

Compostos de estanho como potentes agentes citotóxicos e inibidores da tioredoxina redutase (TrxR)

Kely Navakoski de Oliveira (PQ)*, Vincent Andermark (IC), Ingo Ott (PQ)

*k.navakoski-de-oliveira@tu-bs.de

Departamento de Química Farmacêutica, Technische Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig (TUBs), Beethovenstraße, 55. Braunschweig-Alemanha

Palavras Chave: organoestanho, TrxR, anticancer

Introdução

A pesquisa e o desenvolvimento de compostos de organoestanho(IV) tem aumentado nos últimos anos e ocupado um papel importante na busca de novas terapias contra o câncer¹. Esses compostos exibem significativa atividade antiproliferante *in vitro* que, em alguns casos, é mais alta que a atividade correspondente a cisplatina e outros fármacos usados no tratamento clínico do câncer. Além disso, esses complexos têm se mostrados ativos *in vivo* com resultados encorajadores^{1,2}.

Nesse contexto, os derivados carboxilados assumem uma posição de destaque³, como o exemplo mostrado na figura 1 que apresentou um valor de ID₅₀ de 3,9 ng/mL contra células cancerígenas de bexiga HCVT29T².

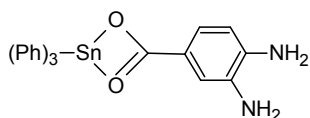


Figura 1: Trifenilestanho(IV) ativo contra células cancerígenas de bexiga (HCVT29T)

O mecanismo de ação desses compostos ocorre provavelmente pela inibição de enzimas como a tioredoxina redutase (TrxR), que está envolvida em processos patológicos como a proliferação tumores ou metástase⁴. O uso de complexos metálicos de ouro, platina, selênio e gadolínio como inibidores da TrxR já é conhecido⁵. Essa é a razão de nosso interesse na síntese de derivados de organoestanho(IV) e avaliação da atividade biológica, antitumoral e a inibição da TrxR.

Resultados e Discussão

Os quatro derivados de tri-n-butilestanho(IV) foram sintetizados pela reação entre o cloreto de tri-n-butilestanho(IV) e o ácido benzóico apropriado em tolueno, com um equivalente de trietilamina. Enquanto que os oito derivados de di-n-butilestanho(IV) foram obtidos da reação entre o oxido de di-n-butilestanho(IV) com dois equivalentes do ácido benzóico desejado em metanol (Fig. 2).

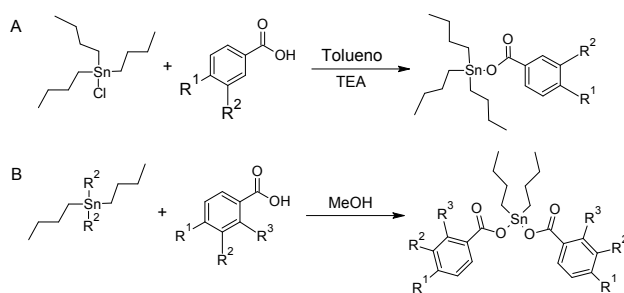


Figura 2. Síntese dos derivados de estanho. A) tri-n-butilestanho(IV). B) di-n-butilestanho(IV).

A estrutura dos compostos foi confirmada pelas análises de RMN ¹H e ¹³C, IV, MS e CHN.

A atividade antitumoral e a inibição da TrxR estão sendo investigadas. Porém, os resultados preliminares mostraram-se promissores. Os compostos apresentaram uma atividade antitumoral na ordem de 2 a 30 μM contra as células MCF-7 e HT-29. Além disso, também foram capazes de inibir a TrxR, na ordem de 15 a 80 μM. Indicando a possível relação existente entre a atividade antitumoral apresentada e a inibição da TrxR.

Conclusões

Os compostos foram obtidos de forma simples e os resultados preliminares mostram potentes ação antitumoral contra as linhagem de células MCF-7 e HT-29. A inibição da TrxR indica um provável mecanismo de ação desses compostos. Os primeiros resultados são animadores, que nos motivam a continuar com a investigação nessa área.

Agradecimentos

CAPES e DFG-FOR630 pelo apoio financeiro. A TUBs pela oportunidade.

¹Tabassum, S.; Pettinari, C. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 1761.

²Pruchnik, F.P.; et al. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 3214.

³Hadjikakou, S.K.; Hadjiliadis, N. *Coordination Chemistry Reviews.* **2009**, 253, 235.

⁴Ott, I. *Coordination Chemistry Reviews.* **2009**, 253, 1670.

⁵Ott, I., et al. *J. Med. Chem.* **2009**, 53, 763.