

# NOVO METALOQUIMIOTERÁPICO COM ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA CONTRA LINHAGENS HUMANAS DE TUMORES SÓLIDOS E DISSEMINADOS

Aluno: Juliana Martins da S. Pinheiro

Orientador: Nicolás A. Rey

## Introdução

De acordo com uma projeção feita pela Organização Mundial de Saúde, para o ano de 2030, espera-se que o número global de mortes por câncer sofra um aumento de 45% em relação ao ano de 2007, atingindo 11,5 milhões de mortes [1]. Existem diferentes tipos de tratamento para o câncer, sendo um deles a quimioterapia, um tipo de tratamento que utiliza compostos químicos, os quimioterápicos[2]. A 5- fluorouracila (5-FU) é uma das drogas mais comumente utilizadas no tratamento de diversas formas de câncer [3]. Por outro lado, desde a descoberta acidental da atividade antitumoral da cisplatina [4], uma vasta quantidade de complexos metálicos de platina(II) foi sistematicamente testada contra diversas linhagens celulares tumorais. Atualmente, compostos tais como a cisplatina, carboplatina e oxaliplatina constituem parte importante do arsenal químico usado no tratamento de diversos tipos de câncer [5]. Visto a importância desses dois tipos de fármacos neste cenário e a quantidade reduzida de trabalhos que estudam sua relação, este trabalho buscou atender a necessidade de um estudo mais aprofundado da relação entre esses compostos, levando em consideração que a conjugação de seus potenciais biológicos pode constituir uma estratégia interessante na busca por novos antineoplásicos.

## Objetivos

Sintetizar e caracterizar novo metaloquimioterápico formado por platina(II) e 5-fluorouracila e fazer um estudo de interação com a glutathione reduzida (GSH), visando verificar tendências quanto à resistência ao tratamento com o novo composto.

## Metodologia

O complexo de platina(II) foi obtido pela reação direta (estequiometria 2:1) entre o ligante 5-FU e tetracloroplatinato(II) de potássio em solução aquosa. A reação foi conduzida sob agitação, em temperatura ambiente e com o controle de pH para 7 até a verificação da mudança de cor da solução de alaranjado para amarelo, o que durou aproximadamente 4 semanas. O produto obtido foi purificado através do tratamento com metanol, de modo que a solução do composto com metanol foi colocada em um agitador do tipo vórtex e em seguida centrifugada. O precipitado resultante foi colocado para secar e foi posteriormente caracterizado utilizando as técnicas de espectroscopia de absorção no infravermelho (IV) e de ressonância magnética nuclear (RMN), análise termogravimétrica, análise elementar CHN, e espectrometria de massas com ionização por *electrospray* (ESI-MS). No estudo de interação com a GSH foi feita análise de uma solução contendo 16,5 mM de GSH; 4,62 mM de NaCl; 0,100 M de Tris-HCl (pH= 7,2) e 33,0  $\mu$ M de complexo de Pt, por meio da técnica de espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível (UV-Vis).

## Resultados e Discussão

A verificação da formação de um novo composto obtido de uma síntese pode ser feita através da comparação de espectros infravermelho dos precursores com espectro do produto. Como o espectro do composto obtido é bastante diferente do espectro do ligante, pôde-se confirmar a formação de um novo produto. Na região do infravermelho afastado pôde-se verificar bandas características da ligação Pt-O ( $448,7\text{ cm}^{-1}$ ) e Pt-N ( $488,8\text{ cm}^{-1}$ ), sendo ausentes bandas características Pt-Cl, provenientes do outro precursor, que costumam ser

intensas e se localizam na região de 400-300  $\text{cm}^{-1}$ . Foi ainda verificada que a coordenação ocorria por meio da carbonila na posição 2, com base no deslocamento maior da banda de absorção correspondente. Com a verificação da presença de 4 águas de cristalização, por meio da análise termogravimétrica, a seguinte fórmula molecular foi proposta  $[\text{Pt}(\text{C}_4\text{H}_2\text{O}_2\text{N}_2\text{F})_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ . Por meio da análise elementar de CHN foi possível confirmar a fórmula molecular proposta visto a proximidade dos valores experimentais com os teóricos (em parênteses): C 11,2 (10,7); H 2,2 (2,3); N 18,7 (18,3). O espectro de RMN do complexo se mostrou similar ao de outro sistema com platina coordenada a duas moléculas de 5-FU, descrito no estudo de Wang, X. *et al*, o qual também verificou um padrão complexo de sinais na região de 8,20-7,00 ppm, onde também se localizam os sinais do ligante livre. Esse padrão complexo pode ser atribuído a um sistema tautomérico formado em solução, o que já é observado para o ligante sozinho em solução e que por isso pode também ocorrer para o complexo. No espectro de massas no modo positivo, o pico de razão  $m/z$  453,29 foi atribuído à espécie  $[\text{Pt}(\text{C}_4\text{H}_2\text{O}_2\text{N}_2\text{F})_2]^+$ , que corresponde à perda de um elétron pelo complexo 1, devido à ionização e possui razão  $m/z$  teórica de 453,24. Para o teste de interação com a GSH é necessária a otimização do experimento, visto que mesmo em uma proporção 1:500 de complexo-GSH a absorção do ligante em 260 nm, comprimento de onda acompanhado na análise da ligação Pt-S, é bastante significativa.

### Conclusões

Foi possível sintetizar e caracterizar um novo complexo de platina(II). Por meio das técnicas analíticas de espectroscopia de absorção de IV, análise termogravimétrica, análise elementar de CHN, RMN e ESI-MS, foi possível atribuir ao novo composto a fórmula molecular  $[\text{Pt}(\text{C}_4\text{H}_2\text{FN}_2\text{O}_2)_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ . O padrão complexo observado nas análises de RMN e ESI-MS levanta a hipótese da formação de tautômeros do complexo em solução. Em relação ao teste de interação com GSH, o experimento precisa ainda ser otimizado devido à significativa contribuição da absorção do ligante no comprimento de onda da avaliação da formação da ligação Pt-S. Como próximo passo da pesquisa tem-se que verificar a atividade antitumoral deste composto e sua toxicidade.

### Referências

- 1-ORGANIZATION, W. H. Cancer. 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>> Acesso em: 5 nov. 2016.
- 2 - SOCIETY, A. C. **The History of Cancer** 2014.
- 3 - UK, C. R. **Fluorouracil**. 2016. Disponível em: <<http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/treatment/cancer-drugs/fluorouracil>> Acesso em: 11 nov. 2016.
- 4- ROSENBERG, B. et al. **Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumor Agents**. *Nature*. 222, 1969.
- 5 - CRIADO, J. J. et al. Intrinsically fluorescent cytotoxic cisplatin analogues as DNA marker molecules. **Bioconjug Chem**, v. 16, n. 2, p. 275-82, 2005 Mar-Apr 2005. ISSN 1043-1802. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15769080>> Acesso em: 11 nov. 2016.