

## Avaliação da atividade antitumoral de um complexo de cobre(II) contendo grupo naftol

Érika S. Bull<sup>1,2</sup> (PG)\*, Samila R. Morcelli<sup>2</sup> (PG), Rafaela O. Moreira<sup>2</sup> (PG), Wagner da S. Terra<sup>2</sup> (PG), Franz V. Borges<sup>1</sup> (PQ) Christiane Fernandes<sup>2</sup> (PQ), Adolfo Horn Jr<sup>2</sup> (PQ), Milton M. Kanashiro<sup>3</sup> (PQ). \*erikabull@gmail.com

<sup>1</sup>IFF, Câmpus Campos Centro, Campos dos Goytacazes, RJ. <sup>2</sup>LCQUI, UENF, Campos dos Goytacazes, RJ. <sup>3</sup>LBr, UENF, Campos dos Goytacazes, RJ.

Palavras Chave: antitumoral, complexo de cobre(II)

### Introdução

Os ensaios “*in vitro*” empregando-se células neoplásicas desempenham cada vez mais importância na investigação de novos compostos de coordenação com atividade antitumoral. Buscando correlacionar os dados já existentes da atividade antitumoral exibida por compostos de coordenação<sup>1</sup>, relatamos neste trabalho o estudo do efeito sobre a viabilidade e o tipo de morte celular mediada por um complexo de cobre(II)<sup>2</sup>, [Cu(L)(Cl)]Cl sendo L= 1-[2-hidroxibenzil (2-piridilmetil)amino]- 3- (2 -naftiloxi)- 2-propanol, empregando-se microensaio empregando MTT, marcação dupla com anexina e PI, avaliação do ciclo celular e avaliação do potencial da membrana mitocondrial.

### Resultados e Discussão

O ensaio de viabilidade celular foi realizado através de microensaio colorimétrico empregando o MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil brometo tetrazólico). O resultado do experimento relaciona a população de células capazes de reduzir o MTT (metabolicamente ativas), o que é diretamente proporcional a viabilidade celular.

**Tabela 1.** IC<sub>50</sub> (µmol.L<sup>-1</sup>) sobre a viabilidade celular baseado no ensaio de citotoxicidade celular por MTT, incubado por 36 horas.

Linhagem	IC <sub>50</sub> (µmol.L <sup>-1</sup> )			
	Ligante	CuCl <sub>2</sub>	Complexo	Cisplatina
THP-1*	>100	>100	31,3±1,1	11,8±1,0
U937*	>100	>100	39,3±1,0	16,2±1,0
Molt-4*	>100	>100	26,8±1,1	21,4±1,0
Colo-205*	>100	>100	35,6±1,1	46,7±1,1
H460*	>100	>100	26,5±1,1	>100
SKMEL-5*	>100	>100	39,1±1,1	>100

\*U937- leucemia monocítica aguda; THP-1- leucemia monocítica humana; Molt-4- leucemia linfóide aguda; Colo205- câncer de cólon; H460- câncer de pulmão; SKMEL-5- melanoma.

Os resultados mostram que o complexo de cobre(II) foi capaz de reduzir de maneira significativa a viabilidade celular de todas as linhagens de células tumorais humanas testadas (IC<sub>50</sub> < 40µmol.L<sup>-1</sup>). Todos os testes foram realizados em dois experimentos isolados, sendo cada um em triplicata.

A fim de confirmar o tipo de morte celular da linhagem U937 induzida pelo complexo, foi

realizado o experimento de marcação dupla com anexina V e iodeto de propídio (PI). Após 24 horas de incubação do complexo (80 µmol.L<sup>-1</sup>) as células foram marcadas e analisadas no citômetro de fluxo, sendo o complexo capaz de induzir mais de 90% de morte celular por apoptose.

O tipo de morte celular da linhagem U937 também foi confirmada utilizando a citometria de fluxo para a identificação das células durante as fases do ciclo celular. As células com baixo conteúdo de DNA aparecem na região Sub-G1 do histograma, um indicativo de apoptose. Foi observado que o complexo (80 µmol.L<sup>-1</sup>, 36 horas de incubação) promoveu acentuado deslocamento da população das células U937 (cerca de 60%) para a fase Sub-G1.

A fim de analisar a via apoptótica de atuação do complexo, foi realizada a avaliação do potencial da membrana mitocondrial, por citometria de fluxo. A alteração do potencial de membrana é um passo importante na indução da apoptose pela via mitocondrial. O experimento foi realizado utilizando o marcador catiônico lipofílico fluorescente JC-1 (iodeto de 5, 5', 6, 6'-tetracloro- 1, 1', 3, 3'-tetraetilbenzimidazolilcarbocianina). O complexo (80 µmol.L<sup>-1</sup>, 36 horas de incubação) foi capaz de reduzir o potencial de ação da membrana mitocondrial em mais de 96% para a linhagem U937.

### Conclusões

O complexo de cobre(II) mostrou-se ativo frente às 6 linhagens investigadas. Experimentos de marcação com anexina e PI, avaliação do ciclo celular e avaliação do potencial da membrana mitocondrial indicam que o complexo induz um efeito citotóxico frente a U937 através da indução de morte celular por apoptose, com provável via mitocondrial.

### Agradecimentos

CNPq, FAPERJ, UENF, IFF.

<sup>1</sup>Mjos, K. D; Orvig, C.. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4540-4563.

<sup>2</sup> Lopes, B. F. Tese (Doutorado em Ciências Naturais) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Campos dos Goytacazes, **2012**.