

## Viabilidade Celular de Melanomas Incubados com Complexos de Cobre Miméticos de Tirosinase.

Cléia Justino Nunes<sup>1\*</sup> (PG), Beatriz E. Borges<sup>2</sup>(PG), Lia Nakao<sup>2</sup> (PQ), Renaud Hardré<sup>3</sup> (PQ), Bruno Faure<sup>3</sup> (PQ), Marius Réglie<sup>3</sup> (PQ), Ana Maria da Costa Ferreira<sup>1</sup> (PQ) - [cleiajn@iq.usp.br](mailto:cleiajn@iq.usp.br)

<sup>1</sup>Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil; <sup>2</sup>Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil; <sup>3</sup>Institut des Sciences Moléculaires /Biosciences, Université Paul Cézanne, Marseille, France.

Palavras Chave: cobre, miméticos de tirosinase, citotoxicidade, melanomas, B16F10, TM1MNG3.

### Introdução

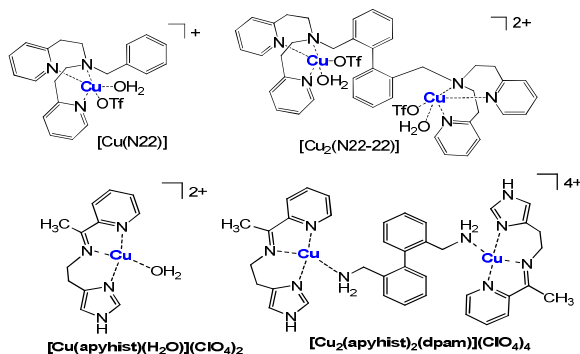
Nos últimos anos inúmeros estudos envolvendo agentes antitumorais têm sido desenvolvidos, especialmente na busca por novas metalodrogas capazes de causar apoptose.<sup>1</sup>

Neste trabalho investigamos a reatividade de compostos de cobre(II) (vide **Figura 1**), miméticos da enzima tirosinase, que apresenta dois centros metálicos. Esta enzima possui um papel importante na melanogênese, síntese de melanina nos melanócitos e tanto tirosinase como as chamadas TRP (*tyrosinase related proteins*) parecem ter também influência no aparecimento de melanomas, células tumorais derivadas de melanócitos.<sup>2</sup>

Sabe-se que o ligante modula a reatividade de íons de cobre,<sup>3</sup> e dessa forma quatro complexos, dois mononucleares e seus análogos dinucleares, foram utilizados para verificar a influência do ligante na citotoxicidade do cobre com relação a células melanomas B16F10 e TM1MNG3.

### Resultados e Discussão

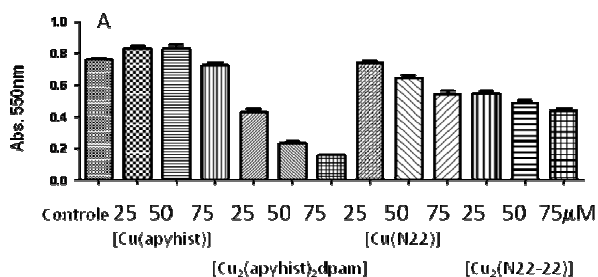
Os complexos estudados foram obtidos na forma de sal triflato,  $[\text{Cu}(\text{N22})(\text{H}_2\text{O})(\text{CF}_3\text{SO}_3)](\text{CF}_3\text{SO}_3)$  e  $[\text{Cu}_2(\text{N22-22})(\text{H}_2\text{O})(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ , ou perclorato  $[\text{Cu}(\text{apyhist})\text{H}_2\text{O}](\text{ClO}_4)_2$ ,  $[\text{Cu}_2(\text{apyhist})_2(\text{dpam})](\text{ClO}_4)_4$ , caracterizados por espectroscopia UV/Vis, IV e EPR.



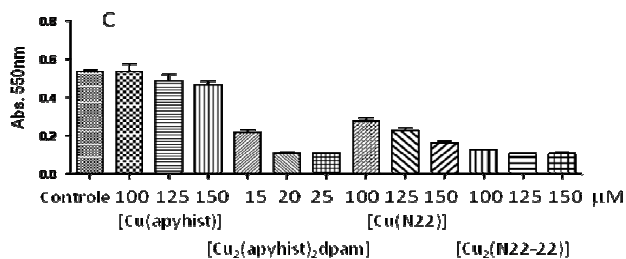
**Figura 1.** Complexos de cobre(II) estudados.

As linhagens celulares foram cultivadas em meio RPMI 1640 (Cultilab), em pH 6.9, suplementada com 5% de soro fetal bovino (SFB Cultilab). As células foram mantidas em estufa a 37 °C, contendo 5% de CO<sub>2</sub> e umidade controlada. Após o plaqueamento

em placas Elisa de 96 poços, com aproximadamente 10<sup>4</sup> células em cada poço, as células foram tratadas com os compostos de cobre mono- e dinucleares, em diferentes concentrações. A reatividade dos vários complexos foi comparada, após 24h de incubação, utilizando um controle contendo 10% de DMSO.



**Figura 2.** Citotoxicidade de células B16F10 encubadas com os complexos de cobre(II).



**Figura 3.** Citotoxicidade de células TM1MNG3 encubadas com os complexos de cobre(II).

### Conclusões

Para todos os complexos estudados observou-se que a viabilidade celular diminui com concentrações crescentes de cobre. O complexo dinuclear  $[\text{Cu}_2(\text{apyhist})_2(\text{dpam})]$  foi o mais reativo, para ambas as células estudadas. Os compostos mononucleares foram menos reativos que os correspondentes dinucleares.

### Agradecimentos

Apoio: FAPESP, CNPq, USP- CAPES/COFECUB

<sup>1</sup> C. Marzano, M. Pellei, F. Tsato, C. Santini, *Anti-Cancer Ag. Med. Chem.* 2009, 9, 185.

<sup>2</sup> S. Jawaid, T.I.H. Khan, H.M. Osborn, N.A.O. Williams, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* 9 (2009) 717-727

<sup>3</sup> G. Cerchiaro, K. Aquilano, G. Filomeni, G. Rotilio, M. R. Ciriolo, A. M. D. C. Ferreira, *J. Inorg. Biochem.*, 2005, 99, 1433.