

Atividade citotóxica contra células leucêmicas de complexos de ouro(III) com bis(tiossemicarbazonas): inibição da enzima tiorredoxina redutase

Josane A. Lessa^{1*} (PG), Karina S. O. Ferraz¹ (PG), Juliana C. Guerra²(TC), Luana F. de Miranda² (IC), Carla F. Dolabella²(PG), Elaine M. Souza-Fagundes²(PQ), Heloisa Beraldo¹(PQ) *josane@ufmg.br*

¹ Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brazil;

² Departamento de Fisiologia e Biofísica, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901 Belo Horizonte, Brazil

Palavras Chave: bis(tiossemicarbazona), complexos de ouro, citotoxicidade, tiorredoxina redutase.

Introdução

O uso de compostos de ouro para fins medicinais tem sido relatado desde a Antiguidade. Atualmente, compostos de ouro(I) são amplamente utilizados no tratamento de artrite reumatóide¹. Compostos de ouro(I) vêm despertando atenção também por sua capacidade em inibir o crescimento de células tumorais. Compostos de ouro(III) são igualmente interessantes para estudos em células tumorais, em razão das similaridades de ouro(III) com platina(II)². A atividade antiproliferativa de compostos de ouro deve-se à inibição da enzima tiorredoxina redutase (TrxR), envolvida na síntese do DNA³. Neste trabalho avaliou-se a atividade citotóxica frente a células leucêmicas HL-60 e Jurkat, de *N*(3)-metil (H₂Gy3Me), *N*(3)-etil e *N*(3)-fenil (H₂Gy3Ph) glicoxaldeído bis(tiossemicarbazonas) e seus complexos de ouro(III) [Au(H₂Gy3R)]Cl₃ (R = Me, Et ou Ph) (1-3) (Figura 1). Foi investigada, por método colorimétrico, a capacidade do complexo 1 de inibir a atividade da TrxR.

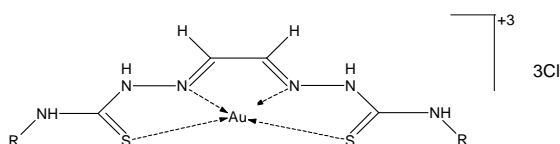


Figura 1. Estrutura genérica de complexos de ouro(III). R = metil (1), R = etil (2) e R = fenil (3).

Resultados e Discussão

Os complexos foram obtidos pela reação entre a bis(tiossemicarbazona) e HAuCl₄, e caracterizados por microanálises, medidas de condutimetria e por seus espectros de RMN e infravermelho. Os espectros de ¹H e ¹³C RMN (DMSO-*d*₆) sugerem que as bis(tiossemicarbazonas) se encontram na forma neutra nos complexos. Os sinais de C=N e C=S deslocam-se com a complexação, indicando a coordenação pelo sistema N₂S₂, como confirmado pelas variações nos espectros de infravermelho. As bis(tiossemicarbazonas) e seus complexos inibiram a proliferação de células tumorais HL60 e Jurkat na concentração de 10,0 μM. O complexo 1 inibe a atividade de TrxR, apresentando IC₅₀ de 2,90 μM (intervalo de confiança 95% = 2,49 – 3,37 μM). 1

34^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

inibe a atividade de TrxR em 4,3% a 50nM, e 77% a 5,0 μM. HAuCl₄ e auranofina inibem 85% e 91,2% (50nM) respectivamente. Entretanto, HAuCl₄ não apresenta atividade citotóxica nas linhagens HL60 e Jurkat (a 10 μM), embora seja mais ativo contra TrxR do que o complexo 1. Provavelmente o sal seria altamente hidrofílico, o que dificultaria sua passagem pela membrana celular.

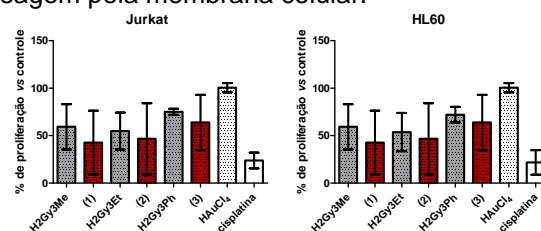


Figura 2. Atividade antiproliferativa de bis(tiossemicarbazonas), seus complexos de Au(III), HAuCl₄ e cisplatina (10,0 μM).

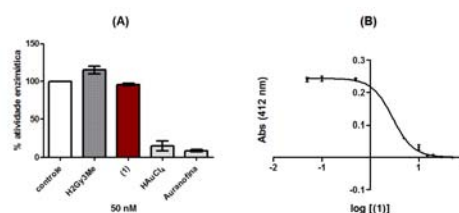


Figura 3. Atividade inibitória de TrxR de H₂Gy3Me, complexo 1, HAuCl₄ e auranofina (A); Curva de determinação de IC₅₀ para a inibição de TrxR pelo complexo 1 (B).

Conclusões

Os complexos 1-3 apresentam atividade citotóxica frente a células HL60 e Jurkat. O mecanismo de ação provavelmente envolve a inibição da atividade da TrxR. Este é o primeiro trabalho que relata inibição de TrxR por complexos de ouro(III) com bis(tiossemicarbazonas).

Agradecimentos

CNPq, FAPEMIG, INCT-INOFAR.

¹ Ott, I. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 1670.

² Tiekink, E. R.T. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2002**, 42, 225.

³ Bindoli, A.; Rigobello, M. P.; Scutari, G.; Gabbiani, C.; Casini, A. e Messori, L. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 1692.