

Novos complexos de Cobre(II)-fenantrolina com potencial atividade antitumoral.

Francimar L. de S. Junior¹ (IC), Mayara J. C. de Medeiros¹ (IC), Ana C. F. de Brito¹ (PQ), Francisco O. N. da Silva¹ (PQ), Mariana S. S. P. Costa² (PG), Hugo A. O. Rocha² (PQ), Daniel de L. Pontes^{1*} (PQ).

¹Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Instituto de Química, Natal – RN. francimar_junior@hotmail.com

²Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Departamento de Bioquímica, Natal – RN.

Palavras Chave: Complexos, Cobre, Fenantrolina.

Introdução

A busca por agentes antitumorais mais eficientes e que apresentem menores efeitos colaterais tem sido um dos grandes desafios da atualidade.

Neste contexto, complexos do sistema cobre(II)-fenantrolina tem se mostrado bastante promissores, principalmente pela possibilidade de atuação na fragmentação do DNA acarretando na morte de células tumorais¹.

Neste trabalho são apresentados os resultados de síntese e caracterização de três complexos $[Cu(phen)L_2]^n$, onde L = Cl⁻, 4-Aminopiridina ou base de Schiff, bem como a avaliação da citotoxicidade dos mesmos frente a células renais embrionárias humanas (HEK-293) e adenocarcinoma (786-0).

Resultados e Discussão

O complexo *cis*- $[Cu(phen)Cl_2]$ (1) foi utilizado como precursor para a síntese do $[Cu(phen)(4apy)_2]Cl_2$ (2). Já o composto $[Cu(phen)(apvan)_2]Cl_2$ (3) foi obtido a partir da reação de (2) e *o*-vanilina em metanol.

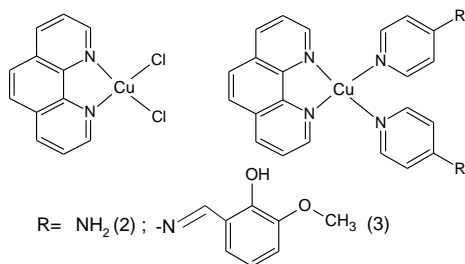


Figura 1. Estruturas propostas para (1), (2) e (3).

Os espectros eletrônicos dos complexos em meio aquoso apresentaram bandas $\pi-\pi^*$ IL da phen entre 206 e 294 nm. As bandas d-d do Cu(II) foram observadas 710 nm (1), 632 nm (2) e 630 nm (3). O deslocamento hipsocrômico com a substituição dos Cl⁻ por 4apy é coerente com a força dos ligantes. A pequena variação da d-d entre (2) a (3) indica que a formação da base de Schiff não altera significativamente o desdobramento do campo. O complexo (3) apresenta ainda uma banda em 400 nm referente a transição $(n-\pi^*)$ da C=N da base de Schiff.

Os espectros IV dos complexos apresentaram bandas em 856 e 721 cm⁻¹, características da phen. Para o composto (2) foi observada ainda uma banda em 932 cm⁻¹ referente ao ligante 4apy, enquanto a

presença do $\nu(C=N)$ em 1604 cm⁻¹ no composto (3) é indicativo da formação da base de Schiff (apvan).

Estudos de MTT dos compostos revelaram citotoxicidade dose-dependente. O composto (3), por exemplo, foi bastante efetivo em relação a 786-0 com viabilidade celular inferior a 40%, para concentração 0,1 μ M e não citotóxico para a HEK-293.

Na tabela 1 são apresentados os valores das bandas d-d, potenciais de redução Cu^{2+/1+} (Ag/AgCl) e % de morte celular obtidos por citometria de fluxo. Os resultados de citometria para a concentração 10 μ M indicaram uma boa contribuição do mecanismo de morte celular por apoptose e apoptose tardia, embora necrose também tenha sido detectada.

Tabela 1. Relação das bandas d-d dos complexos, potenciais catódicos e resultados da citometria.

Complexo	Banda d-d (nm)	E _{pc} (mV)	Apoptose/ Apoptose tardia
(1)	710	-49	13,44 %
(2)	632	-310	13,87 %
(3)	630	-231	18,40 %

A análise morfológica nuclear (DAPI), indicou uma clara diminuição no número de células viáveis além de uma expressiva alteração na morfologia e fragmentação nuclear, conforme comparação das Fig.2a (controle) e Fig. 2b, obtido para 100 μ M de (3).

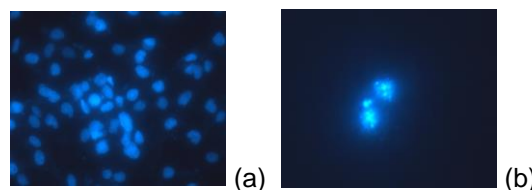


Figura 2. Morfologia nuclear (DAPI), aumento: 40X. (a) Controle e (b) Células tratadas com 100 μ M de (3)

Conclusões

Os resultados espectroscópicos e eletroquímicos evidenciaram a síntese dos complexos de interesse e os estudos biológicos apresentaram resultados significativos de citotoxicidade, principalmente para o composto (3).

Agradecimentos

UFRN, Capes, Propesq e LQCPol.

¹ Kellet, A.; Howe, O.; O'Connor, M. *et al*, F. R. B. M.. 2012, 53, 564.