

Complexos de Coordenação como Antagonistas β - Seletivos de Receptores de Estrogênio

Karine F. de Andrade¹ (PG), Carlos R. da Silva² (PQ), Luiz A. Simeoni¹ (PQ), Francisco de A. R. Neves¹ (PQ) e Carlos F. de S. Castro^{2,*} (PQ) fred@ucb.br

¹Laboratório de Farmacologia Molecular, Curso de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade de Brasília, Brasília - DF.

²Curso de Química, CCEH, Universidade Católica de Brasília, 71966-700, Taguatinga, DF, Brasil
Palavras Chave: ERs, salen, antagonista.

Introdução

Os receptores de estrogênio (ERs) fazem parte da superfamília dos receptores nucleares. Os quais constituem fatores de transcrição que dependem de ligantes. Atuam através de ligação a seqüências específicas no DNA, denominadas elementos responsivos ao hormônio (HRE), localizados na região promotora dos genes¹.

A atividade do ER é dependente da síntese e da disponibilidade de seu ligante, o estradiol. O controle deste processo está diretamente envolvido no desenvolvimento ou não do câncer de mama².

Metodologia

Síntese dos Complexos:

Os complexos metálicos (Sn, Cu, Fe e Cr) foram preparados de acordo com a metodologia descrita na literatura³, na qual o ligante foi convertido em seu respectivo sal com hidróxido de sódio e em seguida, reagido com o sal do metal de transição. A caracterização dos produtos foi feita através de análise comparativa de p.f., ultravioleta (UV) e infravermelho (IV).

Ensaio de Gene Repórter:

As células derivadas de promonócitos humanos (U937), mantidas em cultura em meio RPMI foram coletadas por centrifugação e numa segunda etapa suspendidas (10 milhões) em 0,5 mL de solução PBS, contendo 0,1% de dextrose que foram co-transfectados o vetor de expressão do ER α ou ER β em conjunto com 3.0 μ g do gene repórter ERE-luciferase. A seguir as células foram suspensas e transferidas para uma cuveta, onde foram eletroporadas. Em seguida, incubadas durante 18 a 24h a 37°C com etanol (controle negativo), com 1 μ g de estradiol na concentração de 10⁻⁶M (controle positivo), ou com o ligante (salen) na concentração 10⁻⁶M para os ensaios com ER. Ao final deste período essas células foram centrifugadas e lisadas e o extrato celular será utilizado para medida da atividade da luciferase em luminômetro.

Resultados

Os complexos apresentam uma banda característica no UV em 257 nm, atribuída à ligação C=N. No IV, nos complexos, observamos ausência da banda correspondente ao estiramento da hidroxila, presente no espectro do ligante.

Conforme pode ser observado pela Figura 1, os complexos de coordenação testados apresentaram atividade antagonista β -seletiva para os receptores de estrogênio.

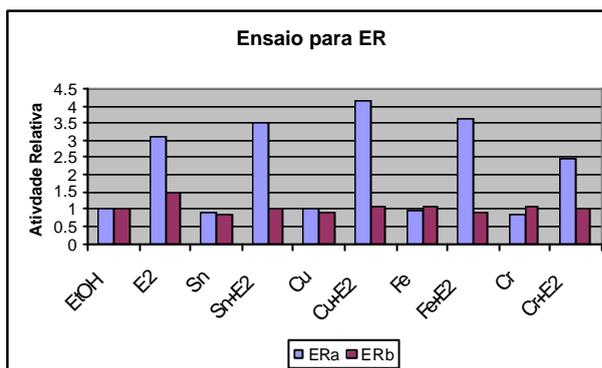


Figura 1. Ensaio para Receptores de Estrogênio

Conclusões

Os ligantes testados apresentaram atividade antagonista β -seletiva para os receptores de estrogênio, independente do metal coordenado (Sn, Cu, Fe e Cr).

Agradecimentos

Ao Laboratório de Farmacologia Molecular da UnB, a colaboração da Rilva Grigório e à UCB.

¹ Barra, B.B.; Velasco, L. F. R.; Pessanha, R. P.; Campos, A. M.; Moura, F. N.; Dias, S. M. G.; Polikarpov, I.; Ribeiro, R. C. J.; Simeoni, L. A. e Neves, F. A. R. *Arq Bras Endocrinol Metab*, **2004**, 48 25.

² Vessela N. K., Therese S., Jurgen G., Anita L., Noriko Y., Rolf K., Nobuhiro H., P.E. L. Anne-L.B.D. *Clinical Cancer Research*, **2005**, 11, 878

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

³ da Silva, C. R., et al, 24^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (24^a RASBQ), Poços da Caldas – MG, 2001.