

Novos complexos de ouro(I) com adamantano:citotoxicidade e inibição enzimática da TrxR.

Adriana Garcia (PG), Charlane C. Correa (PQ), Mauro V. Almeida (PQ), Heveline Silva* (PQ)
Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

*e-mail: heveline.silva@ufjf.edu.br

Palavras Chave: *ouro(I)*, *adamantano*, *câncer*, *TrxR*.

Introdução

A resistência celular desenvolvida por alguns tumores contra drogas como a cisplatina e carboplatina levaram a um crescente interesse pelo desenvolvimento de novos compostos que apresentem diferente mecanismo de ação. Neste contexto, surgiram os complexos de ouro que agem inibindo a enzima tioredoxina redutase (TrxR), que participa do balanço redox intracelular e é super expressa em células tumorais¹. A inibição da TrxR leva a um excesso de espécies oxigênio reativas (ROS) ocasionando a morte celular².

Neste trabalho testamos quatro novos complexos de ouro(I) com ligantes derivados do adamantano e fosfinas (**Figura 1**) em três linhagens de células tumorais (B16-F10, CT26, 4T1) e uma não tumoral (BHK-21) para determinar a citotoxicidade e seletividade dos compostos. Avaliamos também a capacidade de inibição da TrxR através do ensaio de redução do DTNB (Sigma T9698).

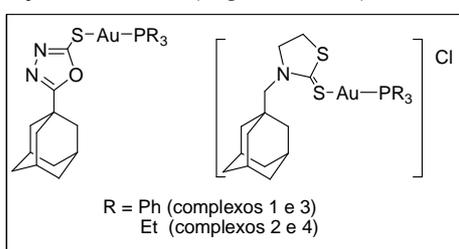


Figura 1. Complexos de ouro(I).

Resultados e Discussão

As estruturas dos compostos foram propostas com base em dados de análise elementar, espectroscopia IV e Raman, RMN de ¹H e ¹³C, além da difração de raios X por monocristal para os ligantes e o complexo 1 (**Figura 2**).

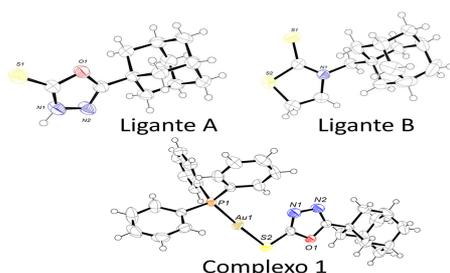


Figura 2. Diagrama ORTEP ligantes e complexo 1.

O teste de inibição da TrxR indicou que todos os compostos foram capazes de inibir parcialmente a enzima na concentração testada (5 µM) (**Figura 3**). E a atividade citotóxica dos compostos foi avaliada em comparação com a Cisplatina e a Auranofina através do teste MTT e **Tabela 1** apresenta os resultados.

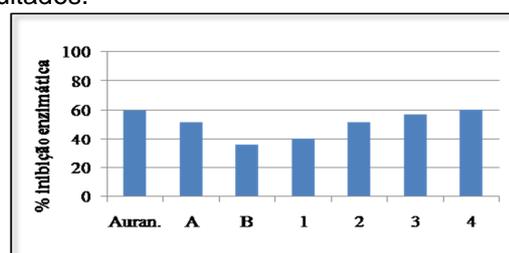


Figura 3. % de inibição da TrxR.

Tabela 1. Cl_{50} Concentração Inibitória de 50% do Crescimento Celular ($\mu\text{mol.L}^{-1} \pm \text{SD}^*$).

	B16-F10	CT26	4T1	BHK21
A	>100	55 ± 17	>100	>100
1	5,7 ± 0,5	5,7 ± 0,9	6,6 ± 0,5	18,5 ± 2,9
2	1,2 ± 0,2	1,8 ± 0,8	1,6 ± 0,5	5,5 ± 0,1
B	9,0 ± 0,6	34,2 ± 10,9	30,9 ± 3,2	17,2 ± 6,7
3	1,8 ± 0,5	1,8 ± 0,3	3,0 ± 1,8	6,9 ± 0,8
4	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,1 ± 0,2	5,8 ± 0,1
Aura	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,4	0,6 ± 0,2	1,6 ± 0,5
Cisp.	33,5 ± 5,5	5,0 ± 1,7	6,2 ± 2,5	18,1 ± 10,9

Conclusões

Os complexos com etilfosfina (2 e 4) foram mais ativos que seus análogos com fenilfosfina (1 e 3), sendo que o complexo 4 alcançou porcentagem de inibição da TrxR igual a da Auranofina. Os complexos foram mais citotóxicos que seus ligantes livres, o que indica que a complexação com ouro favoreceu a atividade e também se mostraram mais seletivos que a cisplatina, sendo que o complexo 4 apresentou resultados de seletividade superior aos da Auranofina, sendo o mais promissor entre os compostos sintetizados.

Agradecimentos

UFJF, CAPES, FAPEMIG, CNPq e RQ-MG.

¹ Ortego, L.; et al. *J. Inorg. Bio.* **2014**, *130*, 32-37.

² Rubbiani, R.; et al.. *Med. Chem. Commun.* **2013**, *4*, 942.