

A enzima humana Topoisomerase IB como possível alvo de compostos de Rutênio II

Monize M. da Silva^{1,4*}(PG), Eduardo E. Castelano²(PQ), Victor M. Deflon²(PQ), Alessandro Desideri³(PQ) e Alzir A. Batista^{1*}(PQ).

¹ Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos. ² Instituto de Física de São Carlos-USP. ³ Instituto de Química de São Carlos-USP. ⁴ Departamento de Biologia da Universidade de Roma Tor Vergata.

*monizemsilva@gmail.com, daab@ufscar.br

Palavras Chave: Rutênio, Topoisomerase IB, câncer.

Abstract

The Topoisomerase IB Enzyme as possible target of ruthenium II compounds. The capacity of compounds to inhibit the topoisomerase IB, aiming to suggest possible mechanisms of action was evaluated.

Introdução

Compostos baseados em rutênio têm sido estudados como potenciais agentes antitumorais e antimetastáticos¹. Recentemente, complexos de rutênio têm recebido atenção considerável como inibidores da enzima topoisomerase, devido às suas ricas propriedades fotoquímicas e variadas formas de coordenação^{2,3}. As topoisomerase são enzimas essenciais e indispensáveis às quais estão envolvidas nos processos de replicação, transcrição, recombinação, reparo e segregação cromossômica do DNA⁴. Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar a capacidade dos compostos de Ru (II) de inibir a atividade da topoisomerase IB, buscando sugerir o possível mecanismo de ação dos compostos.

Resultados e Discussão

Os complexos [Ru(DA-MPM)(dppb)₂] (1) e [Ru(DA-MPM)(bipy)(dppb)]PF₆ (2), (onde DA-MPM=4,6-diamino-2-mercaptopyrimidina, dppb=1,4 bis (difenilfosfina)butano e bipy= 2,2'-bipiridina), foram caracterizados por diversas técnicas, tais como RMN de ³¹P{¹H}, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, condutância molar, análise elementar, voltametria cíclica e de pulso diferencial e por difração de raios X de monocristal. O estudo de citotoxicidade foi realizado pelo método colorimétrico de MTT, utilizando células de câncer de pulmão A549 e fibroblasto de pulmão, de camundongo, V79 onde os valores de IC₅₀ estão expostos na Tabela 1. A expressão e purificação da enzima topoisomerase humana IB foi realizada como descrita na literatura³.

O ensaio de relaxamento do DNA foi realizado adicionando simultaneamente Top-IB e o plasmídeo super-enovelado (pBlue-Script KSII(+)) na 39ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química: Criar e Empreender

presença de diferentes concentrações dos compostos e do DMSO como controle.

Tabela 1. Resultados para atividade citotóxica:

	IC ₅₀ (µM)		IS*
	A549	V79	
1	25,07 ± 1,26	>200	>7,98
2	1,20 ± 0,18	24,12 ± 0,32	20,10
Cis-Pt	11,54 ± 1,19	21,60 ± 1,28	1,87

$$*IS = [IC_{50}(V79)]/[IC_{50}(A549)]$$

A Figura 1 apresenta os resultados obtidos e é possível observar a correlação da concentração inicial de inibição da atividade da enzima Topoisomerase IB com o valor de IC₅₀. Apenas o complexo 2 apresentou inibição total da atividade da enzima nas concentrações estudadas.

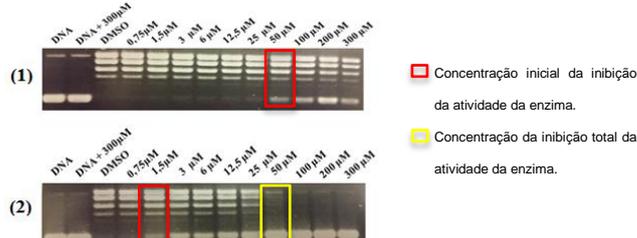


Figura 1. Ensaio de relaxamento do DNA, para os complexos 1 e 2.

Conclusões

Os complexos foram obtidos com alto grau de pureza e suas estruturas foram confirmadas via técnicas espectroscópicas e das estruturas de raios X. O estudo de citotoxicidade mostrou que os complexos apresentam atividade frente ao câncer de pulmão e a capacidade em inibir a atividade da enzima topoisomerase IB, sendo esse um possível mecanismo de ação destes complexos.

Agradecimentos

CNPq, CAPES e FAPESP

¹ Menezes, C. S.; et al. *Chem Biol Interact* **2007**, 167 (2), 116-24.

² DU, K.-J. et al. *European journal of medicinal chemistry* **2011**, 46(4), 1056-1065.

³ Camargo M.S.; et al. *Metallomics* **2016**, DOI: 10.1039/c5mt00227c.

⁴ Champoux, J.J. *Annual Review of Biochemistry* **2001**, 70, 369.