Atividade citotóxica e incorporação de um complexo de Pt(II) com a doxiciclina em células tumorais.

Flávia Cristina S. de Paula[1](PG), Wendell Guerra[1](PG), Josiane Nicácio Silveira[2](PQ),

Elene C. Pereira-Maia[1*](PQ). *e-mail: elene@qui.ufmg.br

[1]*Departamento de Química – ICEx,* [2]*Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas - FAFAR, Universidade Federal de Minas Gerais 31.270-901, Belo Horizonte-MG, Brasil.*

Palavras Chave: tetraciclinas, platina(II), citotoxicidade, acumulação intracelular

Introdução

As tetraciclinas constituem um grupo de moléculas com atividade antimicrobiana de amplo espectro. Estes antibióticos apresentam baixa toxicidade, baixo custo e podem ser administrados por via oral. Recentemente, sintetizamos complexos metálicos de tetraciclinas com paládio(II) e platina(II), que se mostraram ativos em bactérias resistentes.

Uma das aplicações mais importantes de complexos metálicos na clinica médica é no tratamento do câncer. Motivadas pelas propriedades favoráveis das tetraciclinas e pela atividade antitumoral de complexos de Pt(II), neste trabalho, estudamos a atividade citotóxica e a incorporação em células tumorais de um complexo de Pt(II) com doxiciclina.

Resultados e Discussão

O complexo de Pt(II) da doxicilina (Pt-Dox) (Figura 1) foi descrito anteriormente por Guerra *et al*..[1]

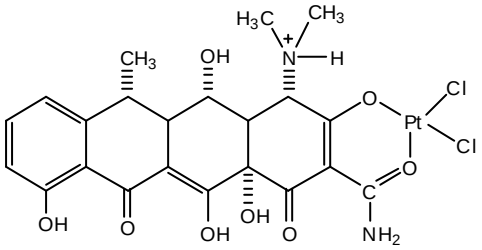

Figura 1. Complexo Pt-Dox

Estudamos o efeito deste complexo no crescimento de células tumorais e a sua acumulação no interior das células.

Os testes de citotoxicidade foram realizados em células de eritroleucemia de origem humana, linhagem K562. A linhagem celular foi cultivada em meio RPMI 1640 (Sigma®) acrescido com 10% de soro fetal (Biomedia Company®) a 37°C em atmosfera de CO_2 a 5%. As culturas foram iniciadas a 10^5 células/mL. As células foram incubadas por quatro dias em ausência e presença de diferentes concentrações de Pt-Dox. As células foram contadas e a sensibilidade ao composto foi avaliada através da concentração necessária para inibir 50% do crescimento celular (CI_{50}).

A determinação da concentração de droga no interior das células foi efetuada segundo protocolo desenvolvido no nosso grupo de pesquisa através da dosagem de platina por absorção atômica em forno de grafite.[2]

A CI_{50} do complexo Pt-Dox foi de 12,5 µmol/L. Este valor é bem próximo do observado para a carboplatina, cuja CI_{50} é de 9,9 µmol/L.[2] Na Tabela 1 estão relacionadas as porcentagens de inibição do crescimento celular e os valores da concentração intracelular de platina após quatro dias de incubação das células K562 com Pt-Dox.

Tabela 1. Porcentagem de inibição do crescimento celular e concentração intracelular de platina após quatro dias de incubação da K562 com o complexo Pt-Dox.

[Pt-Dox] (µmol/L)	% inibição	$[Pt]_i$ (mol/célula)
0,5	14,29	$1,50 \times 10^{-16}$
1,0	23,80	$1,97 \times 10^{-16}$
10,0	47,62	$5,49 \times 10^{-16}$
50,0	85,71	$3,57 \times 10^{-15}$

* $[Pt]_i$: concentração intracelular de platina.

Conclusões

O complexo Pt-Dox na concentração de 12,50 µmol/L inibe 50% do crescimento celular da linhagem de células tumorais K562. Quando as células são tratadas com a CI_{50}, a concentração intracelular de Pt(II) é de 5,9 x 10^{-16} mol/célula.

O alvo intracelular deste complexo pode ser o ADN à semelhança de outros compostos de platina(II), como a cisplatina.

Agradecimentos

CNPq e FAPEMIG.

[1] Guerra, W.; Silva, I. R.; Azevedo, E. A.; Monteiro, A. R.; Bucciarelli-Rodriguez, M.; Chartone-Souza, E.; Silveira, J. N.;

Fontes, A. P. S. e Pereira-Maia, E. C., J. Braz. Chem. Soc. **2006,** 17, 1627.
[2]Pereira-Maia, E.; Garnier-Suillerot, A., J. Biol. Inorg. Chem. **2003**, 8, 626.