

Efeito Leishmanioestático de nitrosilo complexos *trans*-[RuNO(NH₃)₄L]³⁺ (L = L-Hist, ImN, nic, isn, P(OEt)₃ e 4-pic)

José Clayston M. Pereira (PG)¹, Vanessa Carregaro (PG)², Diego L. Costa (PG)², João S. Silva (PQ)², Fernando Q. Cunha (PQ)³, Douglas W. Franco (PQ)¹

1. Instituto de Química de São Carlos-USP.

2. Departamento de Bioquímica e imunologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

3. Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

Palavra-chave: *Leishmania major*, óxido nítrico e rutênio

Introdução

Devido ao efeito antiparasitário atribuído ao óxido nítrico, doadores de NO têm sido usados como potenciais agentes terapêuticos contra leishmaniose¹. Neste trabalho, avaliamos o efeito microbicida dos nitrosilo complexos *t*-[RuNO(NH₃)₄L]³⁺, (L = L-Hist, ImN, nic, isn, P(OEt)₃ e 4-pic) e [RuNOHedta] como doadores de NO na cultura de *Leishmania major*.

Resultados e Discussão

A inibição de crescimento da forma promastigota de *Leishmania major* (1x10⁷) foi avaliada na presença de nitrosilo complexos incubados por 24 horas em meio de cultura do tipo schinneider. Este meio é rico em moléculas biológicas capazes de promover a redução do ligante nitrosilo e a posterior liberação do NO⁰ da esfera de coordenação.

Entre os íons complexos avaliados, o íon *t*-[RuNO(NH₃)₄(ImN)]³⁺ apresentou o melhor efeito leishmanioestático com IC₅₀ igual a 53μM. Por outro lado, o complexo *t*-[RuNO(NH₃)₄(Nic)]³⁺ apresentou o menor efeito inibitório (IC₅₀ = 6,1x10³ μM).

Esta diferença pode ser parcialmente explicada considerando a correlação entre atividade leishmanioestática e a constante de velocidade específica de liberação de NO. Assim, os complexos como *t*-[RuNO(NH₃)₄(ImN)]³⁺ e *t*-[RuNO(NH₃)₄(Isn)]³⁺, com maiores valores de k_{NO}, apresentam maior porcentagem de inibição de crescimento.

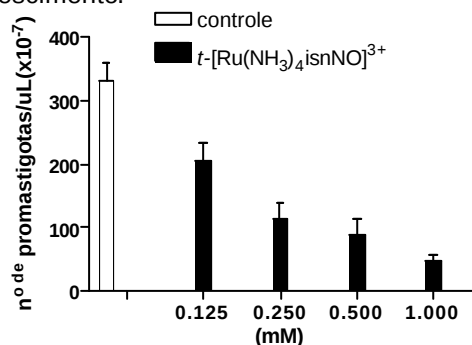


Figura 1: atividade Leishmanioestática de íons complexos *t*-[Ru(NH₃)₄IsnNO]³⁺ em promastigotas da *Leishmania major*. Tempo de incubação: 24 h. Resultados expressos como a média ± EPM, n = 6.

A atividade Leishmanioestática dos complexos *t*-[Ru(NH₃)₄L(SO₄)]⁺, (L = L-Hist, nic, isn, ImN e 4-pic) e [RuHedta(Cl)]⁻ também foi avaliada nas mesmas condições supracitadas exibindo efeito antiproliferativo inferior aos compostos análogos *t*-[RuNO(NH₃)₄L]³⁺.

tabela 1: atividade leishmanicida e constante de velocidade específica de liberação de NO de complexos de rutênio^a

Droga	IC ₅₀ (mM)	k _{NO} /s ⁻¹
<i>t</i> -[RuNO(NH ₃) ₄ (ImN)] ³⁺	53	0.16
<i>t</i> -[RuNO(NH ₃) ₄ (4-pic)] ³⁺	95	0.09
<i>t</i> -[RuNO(NH ₃) ₄ isn] ³⁺	180	0.043
<i>t</i> -[RuNO(NH ₃) ₄ (L-Hist)] ³⁺	760	0.14
<i>t</i> -[RuNO(NH ₃) ₄ P(OEt) ₃] ³⁺	960	0.97
[RuNOHedta]	1560	0.007
<i>t</i> -[RuNO(NH ₃) ₄ nic] ³⁺	6100	0.025

^a Resultados expressos como a média ± EPM, n = 6.

Conclusão

O efeito leishmanioestático atribuído aos nitrosilo complexos *t*-[RuNO(NH₃)₄L]³⁺, (L = L-Hist, nic, isn, ImN, P(OEt)₃ e 4-pic) e [RuNOHedta] está relacionado a sua capacidade de liberar NO quando ativado por redução.

Agradecimento

CAPES, FAPESP e CNPq

¹ M. D. Mossalayi, M. Arock, and D. Mazier, *Parasitol Today* **1999**, *15*, 342.

² G. F. P. Souza, J.K.U.Yokoyama-Yasunaka, A.B.Seabra, D.C.Miguel, M.G.Oliveira and S.R.B.Uliana, *Nitric Oxide :Biology and Chemistry*. **2006**,*15*, 209.