

Avaliação da atividade antitumoral e mutagênica dos complexos [Pd(dmba)(μ-I)]₂ e [Pd(dmba)(I)tu].

Antonio C. Moro (PQ)^{1*}, Adelino V. G. Netto (PQ)¹, Antonio E. Mauro (PQ)¹, Iracilda Z. Carlos (PQ)², Flávia A. Resende (PG)³, Eliana A. Varanda (PQ)³

¹ Instituto de Química de Araraquara, UNESP, 14800-900, Araraquara-SP.

² Departamento de Análises Clínicas, FCFar, UNESP, 14801-902, Araraquara-SP.

³ Departamento de Ciências Biológicas, FCFar, UNESP, 14801-902, Araraquara-SP.

moro@iq.unesp.br

Palavras Chave: Pd(II), antitumoral, mutagenicidade.

Introdução

Atualmente, a quimioterapia fornece a cura para muitos tumores humanos. Dentre os metalofármacos de Pt(II), se destacam a cisplatina e a carboplatina, aprovadas em todo o mundo para o tratamento do câncer. Os compostos de Pd(II) conhecidos como ciclopalladados despertam interesse na área médica, visto que exibem atividades antitumoral e antimicobacteriana promissoras¹. A introdução segura de novos compostos na terapêutica, requer a avaliação do potencial genotóxico para uso em humanos. Há uma relação estreita entre mutagênese e a carcinogênese já que ambas apresentam alterações abruptas em uma única célula. Assim, recomenda-se a utilização de ensaios de mutagenicidade para a avaliação genotóxica de substâncias já existentes e de novos fármacos². Motivados pelas aplicações biológicas dos complexos de Pd(II), este trabalho descreve a síntese, a caracterização de dois compostos e suas potencialidades antitumorais, bem como a avaliação da atividade mutagênica.

Resultados e Discussão

O complexo [Pd(dmba)(μ-I)]₂ (**1**) foi obtido mediante reação entre o [Pd(dmba)(μ-Cl)]₂, (dmba = N,N-dimetilbenzilamina) e o KI na razão molar 1:2. O complexo [Pd(dmba)(I)tu] (**2**) foi preparado via clivagem do dímero **1** pelo ligante tiouréia (tu) na proporção 1:2 (Fig. 1). Os complexos foram caracterizados por IV, RMN de ¹H e ¹³C. A presença dos ligantes dmba e tu em **2** foi confirmada pelas espectroscopias no IV e de RMN de ¹H e ¹³C.

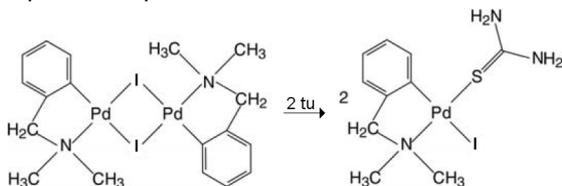


Figura 1. Formação do [Pd(dmba)(I)tu] (**2**).

Atividade Antitumoral: As citotoxicidades de **1**, **2**, dmba, tu e da droga cisplatina foram avaliadas contra células murinas de adenocarcinomas (mamário, LM3; pulmonar, LP07), pelo ensaio do 35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2il)-2,5-brometo de difeniltetrazólio]. As concentrações dos compostos testados variaram de 10-140 μM, e os efeitos dos mesmos sob as células foram determinados após 24 h de incubação. Assim, a Tabela 1 apresenta os valores de IC₅₀ (concentração que inibe em 50% a proliferação celular).

Tabela 1. IC₅₀ (μM) dos complexos de Pd(II) e dos ligantes frente às células LM3 e LP07.

Composto	IC ₅₀ (LM3)	IC ₅₀ (LP07)
dmba ¹	> 140	> 140
tu ¹	> 140	> 140
1	36,3±3,2	60,7±2,2
2	14,4±1,9	50,8±2,2
cisplatina ¹	30,3±3,7	4,3±0,4

Avaliação da mutagenicidade (Teste de Ames): O teste caracteriza-se pela utilização de linhagens indicadoras de *S. typhimurium* sensíveis às substâncias capazes de induzir diferentes tipos de mutação. Na presença de agentes mutagênicos, estas linhagens revertem o caráter de auxotrofia para a síntese de histidina e passam a formar colônias em meio desprovido deste aminoácido. O aumento do número de colônias está diretamente relacionado à atividade mutagênica do composto². Os ciclopalladados **1** e **2**, diferentemente da cisplatina, não exibiram efeito mutagênico frente à linhagem TA98 de *S. typhimurium*.

Conclusões

As atividades biológicas dos complexos de Pd(II) mostraram-se bastante satisfatórias, e pode-se inferir que as possíveis aplicações terapêuticas de **1** e **2** não serão limitadas pela mutagenicidade.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Fapesp, CNPq e Capes pelo suporte financeiro.

¹ Moro, A. C.; Mauro, A. E.; Netto, A. V. G.; Ananias, S. R.; Quilles, M. B.; Carlos, I. Z.; Pavan, F. R.; Leite, C. Q. F. e Hörner, M. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *44*, 4611.

² Santos, J. L.; Varanda, E. A.; Lima, L. M. e Chin, C. M. *Revista Eletrônica de Farmácia* **2007**, *4*, 154.