

Síntese, caracterização e estudo da atividade biológica de complexos metálicos derivados do ácido 5-nitroorótico

Kátia S. Silva (IC), Breno P. Espósito (PQ)*.

Universidade de São Paulo – Instituto de Química, Av. Lineu Prestes 748 – sala 1265. CEP: 05508-000, São Paulo – SP. breno@iq.usp.br

Palavras Chave: ácido nitroorótico, ródio, cobalto, K562.

Introdução

Após o êxito alcançado pela cisplatina e outros complexos platínicos na terapia antitumoral [1], novos complexos metálicos têm sido propostos para maximizar a atividade, aumentar a seletividade e/ou reduzir os efeitos colaterais provocados por tais medicamentos [2]. Na quimioterapia baseada em metalofármacos, uma estratégia interessante consiste na utilização de ligantes biológicos para a formação de complexos, dado que (1) por um lado, podem facilitar a internalização de íons metálicos tóxicos na célula-alvo, ou (2) por outro, podem agir como seqüestradores (“scavengers”) de metais tóxicos ao qual o organismo foi acidentalmente exposto. Como as células tumorais dispõem de mecanismos específicos para a captação de nucleobases [3], estudou-se o uso do ácido 5-nitroorótico, uma pirimidina, no metabolismo dos íons cobalto e ródio em células tumorais.

Resultados e Discussão

Os complexos de Rh^{3+} ou Co^{2+} com 5-nitroorotato de potássio (L) foram sintetizados em solução aquosa sob refluxo, purificados por recristalização e caracterizados por análise elementar, análise termogravimétrica em fluxo de ar, e espectroscopias Raman e UV-visível.

Testes de citotoxicidade sobre células K562 foram executados por exposição a soluções de CoL, RhL ou L (L = 5-nitroorotato) em DMSO (concentrações finais: 0 – 2,5 mM) por 24 h a 37°C. A viabilidade celular foi quantificada através do teste colorimétrico de MTT.

Dados de %CHN são coerentes com as seguintes estruturas: $[CoL_2]NO_3 \cdot 2H_2O$ (% calc/exptal: C: 21,55/21,56; H: 2,21/1,44; N: 18,29/17,60) e $[RhL_2]Cl \cdot H_2O$ (% calc/exptal: C: 21,27/20,60; H: 1,53/1,03; N: 18,44/16,81). Os espectros eletrônicos (Figura 1) mostram o deslocamento das bandas de absorção nos complexos, comparadas com as bandas do ligante, atestando a formação dos complexos.

A viabilidade celular dos compostos está representada na Figura 2. A julgar pela magnitude das concentrações envolvidas, os complexos apresentaram-se pouco tóxicos (comparando-se por exemplo com a IC50 da cisplatina em K562, 79 μM [4]), e os perfis de atividade biológica foram pouco diferenciados em relação ao ligante livre. CoL_2
31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

mostrou-se ligeiramente mais tóxico que RhL_2 na maior concentração estudada.

Figura 1. Espectros eletrônicos.

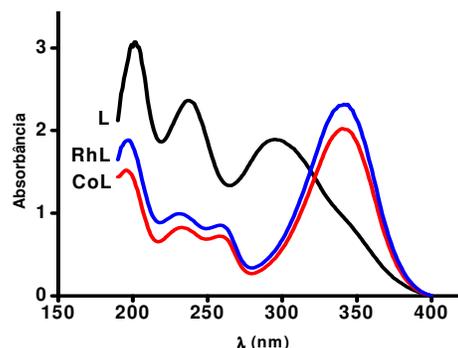
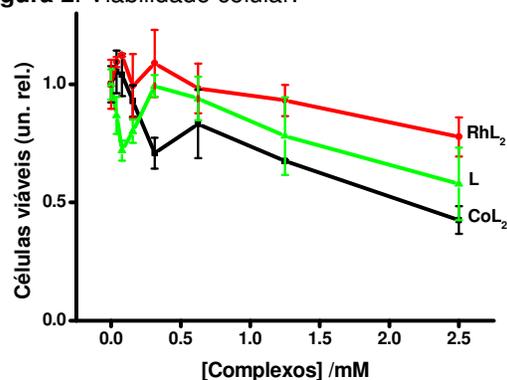


Figura 2. Viabilidade celular.



Conclusão

Os complexos de Co e Rh com 5-nitroorotato foram sintetizados com sucesso e apresentaram pouca toxicidade para a linhagem K562. A possibilidade desse ligante funcionar como um atenuador da toxicidade provocada por metais pesados (“scavenger”) é sugerida por esses dados.

Agradecimentos

FAPESP; Prof^a. Dr^a. Paola Corio (IQUSP).

¹ Guo, Z. J. e Sadler, P. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 1513.

² Espósito, B. P. e Najjar, R. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 232, 137.

³ Maeda, T.; Kato, R.; Toyama, K. e Tamai, I. *Yakugaku Zasshi*, **2004**, 124(Supl 4), 225.

⁴ Espósito, B.P.; Zyngier, S. B.; Souza, A. R. e Najjar, R. *Metal-Based Drugs* **1997**, 4, 333.