cm^{-1} para o ligante livre e o complexo, respectivamente. Pela estrutura de raios X, a citidina coordena-se ao centro metálico de maneira aniônica e bidentada pelos nitrogênios N3 e N4 (Figura 1).

A citotoxicidade do complexo foi avaliada em células MCF-7 (câncer de mama) e L929 (fibroblasto). Os resultados obtidos indicam que o complexo contendo citidina apresenta melhor atividade para células tumorais em relação a células normais (Tabela 1), enquanto ligante CTD livre é inativo nas concentrações avaliadas.

Tabela 1. Valores de IC_{50} (μM) e índice de seletividade (IS).

	MCF-7	L929	IS
complexo	$6,29 \pm 0,20$	$22,76 \pm 1,34$	3,62
cisplatina	$8,91 \pm 2,60$	$20,14 \pm 0,19$	2,60
CTD	>200	>200	-

Pela titulação espectrofotométrica na região UV/Vis de DNA sobre o complexo, obteve-se uma constante de interação (K_b) igual a $6,5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ e um hipocromismo de 23%, sugerindo que o complexo interage com o DNA, por ligações de hidrogênio.²

Conclusões

Um novo complexo de rutênio contendo citidina foi sintetizado e caracterizado. Esse é um promissor agente antitumoral contra câncer de mama, pois apresenta índice de seletividade comparável com a cisplatina.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq e CAPES.

¹ Meggers E. *Chem. Commun.* **2009**, 1001-1010.

² Dik-Lung Ma, C.-M. *et. all, Inorg. Chem.* **2007**, 46, 740-749.