Atividade antiproliferativa de complexos de cobre(II) sobre a linhagem celular LMM3 (adenocarcinoma mamario murino).

Sandra Regina Ananias^{1*}(PQ), Alexandre de Oliveira Legendre²(PQ), Alessandra Stevanato²(PQ), Adelino Vieira de Godoy Netto²(PQ), Michelle Correa Rocha¹(PQ), Antonio Eduardo Mauro²(PQ), Iracilda Zeppone Carlos¹(PQ); 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: complexos de cobre(II), índice de citotoxicidade

Introdução

A aplicação de complexos metálicos em sistemas biológicos é uma das áreas que tem despertado grande interesse na Química Inorgânica moderna, na qual os pesquisadores combinam dados provenientes dos ricos campos da Química dos metais e os processos biológicos que controlam a vida¹. Neste contexto, este trabalho trata da avaliação da atividade citotóxica de complexos de cobre (II), $[\text{Cu}(\text{X})_2(\text{pn})]_2$ (X= Cl, SCN ou NO_3 e pn =1,3-propanodiamina), frente a linhagem tumoral contínua LMM3. Como padrão de comparação utilizou-se a *cis*-platina ou *cis*-DDP. A linhagem tumoral de adenocarcinoma murino MM3, foi cedida pela Dra. Elisa Bal de Kier Joffé, do Instituto de Oncologia Angel H. Roffo – Buenos Aires – Argentina. Essa linhagem celular foi originada de adenocarcinoma mamário obtido em camundongos Balb/c, transplantável, com metástase para o pulmão. Essas células são tetraplóides, não possuem capacidade de produzir fibronectina e induzem metástase no pulmão. A literatura traz relatos de espécies de cobre (II) contendo ligantes nitrogenados como agentes quimioterápicos despertando nosso interesse por esta classe de compostos de coordenação².

Resultados e Discussão

Sabe-se que compostos de cobre(II) atraem cada vez mais o interesse da comunidade científica devido suas propriedades físicas, químicas e biológicas. Destaca-se além de sua alta solubilidade em solventes comuns como água, características fundamentais, que o tornam acessível para a síntese de compostos de coordenação devido a seu baixo preço e disponibilidade, o que possibilita a preparação de materiais inorgânicos com uma ampla variedade de efeitos farmacológicos, tais como as atividades antitumorais.

Nos ensaios para determinação da citotoxicidade, usando ensaio para MTT^3 [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2-5-difeniltetrazólio], verificou-se que as células tumorais LMM3 são sensíveis ao potencial tóxico dos compostos de cobre, $[\text{Cu}(\text{X})_2(\text{pn})]_2$ [X= Cl(1), SCN(2) ou NO_3 (3)]. Os valores dos índices de citotoxicidade

correspondentes a 25% e 50%, IC_{25} e IC_{50} estão apresentados na tabela 1.

Observou-se que a citotoxicidade para as células tumorais LMM3 mostrou-se tempo-dependente, dado que os valores médios de IC_{25} e IC_{50} de 48 h apresentaram-se menores que os de 24 h para os compostos (1), (2) e a *cis*-DDP. A espécie (2) apresenta maior citotoxicidade do que a *cis*-platina para IC_{50} após 24h de exposição à célula LMM3.

Tabela 1. Valores de IC_{25} e IC_{50} dos compostos frente à célula tumoral LMM3 após 24 e 48h de exposição.

Composto	$\text{IC}_{25}^{1,2}$	$\text{IC}_{50}^{1,2}$
$[\text{Cu}(\text{Cl})_2(\text{pn})]_2^a$	220,57±3,20	539,15±3,20
$[\text{Cu}(\text{SCN})_2(\text{pn})]_2^a$	90,12±4,66	186,78±4,66
$[\text{Cu}(\text{NO}_3)_2(\text{pn})]_2^a$	135,25±1,75	273,42±1,75
<i>Cis</i> -DDP ^a	54,32±2,20	207,10±2,20
$[\text{Cu}(\text{Cl})_2(\text{pn})]_2^b$	96,75±3,11	193,30±3,11
$[\text{Cu}(\text{SCN})_2(\text{pn})]_2^b$	70,98±1,17	171,94±1,17
$[\text{Cu}(\text{NO}_3)_2(\text{pn})]_2^b$	199,18±0,87	421,13±0,87
<i>Cis</i> -DDP ^b	22,40±2,56	36,41±2,56

¹ 3×10^4 células / cavidade; ² Os valores acima são dados como média ± DP de cinco animais em triplicata, valores determinados por uma curva dose-resposta, expressos em μM ; a = 24h de exposição; b = 48h de exposição

Conclusões

Compostos de cobre podem ser usados como agentes antitumorais, pois testes preliminares contendo a célula LMM3 transplantada em camundongos demonstram resultados bastante promissores. Neste trabalho verificamos a maior citotoxicidade para a espécie (2), provavelmente por causa da presença do pseudohaleta (SCN).

Agradecimentos

Os autores agradecem a CAPES, CNPq e FAPESP pelo suporte financeiro.

¹ Menidiatis, C.; Methenitis, C.; Nikolis, N. e Pneumatikakis, G. J. *Inorg. Biochem.* **2004**, 98, 1795.

² Wang, M.; Meng, Z.; Liu, B.; Cai, G.; Zhang, C.; Wang, X. *Inorg. Chem. Comm.* **2005**, 8, 368.

³ Mosmann, T. J. *Immunol. Methods.* **1983**, 65, 55.