

Estudo da atividade antitumoral *in vitro* de dois complexos mononucleares de cobre(II) sobre células leucêmicas

Érika S. Bull¹ (PG)*, Josane A. Lessa¹ (PG), Christiane Fernandes¹ (PQ), Adolfo Horn Jr¹ (PQ), Milton M. Kanashiro² (PQ), Fernanda H. Côrtes² (IC) *erikabull@gmail.com

¹LCQUI - UENF - Campos dos Goytacazes/RJ; ²LBR – UENF - Campos dos Goytacazes/RJ.

Palavras Chave: atividade antitumoral, complexos de cobre(II), apoptose.

Introdução

A cisplatina, $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$, é um dos agentes quimioterápicos mais eficientes, empregado no tratamento de vários tipos de tumores.¹ Entretanto, assim como a maioria dos agentes quimioterápicos conhecidos, lesa tanto as células cancerosas como as normais, atuando de forma não específica. Outro problema relacionado ao uso prolongado destes agentes quimioterápicos é o surgimento de tumores resistentes.² Estes fatores têm motivado o desenvolvimento de novos compostos e a investigação da sua atividade citotóxica.

Neste trabalho, apresentamos resultados comparativos da atividade anti-tumoral *in vitro* de dois complexos de cobre(II), frente a cinco linhagens de células leucêmicas.

Resultados e Discussão

A síntese e caracterização dos compostos $[Cu(HPCINOL)Cl]Cl \cdot CH_3OH^3$ **1** e $[Cu(H_2BPCINOL)Cl]Cl \cdot H_2O^4$ **2** foram previamente descritos. As estruturas de raios X revelaram que estes dois complexos são diferenciados apenas pela substituição de um grupo piridina (complexo **1**), por um grupo fenol (complexo **2**), como mostrado na Figura 1.

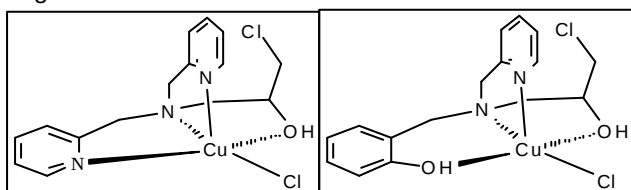


Figura 1. Estruturas para os cátions $[Cu(HPCINOL)Cl]^+$ **1** e $[Cu(H_2BPCINOL)Cl]^+$ **2**.

Foram realizados estudos citotóxicos dos complexos **1** e **2** frente as seguintes células leucêmicas: THP-1, U-937, HL-60, Jurkat e Molt-4. As células foram incubadas com diferentes concentrações dos compostos **1** e **2**, sendo a indução da morte por apoptose ou necrose observada após 12, 24 e 36 horas. As características morfológicas de morte por apoptose ou necrose foram avaliadas pela fluorescência celular promovida pelos corantes laranja de acridina e brometo de etídio. Avaliando-se a Tabela 1 pode-se constatar que a

troca do grupo piridina em **1** pelo grupo fenol em **2** potencializou a atividade do composto frente as células U-937, HL-60 e Jurkat, sendo similar a Dose Efetiva 50% (DE_{50}) dos dois compostos frente as células Molt-4 no tempo de 12 h. No entanto, nos tempos de 24 e 36 h, o composto **1** foi mais efetivo que o composto **2** frente a esta célula. Dentre as 5 células estudadas, as células THP-1 foram as mais sensíveis, sendo o composto **1** o mais ativo na indução da morte por apoptose.

Tabela 1. DE_{50} ($\mu mol/L$) dos complexos **1** e **2**.

Célula	Tempo de incubação (horas)					
	12 h		24 h		36 h	
	Composto		Composto		Composto	
	1	2	1	2	1	2
THP-1	34	78	27	64	27	47
U-937	>400	306	>400	190	>400	171
HL-60	>400	188	286	155	228	149
Jurkat	>400	152	>400	124	367	89
Molt-4	301,4	290	225	233	63	182

Conclusões

O composto **2** foi mais ativo sobre as células U-937, HL-60 e Jurkat, sendo a célula THP-1, mais sensível ao composto **1**. Tais resultados indicam que a atividade anti-tumoral destes complexos é dependente da estrutura dos mesmos.

Agradecimentos

CNPq, FAPERJ.

¹ Fricker, P. S. *Metal compounds in cancer Therapy. In the role of metals in cancer therapy*. Chapman and Hall: London, 1994.

² Boulakas, T. e Vougiouka, M. *Oncology Report*. 2003, 10, 1663.

³ Fernandes, C.; Parrilha, G. L.; Santiago, L. J. M.; Kanashiro, M. M.; Boniolo, F. S.; Bortoluzzi, A. J.; Vugman, N. V.; Herbst, M. H. e Horn Jr., A. *Inorganica Chimica Acta*. 2006, 356, 3367.

⁴ Bull, E. S.; Lessa, J. A.; Fernandes, C.; Horn Jr, A.; Bortoluzzi, A. J.; Catharino, R. R.; Benassi Neto, M.; Eberlin, M. N.; Kanashiro, M. M. e Côrtes, F. H. *XIII BMIC*, Fortaleza, **2006**, pág. 72.