

Organometálicos de rutênio como possíveis metalofármacos: síntese, caracterização, interação com HSA e citotoxicidade.

Beatriz N. Cunha^{1,2*}(PG), Legna A. C. Vegas¹(PG), Rafael G. Silveira^{1,2}(PG), Ana M. Plutin³(PQ), Eduardo E. Castellano⁴(PQ), Alzir A. Batista¹(PQ).

¹Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos – Laboratório de Estrutura e Reatividade de Compostos Inorgânicos - São Carlos, SP. ²Instituto Federal Goiano - Campus Ceres - Ceres, GO. ³Facultad de Química, Universidad de la Habana – Laboratorio de Síntesis Orgánica - Habana, Cuba. ⁴Instituto de Física de São Carlos - Universidade de São Paulo - São Carlos, SP.

*beatriznc_@hotmail.com

Palavras Chave: Ru-organometálicos, citotoxicidade, interação HSA.

Abstract

Ruthenium organometallics as possible metallodrugs: synthesis, characterization, interaction with HSA and cytotoxicity. Two ruthenium organometallics complexes were obtained. They interact strongly with HSA. The compounds are cytotoxic.

Introdução

O câncer é uma doença de impacto mundial. Dentre os tipos mais incidentes está o de pulmão que já se tornou a causa mais importante de morte por câncer no mundo¹. A busca por compostos que possam atuar como futuros fármacos é de extrema relevância para a modificação de tal cenário. Os compostos de rutênio têm se destacado apresentando resultados promissores nesse âmbito². Este trabalho visa sintetizar, caracterizar e avaliar a citotoxicidade frente às linhagens de pulmão humana, tumoral (A549) e normal (MRC-5), além de realizar estudos de interação com a proteína albumina do soro humano (HSA) dos compostos organometálicos $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{PPh}_3)\text{T}_1]\text{PF}_6$ (composto **1**) e $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{PPh}_3)\text{T}_2]\text{PF}_6$ (composto **2**) (onde PPh_3 = trifenilfosfina; T_1 = 1-benzoil-3,3-dimetiltiouréia; T_2 = 1-benzoil-3,3-dietiltiouréia).

Resultados e Discussão

Os compostos **1** e **2** foram sintetizados e caracterizados por técnicas de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, análise elementar, condutividade molar, espectroscopia de absorção na região do infravermelho e difração de raios-X. Todos os dados obtidos pelas técnicas de caracterização convergem-se para a confirmação da estrutura obtida pela técnica de difração de raios-X, Figura 1, onde é possível observar que a coordenação dos ligantes, T_1 e T_2 , foi do modo bidentado, através átomos de enxofre e oxigênio, e evidencia a presença do contra-íon, PF_6^- . Para os estudos de interação dos complexos com a HSA determinou-se a supressão da fluorescência dos resíduos de triptofano da proteína, onde foi possível obter as constantes de supressão (K_{sv}) e ligação (k_b) por meio das equações de Stern-Volmer e Scatchard respectivamente. Os dados obtidos

indicam que a interação dos complexos com a proteína é forte e se estabelece por forças hidrofóbicas sendo o modo de interação estático.

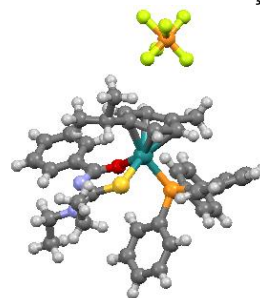


Figura 1. Estrutura cristalina do composto **2**.

A avaliação citotóxica nas linhagens humana de pulmão, tumoral, A549, e normal, MRC-5, foi realizada pelo método colorimétrico MTT, em 48h. Os resultados obtidos encontram-se, na Tabela 1.

Tabela 1. Valores de IC_{50} (μM) dos compostos **1** e **2** nas linhagens humanas de pulmão, A549 e MRC-5, e da droga de referência, cisplatina, com os respectivos índices de seletividade (IS).

	$\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$		
	A549	MRC-5	IS
1	1,59±0,09	1,69±0,24	1,06
2	2,39±0,28	2,85±0,81	1,20
cisplatina	11,84±1,19	-	-

Conclusões

Os compostos sintetizados apresentaram alta citotoxicidade, com valores de IC_{50} significativamente menores do que o do fármaco de referência, porém com baixa seletividade. A interação dos complexos com a albumina é forte, o que pode dificultar a disponibilização do composto na célula alvo.

Agradecimentos

CNPQ, CAPES, FAPESP e IFGoiano

¹ INCA. Estimativa-2014: incidência de cancer no Brasil, 2014.

² Ganeshpandian, M.; Loganathan, R.; Suresh, E.; Riyasdeen, A.; Akbarsha, M. e Palaniandavar, M. Dalton Trans. 2014, 43, 1203.