

Compostos de rutênio II como potenciais agentes antitumorais: atividade citotóxica e interação com a albumina sérica humana

***Adriana P. M. Guedes**¹ **Universidade Federal de São Carlos (PG)** adriana_quimica@hotmail.com,
Francielli M. S. Mello² **Universidade Federal de Goiás (PG)**, **Elisângela P. Silveira-Lacerda**² (PQ), **Alzir A. Batista**¹ (PQ).

Universidade Federal de São Carlos, Departamento de Química, São Carlos - CEP 13561-901

Palavras Chave: *Complexos de rutênio, antitumoral, albumina.*

Abstract

Ruthenium complexes as potential anti-tumour agents: cytotoxic activity and human serum albumin interaction. Ruthenium/ 2-mercapto-1-methyl-imidazole complexes have shown good antitumor activity, strongly interacting with HSA.

Introdução

Os complexos de rutênio (II) tem atraído o interesse dos pesquisadores, pois muitos deles apresentam atividades antitumorais promissoras frente a vários tipos de câncer. O mecanismo pelo qual os possíveis fármacos chegam ao seu alvo é de suma importância, sendo necessário avaliar as interações desses complexos de rutênio (II) no sistema biológico¹. Os ligantes derivados de tions N-heterocíclicas apresentam atividades contra diversos tipos de doenças, dentre elas antimicrobiana², anticâncer³ e antituberculose⁴.

Neste trabalho relatamos os estudos de atividade biológica em diferentes linhagens de células tumorais de dois novos complexos de rutênio(II) com ligantes de interesse biológico, [Ru(mtz)(bipy)(dppf)]PF₆ (**1**), mtz= 2-mercaptotiazolina e Ru(mmi)(bipy)(dppf)]PF₆ (**2**), mmi = 2-mercapto-1-metil-imidazol. Além disso foi avaliado a interação destes compostos com a biomolécula albumina do soro humano.

Resultados e Discussão

A citotoxicidade dos complexos de rutênio frente às linhagens tumorais humanas MDA-MB-231, MCF-7, DU-145 e A549 foi avaliada usando o ensaio colorimétrico MTT, em que a viabilidade celular foi determinada após o tratamento *in vitro* de 48 h com os compostos. Os complexos exibiram melhor atividade citotóxica para a célula tumoral de mama (MDA-MB-231), com valores de IC₅₀ de 0,472 ± 0,037 µM (**1**) e 0,291 ± 0,075 µM (**2**). O complexo 1 apresentou moderada atividade para as células MCF-7 e DU-145 com valores de IC₅₀ 7,15 ± 0,55 e 6,14 ± 0,54, respectivamente. O complexo 2 apresentou valores de IC₅₀ melhores de 6,32 ± 0,31 (MCF-7) e 2,56 ± 0,72 (DU-145). Na linhagem de câncer de pulmão (A549) ambos mostram citotóxicos com IC₅₀ de 0,645 ± 0,080. Todos os valores obtidos foram melhores que a cisplatina (controle).

A interação desses complexos com a albumina foi realizada utilizando a técnica de espectroscopia de fluorescência. Os complexos apresentaram alta afinidade de ligação com a HSA, com valores da constante de ligação, K_b, 1,59 x 10⁵ (**1**) e 6 x 10⁶ (**2**). As constantes de supressão biomolecular, K_{sv} e K_q, nos indicam o mecanismo de interação envolvido no sistema (dinâmico ou estático). O valor calculado para K_q é 4,48-5,34 x 10¹² L mol⁻¹ s⁻¹, superior ao valor limite permitido para uma supressão dinâmica (2,0 x 10¹⁰ L mol⁻¹ s⁻¹), sugerindo um mecanismo de supressão estático, os valores de K_{sv} e K_q decrescem com o aumento da temperatura (298 e 310 K), isto pode ocorrer no mecanismo de supressão estático, onde o aduto não fluorescente HSA-complexo se forma no estado fundamental, com o aumento da temperatura a concentração de HSA-complexo diminui e consequentemente decresce a supressão da fluorescência.

Comparando os resultados biológicos obtidos com a força de interação é possível observar que o complexo 2 com o ligante mmi com maior valor de K_b apresentou melhor atividade biológica, possivelmente essa interação permitiu o carregamento do composto para o alvo de interesse.

Conclusões

Os dois novos complexos de rutênio apresentaram atividade antitumoral promissora frente às linhagens tumorais humanas MDA-MB-231, MCF-7, DU-145 e A549. Esses complexos apresentaram forte interação com a albumina, do tipo hidrofóbica, sendo este mecanismo de interação estático.

Agradecimentos

CNPq, CAPES e FAPESP

¹ Demoro, B.; Almeida, R. F. M.; Marques, F.; Matos, L. O.; Pessoa, J. C.; Santos, I.; Rodríguez, V. M.; Lorenzo, J.; Gambino, D. e Tomaz, A. I. *Dalton Trans.* **2013**, 42, 7131-7146.

² Appelt, P.; Fagundes, F. D.; FAcchin, G.; Kramer, M. G.; Back, D. F.; Cunha, M. A. A.; Sandrino, B.; Wohnrath, K. e Araujo, M. P. *Inorg Chim Acta*. **2015**, 436, 152-158.

³ Mahler, G.; Serra, G.; Dematteis, S.; Saldana, J.; Dominguez, L.; Manta, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 1309.

⁴ Moraski, G. C.; Markley, L. D.; Chang, M.; Cho, S.; Franzblau, S. G.; Hwang, C. H.; Boshoff, H. e Miller, M. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 2214.