

Investigação da atividade imunológica de [Pd(bzan)(dppf)(NCS)], bzan e dppf (bzan= benzilidenoanilina; dppf = 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno).

Sandra Regina Ananias(PQ)¹, Alessandra Stevanato(PG)², Adelino Vieira de Godoy Netto(PQ)², Michelle Corrêa Rocha(PG)¹, Anderson Martinez Santana(PQ)², Antonio Eduardo Mauro(PQ)², Iracilda Zeppone Carlos(PQ)¹; e-mail: sandra_ananias@yahoo.com.br

¹Depto. de Análises Clínicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Unesp, CEP 14801-902, Araraquara, SP, Brasil;

²Depto. de Química Geral e Inorgânica, Instituto de Química – Unesp, CEP 14081-970, Araraquara, SP, Brasil.

Palavras Chave: ciclometalados, atividade imunológica, óxido nítrico, peróxido de hidrogênio.

Introdução

O interesse pelas propriedades farmacológicas de complexos inorgânicos tem aumentado nos últimos anos visando alcançar curas para várias enfermidades. O desenvolvimento de novas drogas antitumorais contendo metais consiste na síntese de espécies que induzam a respostas imunes apropriadas e hajam seletivamente contra as células malignas. Ciclometalados de paládio(II) apresentaram elevada atividade antitumoral incentivando o interesse pela química e farmacologia destes compostos¹. Assim, este trabalho descreve a investigação da resposta imune em macrófagos peritoneais murinos, por 24 e 48h, mediante a ação do [Pd(bzan)(dppf)(NCS)] (1), ligantes bzan e dppf [bzan= benzilidenoanilina; dppf = 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno], e do padrão de comparação *cis*-platina (2). Os efeitos dos intermediários reativos de nitrogênio (NO) e de oxigênio(H₂O₂) também foram investigados.

Resultados e Discussão

A determinação da citotoxicidade, pela técnica de MTT² [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolol], indica que os macrófagos peritoneais de camundongos são sensíveis ao potencial tóxico de (1), (2) e dos ligantes bzan e dppf. Nota-se que a citotoxicidade é tempo-dependente, pois os valores médios de IC₂₅ e IC₅₀ de 48h são menores que os de 24h. O índice de citotoxicidade (IC) de (1) é maior do que de (2), Tabela1, mas expressivamente menor do que os da bzan e dppf. Isto mostra que a coordenação dos ligantes ao metal faz com que sua citotoxicidade diminua consideravelmente *in vitro*.

Os IC₂₅ de 24h, mas não de 48h, de (1), bzan, dppf e (2) produzem H₂O₂ estatisticamente significativos (ES) em relação aos controles negativo (C-) e positivo (C+) (PMA = forbol miristato acetato). O IC₂₅ de 24h somente para (1) produz H₂O₂ (ES) em relação à (2), já para 48h nem (1) produz H₂O₂. Os ligantes não produzem H₂O₂ em relação à (1). Os IC₅₀ de 24h de (1), bzan, dppf e (2) produzem H₂O₂ (ES) em relação aos (C-) e (C+). Nota-se que (1) e dppf produzem

H₂O₂ (ES) em relação à (2). Os IC₅₀ de 48h para bzan, dppf e (2) não produzem H₂O₂ (ES) em relação ao (C-). (1) produz H₂O₂ (ES) em relação à (C-) e a (2). Os ligantes produzem H₂O₂ (ES) em relação à (1).

Tabela 1. Valores de IC₂₅ e IC₅₀ de (1), (2), bzan e dppf frente a macrófagos peritoneais murinos.

Composto	IC ₂₅ ^{1,2}	IC ₅₀ ^{1,2}
[Pd(bzan)(dppf)(NCS)] ^a	43,64±4,16	69,33±4,16
bzan ^a	1486,03±1,73	2794,25±1,73
dppf ^a	116,46±5,25	188,66±5,25
<i>Cis</i> -platina ^a	18,88±2,14	62,88±2,14
[Pd(bzan)(dppf)(NCS)] ^b	37,79±4,66	70,63±4,66
bzan ^b	698,27±1,00	1516,34±1,00
dppf ^b	118,42±3,42	183,48±3,42
<i>Cis</i> -platina ^b	8,10±1,67	25,15±1,67

¹5x10⁴ células / cavidade; ² Valores de média ± DP expressos em µM; a = 24h de exposição; b = 48h de exposição

Os IC₂₅ de 24h de (1), bzan, dppf e (2) produzem NO (ES) em relação ao (C-). (1) e ligantes produzem NO (ES) em relação à (2). O ligante bzan não produz NO (ES) em relação à (1), já dppf sim. Os IC₅₀ de 24h de (1), bzan e (2) não produzem NO (ES) em relação ao (C-), somente dppf sim. O (C+) produz NO (ES) em relação à (1) e ligantes. (1) e ligantes produzem NO (ES) em relação à (2). Bzan não produz NO (ES) em relação à (1), mas dppf sim. Os IC₂₅ para 48h de (1), ligantes e (2) produzem NO (ES) em relação ao (C-). (1) e ligantes produzem NO (ES) em relação à (2). Os ligantes produzem NO (ES) em relação (1). Os IC₅₀ de 48h de bzan, dppf e (2) produzem NO (ES) em relação ao (C-), já (1) não. O (C+) produz NO (ES) em relação à (1) e ligantes. (1) e ligante produzem NO (ES) em relação à (2). Os ligantes produzem NO (ES) em relação à (1). O (C+) produz NO (ES) em relação à (1), (2) e ligantes para 24 e 48h.

Conclusões

Os resultados de NO e de H₂O₂ demonstram que (1), bzan e dppf podem ser usados, provavelmente, como anti-inflamatórios, pois inibem os mesmos.

Agradecimentos

Os autores agradecem a CAPES, CNPq e FAPESP.

¹De Almeida, E. T.; Mauro, A.E.; Santana, A. M.; Netto, A. V. G.; Carlos, I. Z.. *Quim. Nova*, **2005**, 28, 405.

²Mosmann, T. *J. Immunol. Methods*. **1983**, 65, 55.