

Avaliação da resposta imunológica e citotoxicidade do organometálico [Pd(bzan)(SCN)(dppe)] e dos ligantes *N,N'*-benzilidenoanilina (bzan) e 1,1'-bis(difenilfosfina)etileno (dppe).

Alessandra Stevanato (PG)¹, Sandra Regina Ananias (PQ)², Adelino Vieira de Godoy Netto (PQ)¹, Michelle Corrêa Rocha (PG)², Antonio Eduardo Mauro (PQ)¹, Iracilda Zeppone Carlos (PQ)²

e-mail: alessandrastevanato@yahoo.com.br

¹Depto de Química Geral e Inorgânica, Instituto de Química – Unesp, CEP 14081-970, Araraquara, SP, Brasil.

²Depto de Análises Clínicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Unesp, CEP 14801-902, Araraquara, SP, Brasil;

Palavras Chave: Metalofármacos, resposta imunológica, óxido nítrico, peróxido de hidrogênio.

Introdução

O crescente interesse pela química inorgânica medicinal resulta dos avanços conseguidos com o desenvolvimento de novos metalofármacos, principalmente daqueles aplicados como drogas antitumorais¹. Atualmente a cisplatina representa a droga antitumoral mais conhecida contendo um metal². Aplicações análogas às da cisplatina ocorrem com compostos de paládio(II), estando amplamente citada na literatura a potencialidade biológica dos mesmos, principalmente daqueles contendo fosfinas como ligantes. No entanto, cabe citar a existência de poucos estudos relacionando compostos organometálicos com a resposta imunológica, como a liberação de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e óxido nítrico (NO) mediados por macrófagos. Assim, neste trabalho faz-se uma avaliação da resposta imunológica em macrófagos peritoneais murinos do tipo *Balb/C*, utilizando o complexo [Pd(bzan)(NCS)(dppe)] (**C2**), os ligantes *N,N'*-benzilidenoanilina (bzan) (**C3**) e 1,1'-bis(difenilfosfina)etileno (dppe) (**C4**), e a cisplatina como padrão (**C1**).

Resultados e Discussão

O complexo organometálico de paládio(II), [Pd(bzan)(NCS)(dppe)] (**C2**), foi avaliado quanto ao seu potencial antitumoral em células de macrófagos peritoneais de camundongos do tipo *Balb/C*, expondo-as a diferentes concentrações de [Pd(bzan)(NCS)(dppe)] (**C2**), por períodos de 24 e 48 h de incubação em estufas, sob tensão constante de 7,5% de CO₂. O mesmo procedimento foi aplicado aos compostos como a cisplatina (**C1**) (utilizada como padrão), e os ligantes bzan (**C3**) e dppe (**C4**). A técnica utilizada foi do MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio].

A Tabela 1 ilustra os valores médios de IC₅₀ para cada composto e/ou ligante por períodos de 24 e 48 h de exposição.

Tabela 1. Valores de IC₅₀ (μmol/L) dos compostos Cisplatina (C1), [Pd(bzan)(NCS)(dppe)] (C2), bzan (C3) e dppe (C4) testados em macrófagos peritoneais após 24 e 48 horas de exposição.

Composto	IC ₅₀ – 24h	IC ₅₀ – 48h
C1	62,88±2,14	25,15±1,67
C2	18,59±3,85	16,00±2,35
C3	2794,25±1,73	156,34±1,01
C4	188,66±2,04	162,96±3,36

Cabe salientar que o índice de citotoxicidade do complexo de paládio(II) (**C2**) foi menor do que o da cisplatina (**C1**). Verifica-se também que a citotoxicidade é tempo-dependente, visto que os valores médios de IC₅₀ para 48h são significativamente menores que os valores médios de IC₅₀ para 24h. A ativação de macrófagos peritoneais foi avaliada considerando a concentração de mediadores químicos liberados como peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e óxido nítrico (NO), evidenciando que o composto organometálico [Pd(bzan)(NCS)(dppe)] (**C2**), os ligantes *N,N'*-benzilidenoanilina (bzan) (**C3**) e 1,1'-bis(difenilfosfina)etileno (dppe) (**C4**), e a cisplatina (**C1**), inibem a liberação dos mesmos, dessa forma podem ser classificados como anti-inflamatórios.

Conclusões

Foi possível observar que o complexo de paládio(II) (**C2**) possui alta citotoxicidade *in vitro* quando comparado aos ligantes bzan (**C3**), dppe (**C4**) e ao padrão usado, a cisplatina (**C1**), visto que seu índice de citotoxicidade (IC₅₀) foi significativamente menor. Com relação aos mediadores químicos liberados, como NO e H₂O₂, pode-se inferir sua atuação como anti-inflamatório.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq, Capes e Fapesp pelo suporte financeiro.

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

² Kostova, I. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, **2006**,
1, 1.