

1 Introdução

1.1 Neoplasias

Neoplasia significa “crescimento novo”, é uma doença que surge de uma única célula que sofreu uma mutação inicial, multiplicou-se por mitoses formando um clone de células que foram acumulando outras mutações originando o processo neoplásico [1]. A neoplasia é um tecido de massa anormal caracterizado pela perda dos mecanismos de controle de proliferação e diferenciação celular [2].

Em todo o mundo, entre 100 e 350 de cada 100.000 pessoas morrem de processos neoplásicos malignos por ano [3].

Células neoplásicas apresentam características distintas que a diferem das células normais, tais como: secretam seus próprios fatores e promovem sua própria proliferação; são independentes do ambiente extracelular; não inibem seu crescimento em resposta a presença de outras células; são menos aderentes aos tecidos e, independentemente da densidade do tecido, continuam a se proliferar [4].

As neoplasias podem ser divididas em tumores benignos e malignos. Um tumor benigno é uma massa de células localizadas, envoltas em uma cápsula fibrosa, que se multiplicam vagarosamente e se assemelham ao tecido original, raramente apresentando risco à vida [5].

O tumor maligno é também denominado de câncer. As células cancerígenas proliferam muito, perdem a capacidade de aderência, secretam enzimas que atacam a matriz extracelular, invadem os tecidos vizinhos, penetram nos vasos sanguíneos e linfáticos e se espalham pelo organismo, estabelecendo-se e proliferando em locais distantes da sua origem produzindo os tumores secundários: as metástases [1]. A palavra câncer é provavelmente derivada do latim para caranguejo, essa associação é possivelmente devido ao câncer se aderir em qualquer lugar e de qualquer maneira como o caranguejo [6].

Uma célula normal transforma-se em uma célula cancerosa quando ocorrem alterações no DNA, particularmente mutações puntiformes (modificação qualitativa gênica), amplificação gênica ou translocação de cromossomo. Pode envolver outros fatores epigenéticos (ação hormonal, co-carcinógeno e efeitos de promotores tumorais) que aumentam a probabilidade de uma mutação genética iniciar um processo neoplásico (Figura 1) [7].

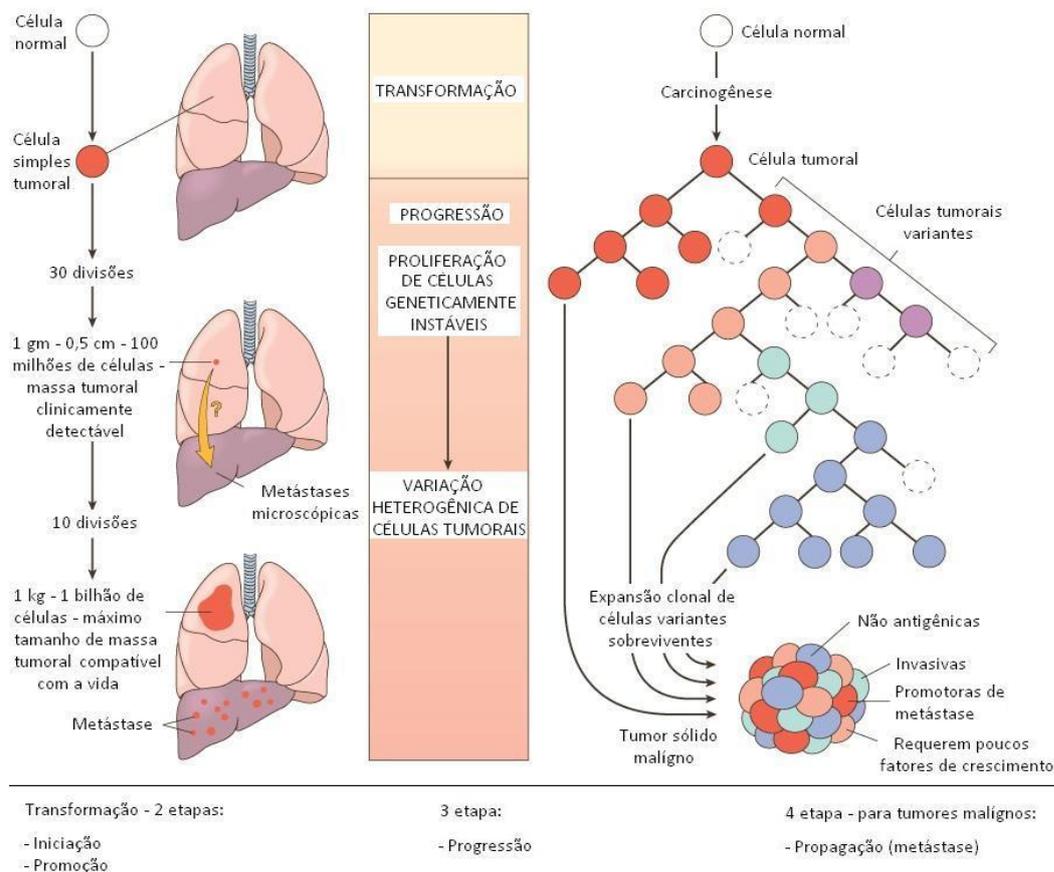


Figura 1. Representação esquemática de um processo neoplásico. Extraída e modificada da ref. [6].

A carcinogênese pode iniciar-se de forma espontânea ou ser provocada pela ação de agentes carcinogênicos como os carcinógenos químicos, que são substâncias químicas que promovem uma interação covalente entre seu sítio nucleofílico com o oxigênio, nitrogênio ou enxofre dos aminoácidos (cisteína, tirosina e histidina respectivamente) e com ácidos nucleicos (oxigênio e nitrogênio de purinas e pirimidinas) [8, 9]. Carcinógenos físicos, como as radiações ionizantes e não-ionizantes (pela formação de dímeros de pirimidina e

imunossupressão) e os carcinógenos biológicos como alguns vírus de RNA ou DNA (HIV, VHB, papiloma vírus, HTLV). A ação neoplásica dos vírus depende do conteúdo de seu material genético e do genoma da partícula infectante [9].

O processo da carcinogênese é lento e pode levar vários anos para se tornar detectável. Esse processo apresenta três estágios de desenvolvimento: o estágio de iniciação, onde as células sofrem o efeito dos agentes cancerígenos; o estágio de promoção, onde a célula iniciada é transformada em célula maligna de forma lenta e gradual e o estágio da progressão, onde as células sofrem multiplicação descontrolada e irreversível expandindo-se pela metástase [5].

1.1.1

Estimativas futuras

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que em 2030 podem-se esperar 27 milhões de casos incidentes de câncer, com 17 milhões de mortes e 75 milhões de pessoas vivas com câncer anualmente. O maior efeito é para países com baixa renda. No Brasil, para o ano de 2012 e 2013 é esperado um total de 257.850 casos novos para o sexo masculino e 260.640 para o sexo feminino. Os tipos mais predominantes são os de pele não melanoma, próstata, pulmão, cólon e reto e estômago para o sexo masculino, e os cânceres de pele não melanoma, mama, colo do útero, cólon e reto e glândula tireoide para o sexo feminino [10].

1.2

Terapia medicamentosa antineoplásica

A quimioterapia antineoplásica (ou oncológica) se esforça em causar um evento citotóxico na célula neoplásica que possa inibir a evolução do tumor. O ataque geralmente é direcionado contra um passo metabólico essencial à multiplicação celular [11]. O tratamento é complexo, predominando as associações de agentes de diferentes classes farmacológicas com a finalidade de atuar em diferentes fases do ciclo celular [12].

A quimioterapia se subdivide em adjuvante (após o tratamento cirúrgico e/ou radioterápico), neo-adjuvante (antes do tratamento cirúrgico ou radioterápico definitivo), paliativa e curativa. Quimioterapia de indução é administrada em

neoplasias avançadas, podendo ser paliativa, aumentar a sobrevida ou ser curativa. Os desfechos clínicos buscados englobam sobrevida (tratamento curativo), qualidade de vida, morbidade (tratamento paliativo), impedimento de disseminação (metástases) e recorrências (tratamento adjuvante) [12].

O agente antineoplásico ideal deve erradicar células neoplásicas sem prejudicar células normais, mas infelizmente, a maioria dos fármacos antineoplásicos disponíveis não obedecem a esse critério devido a terem uma curva dose-resposta muito íngreme para os efeitos tóxicos e terapêuticos, e o uso clínico dessas drogas envolve essa relação de benefício versus toxicidade na procura de uma terapia favorável [2]. Há outros fatores prognósticos específicos tais como genética, hereditariedade, dieta, exposição ambiental, a avaliação clínica do paciente como idade e doenças concomitantes; todos são decisivos na determinação da estratégia do tratamento [12].

Depois de 20 divisões celulares, o câncer apresenta 10^9 células neoplásicas, e forma um inchaço de aproximadamente 0,5 cm de diâmetro. Somente nesse momento é que o câncer pode ser detectado por exames físicos e radiológicos e o tratamento é iniciado (Figura 2). Depois de mais 20 divisões, o câncer se torna letal levando a morte do hospedeiro [13].

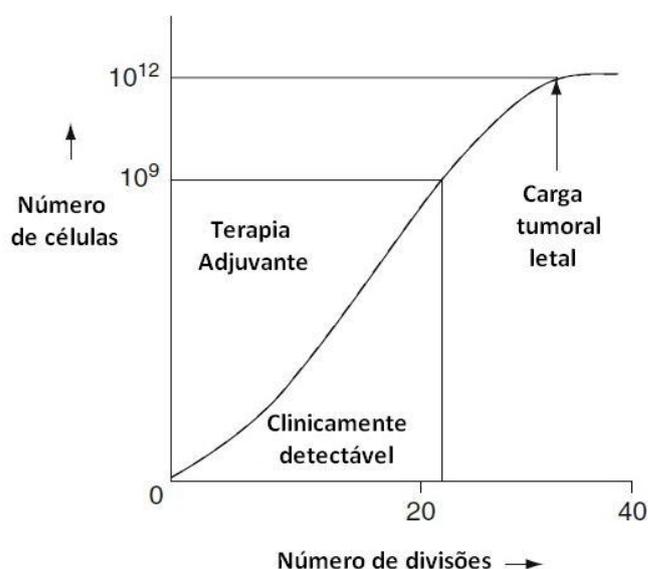


Figura 2. População tumoral e limite da detecção clínica. Quando se tem 10^9 células neoplásicas o tumor apresenta 0,5 cm de diâmetro e é nesse momento que o tratamento antineoplásico é iniciado. O crescimento neoplásico contínuo a partir do limite de detecção clínica podendo levar a paciente a óbito. Extraído da ref. [13].

O objetivo do tratamento farmacológico é a cura (a sobrevida de longa duração livre da doença) exigindo a erradicação de cada célula neoplásica, ou, quando isso não é possível, tratar do câncer como uma doença crônica (aliviar os sintomas e evitar a toxicidade ameaçadora à vida) passando a ser um objetivo paliativo [11].

A quimioterapia é indicada quando a neoplasia é disseminada e quando não houver cirurgia possível. A quimioterapia também é usada como tratamento complementar para atacar micrometástases depois do tratamento cirúrgico e da radiação [11].

O mecanismo de ação dos antineoplásicos varia conforme a classe terapêutica sendo classificados como antimetabólitos (metotrexato), antibióticos (dactinomicina), alquilantes (ciclofosfamida), inibidores de microtúbulos (vincristina e vimblastina), fármacos hormonais e estereoidais (tamoxifeno) e anticorpos monoclonais (trastuzumabe). Alguns não apresentam uma classificação específica como os complexos de platina [14].

Devido aos agentes antineoplásicos afetarem os tecidos normais que se dividem rapidamente, são descritos os seguintes efeitos tóxicos gerais [13]:

1) toxicidade da medula óssea (mielossupressão), com redução da produção de leucócitos e, portanto, resistência diminuída à infecção; 2) cicatrização deficiente de feridas; 3) queda dos cabelos (alopecia); 4) lesão do epitélio gastrintestinal 5) depressão do crescimento em crianças; 6) esterilidade; 7) teratogenicidade (toxicidade fetal).

Em relação à resistência aos antineoplásicos, esta parece ser bem inevitável em decorrência da grande diversidade genética dos cânceres. Os mecanismos de resistência mais comuns a se destacar são: redução da acumulação do agente citotóxico; redução da absorção da droga pela célula; ativação insuficiente da droga; aumento da inativação; aumento da concentração de enzimas alvos; redução da necessidade de substrato; maior utilização das vias metabólicas alternativas; rápido reparo das lesões induzidas por drogas; alteração da atividade do alvo; mutação em vários genes, ocasionando resistência dos alvos moleculares [15, 16, 17].

1.3

Compostos de coordenação e bases de Schiff (ou iminas) como potenciais agentes terapêuticos antineoplásicos

1.3.1

Compostos de coordenação utilizados na clínica médica como fármacos antineoplásicos - complexos de platina

Os compostos de coordenação de platina(II) foram identificados por Barnett Rosenberg e colaboradores como agentes citotóxicos em 1965 [18]. Eles observaram que uma corrente liberada entre eletrodos de platina inibia a proliferação de bactérias (*Escherichia coli*). Os efeitos inibitórios da replicação bacteriana foram atribuídos à formação de compostos inorgânicos contendo platina, na presença de íons amônios e cloretos derivados da solução de cloreto de amônio [19, 20].

Entre as substâncias analisadas, a *cis*-diaminodicloroplatina(II) (cisplatina, *cis*-DDP, ou CDDP) apresentou maior atividade em sistemas de tumores experimentais (culturas celulares) e comprovou ser de grande valor clínico (Figura 3). É um complexo inorgânico bivalente e hidrossolúvel que tem revolucionado o tratamento de tumores sólidos, particularmente o de testículo, para o qual o índice de sucesso é próximo de 100%. Foi introduzida na prática clínica em 1978. Terapeuticamente, o isômero *cis* é administrada por infusão intravenosa de forma lenta e contínua. O isômero *trans* é terapeuticamente inativo [17, 21].

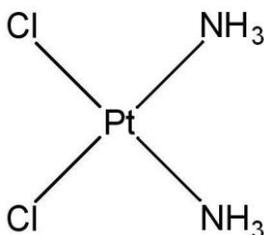


Figura 3. Molécula da cisplatina.

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação dessa classe terapêutica é similar aos fármacos alquilantes. No plasma, um meio rico em cloretos, a cisplatina permanece como

molécula neutra, quando entra na célula por difusão (meio com baixa concentração de cloretos), perde seu cloreto pela substituição deste por água produzindo uma espécie com carga positiva (espécie ativa do fármaco). Esses complexos ativos são capazes de reagir com o DNA formando ligações cruzadas intrafilamentares e interfilamentares com o N7 (nitrogênio da sétima posição) das bases purínicas, particularmente com a guanina; o nitrogênio dessa base nucleotídica é muito reativo, ou seja, não bloqueado estericamente, formando ligações cruzadas com guaninas adjacentes no mesmo filamento de DNA (Figura 4). Verifica-se também a ligação cruzada entre adenina e guanina. A lesão citotóxica resultante dos produtos de adição formado pela cisplatina inibe a replicação do DNA e a síntese de RNA que finaliza com quebras e erros de codificação. Essa citotoxicidade pode ocorrer em qualquer estágio do ciclo celular, mas as células mais vulneráveis a esses fármacos estão na fase G1 (fase pré-sintética) e S (fase da síntese do DNA). Ambos os fármacos podem se ligar também a proteínas que contêm nucleófilos como o grupo tiol [16, 22].

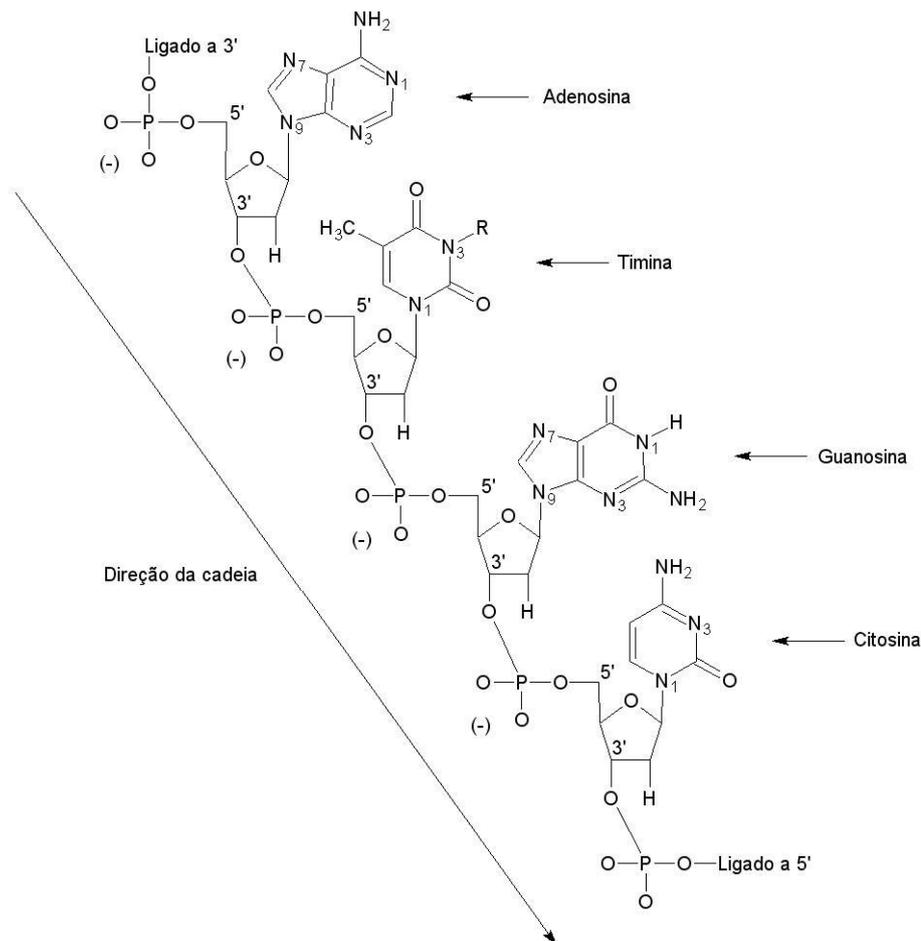


Figura 4. Tetranucleotídeo de DNA com as quatro bases mais comuns e seus respectivos nitrogênios numerados.

Usos terapêuticos

A dose terapêutica intravenosa habitual de cisplatina é de 20 mg/m²/dia durante 5 dias ou de 100 mg/m² uma vez a cada 4 semanas. Doses superiores de cisplatina (até 40 mg/m²) são utilizadas somente em associação com ciclofosfamida (fármaco alquilante), vimblastina (alcalóides da vinca rósea) ou etoposido (fármaco obtido de produtos naturais) para câncer avançado, principalmente o câncer ovariano em estágio avançado; esse tratamento tem aumentado a taxa de sobrevivência de 5 a 10 anos em mais de 10% dos pacientes, no entanto, essas altas doses resultam em maiores efeitos de toxicidade renal, auditiva e neurológica [19, 23].

A cisplatina é utilizada para o tratamento dos seguintes cânceres: carcinoma de testículo, carcinoma de ovário e cérvix, carcinoma de bexiga, carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço, carcinoma de estômago e

esôfago, carcinoma de pulmão não microcítico, tumor cerebral (meduloblastoma, gliomas, neuroblastoma), osteossarcoma, melanoma e mama [24].

Toxicidade

Durante uma hora depois da administração da cisplatina, o paciente desenvolve êmese persistente e grave que pode continuar até cinco dias. A pré-medicação de fármacos antieméticos é útil nesses casos. A principal toxicidade limitante da dose é a nefrotoxicidade dose-dependente que pode ser severa e afetar significativamente a qualidade de vida do paciente mesmo após a cessação do tratamento. A nefrotoxicidade envolve o túbulo contorcido distal e os ductos coletores. A regeneração geralmente é lenta e em muitos casos a reversibilidade é incompleta afetando por muitos anos o processo homeostático. Uma forma de atenuar esse efeito tóxico é por meio da hidratação agressiva e diurese. A hipomagnesemia e hipocalcemia em geral ocorrem simultaneamente [11, 25]. Outros efeitos tóxicos são: toxicidade da medula óssea leve, produzindo tanto leucopenia e trombocitopenia; anemia, necessitando de transfusões de células vermelhas; reações alérgicas anafiláticas também têm sido descritas; perda auditiva nas altas frequências (4000 Hz) pode ocorrer em 10-30% dos pacientes e também neuropatias periféricas com parestesias, fraqueza nas pernas e tremores [14].

Análogos da cisplatina

Fármaco análogo é um composto cuja estrutura química é relacionada a outro composto, podendo manifestar respostas farmacológicas mais potentes, menos potentes, iguais ou nenhuma ação farmacológica. Normalmente, análogos são desenvolvidos baseando-se na estrutura molecular de um fármaco protótipo [26].

Com o objetivo de reduzir os efeitos tóxicos, análogos da cisplatina estão sendo desenvolvidos desde sua introdução na clínica médica. Como exemplos podem-se citar a carboplatina, esta pertence à segunda geração dos análogos de platina com o mesmo efeito citotóxico e mesmo espectro de atividade para tumores sólidos. No entanto, a carboplatina leva mais tempo para formar as ligações cruzadas com o DNA (18 horas) em relação à cisplatina (6 a 8 horas),

mas a ligação permanece por mais tempo e causa menos efeitos de toxicidade renal e gastrointestinal, no entanto, pode causar supressão medular [2, 27]. A oxaliplatina é a terceira geração de análogos da platina, sem resistência cruzada das células cancerígenas; outras: picoplatina e nedaplatina (Figura 5). E as moléculas de platina IV como a iroplatina (Figura 5), molécula com menos efeitos tóxicos [19]; e também a satraplatina, o complexo de estrogênio-Platina (IV), a ethacraplatina e os complexos diazoplatinados, que exibem vantagens em potencial devido à sua maior estabilidade e ativação biorredutiva, e dessa forma, permite que a droga chegue intacta ao local de ação [28, 29].

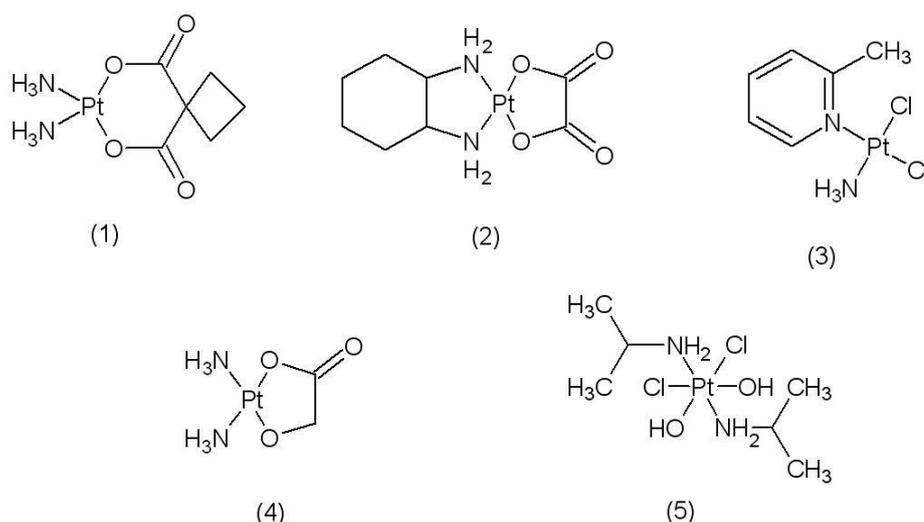


Figura 5. Análogos da cisplatina. (1) carboplatina; (2) oxaliplatina; (3) picoplatina; (4) nedaplatina; (5) iroplatina.

Resistência

A resistência das células neoplásicas para com as drogas citotóxicas é dita como primária (presente quando a droga é administrada pela primeira vez) e adquirida (desenvolvida durante o tratamento). A resistência adquirida pode resultar da adaptação celular ou mutação, com o surgimento de células que são menos susceptíveis ou resistentes à droga e, conseqüentemente, têm uma vantagem seletiva sobre as células sensíveis [7].

São muitos os mecanismos de resistência celular contra as drogas antineoplásicas e em relação à cisplatina, os possíveis mecanismos bioquímicos incluem: alteração celular na capacidade de reparo do DNA; aumento no conteúdo

do tiol celular (que por sua vez pode ser útil como alvo alternativo para alquilação); redução da permeabilidade celular e aumento da atividade das GST (Glutathione S-transferase), que são uma superfamília de enzimas que catalisam o processo de conjugação da glutathione (GSH, molécula hidrofílica nucleofílica) com grupamentos eletrófilos de substratos endógenos ou exógenos desempenhando uma ação anti-apoptótica. O aumento das metalotioneínas intracelulares também tem sido associado à resistência das células tumorais a cisplatina, uma vez que essa proteína de baixo peso molecular contém o aminoácido cisteína, que por sua vez apresenta grupamento tiol que possui a afinidade de complexar íons metálicos [14, 23, 30].

1.3.2

A busca de compostos de coordenação não-platinados que atuem como agentes antineoplásicos

Íons metálicos são necessários para muitas funções críticas em organismos vivos e estão se tornando cada vez mais importantes como ferramentas de diagnóstico e terapêutica para estudar e tratar uma variedade de doenças humanas [31]. Com isso, os metais e os complexos metálicos tem desenvolvido um importante papel na área farmacêutica e na quimioterapia moderna [32].

Desde a introdução da cisplatina como fármaco antineoplásico, outros compostos de coordenação com metais variados têm sido pesquisados e tem se mostrado efetivos no tratamento contra o câncer. Como exemplo podem-se citar: titânio (ação eficaz contra carcinoma gastrintestinal e de mama), ouro (que atua atacando as mitocôndrias e não o DNA), lantânio (contra vários tipos de cânceres), manganês (induz apoptose seletiva a certos tumores), rutênio (apresenta ação antiproliferativa em cânceres ovarianos e ação contra metástases), ferro (contra câncer de mama dependente ou independente de hormônio) e outros como: gálio, germânio, estanho, bismuto, ródio, irídio, molibdênio e cobre [33].

Como os íons metálicos exibem amplos números de coordenação e geometrias, isso permite a organização de diferentes ligantes ou ânions orgânicos (que podem apresentar propriedades biológicas ou químicas interessantes) nas mais apropriadas distribuições espaciais proporcionando melhor modalidade no ataque a moléculas-alvo (efeito sinérgico entre os íons e os ligantes), com isso, podem ser mais seguras, menos tóxicas (esses efeitos tóxicos causados por metais

são geralmente resultado da ligação destes com bionucleófilos. Estes incluem aminoácidos, polipeptídios, proteínas e enzimas), proporcionar menos efeitos adversos, alta biodisponibilidade, melhor biocompatibilidade, pouca resistência do organismo para com a droga (devido à estabilidade do ligante pelo íon), melhores efeitos curativos e as moléculas coordenadas podem ter melhor relação hidrófilo/lipófilo do que seus ligantes livres [34]. Outras características importantes dos íons metálicos são os variados estados REDOX, que interagem com os meios biológicos, influenciando na dose ideal e biodisponibilidade do agente, características cinéticas e termodinâmicas particulares de cada íon e propriedades intrínsecas entre o cátion metálico e o ligante [35].

1.3.3

Mecanismos de ação gerais dos metais contra o câncer

Quando se busca um novo complexo de coordenação não-platinado é necessário conhecer o mecanismo de ação pelo qual o complexo vai atuar, para então definir seus ligantes. Em relação ao modo de ação, pode-se destacar:

Intercalação: é uma interação não covalente resultante da inserção de complexos quadráticos planos ou complexos octaédricos com ligantes aromáticos. O metal se coordena diretamente ao DNA e os ligantes se intercalam entre as bases nucleotídicas da dupla fita de DNA. A intercalação estabiliza e desenrola o DNA inibindo a replicação, transcrição e processos reparadores do DNA [36].

Clivagem oxidativa: íons metálicos apresentam um potencial de redução que promove uma transferência de elétrons (ET), *in vivo*, que desempenha uma função catalítica de iniciar um ciclo REDOX com formação de espécies reativas de oxigênio (ROS). ROS são compostos por peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ânion hidroxila (OH^-) e radical hidroxila ($\cdot OH$). Essas espécies promovem um estresse oxidativo prejudicial para as células devido a sua alta reatividade, essas espécies retiram hidrogênio das bases nitrogenadas promovendo uma substituição nucleofílica ou de radicais que cliva o DNA. Seus alvos biológicos são os ácidos nucleicos, lipídios e proteínas [37, 38].

Ligação covalente: mecanismo realizado por complexos como a cisplatina, resumidamente, consiste na formação de uma ligação cruzada de forma covalente pelo complexo com as bases de purina do DNA, podem ser formados muitos tipos

de adutos, sendo que o mais estável é a ligação com duas bases de guanina adjacentes pelo nitrogênio na posição 7 (aduto GG). A ligação cruzada dobra o DNA e inibe sua replicação [39].

Atração eletrostática (ligação não-covalente) e hidrólise: Uma propriedade importante dos metais é que eles formam íons de carga positiva em solução aquosa que podem se ligar a moléculas biológicas negativamente carregadas alterando ou inibindo sua função. Essa carga pode ainda ser intensificada dependendo do meio de coordenação envolvido levando a geração de espécies catiônicas, aniônicas ou neutras. Adicionalmente, íons metálicos com alta afinidade eletrônica podem significativamente polarizar grupos que se coordenaram a ele, favorecendo reações hidrolíticas [29, 40].

1.3.4 Cobre, complexos de cobre e ligantes imínicos

O cobre é um metal de transição pertencente ao bloco d, grupo 11, 4º período da tabela periódica. Sua massa é 63,55 uma, o número atômico é 29 e no estado fundamental apresenta configuração $3d^{10} 4s^1$. O cobre pode se oxidar variando em +1 e +2 e, dependendo desse estado de oxidação, a química de coordenação do cobre é geralmente distinta; o Cu^{1+} mostra preferência por ligantes que contenham enxofre, tal como a cisteína ou metionina; enquanto que o Cu^{2+} mostra preferência por ligantes que contenham nitrogênio ou oxigênio, tal como histidina, glutamato ou aspartato. O cobre com configuração $3d^{10} (+1)$ não tem preferência por uma geometria baseada na energia de estabilização do campo ligante (EECL), e, portanto, pode existir em uma ampla gama de geometrias. No caso da configuração $3d^9 (+2)$, esta favorece um número de coordenação de 4 a 6 devido ao efeito de distorção de Jahn-Teller, e com isso estruturas quadráticas planas, trigonais bipiramidais e octaédricas são favorecidas [29, 41].

A essencialidade do cobre em mamíferos foi descoberta primeiramente em 1928, quando ratos alimentados com uma dieta pobre em cobre desenvolveram anemia. Em humanos, a deficiência de cobre está primeiramente associada à anemia, leucopenia, neutropenia, hipotermia e atraso no crescimento, queratinização deficiente, despigmentação capilar, hipercolesterolemia e hiperuricemia. A doença de Menkes é uma doença hereditária associada à redução

do cobre fisiológico por falhas na absorção do mesmo pelos intestinos, causando os mesmos sintomas descritos anteriormente. Em contrapartida, o excesso de cobre pode causar toxicidade e acúmulo no organismo causando vômito e diarreia. Pessoas com doença de Wilson (doença hereditária, causa sintomas neuropsiquiátricos e doenças hepáticas) são mais sensíveis à elevação dos níveis de cobre fisiológico. A recomendação diária permitida de cobre em adultos varia de 0,9 a 3,0 mg por dia, e a concentração normal de cobre no soro sanguíneo é por volta de 1 mg L^{-1} [21, 38, 42].

Os níveis de cobre nas células são tão rigorosamente controlados que praticamente não existe cobre sem estar complexado. O cobre participa como componente REDOX de numerosas metaloenzimas tais como a ceruloplasmina (transporte de ferro), superóxido-desmutase (eliminação de radicais superóxido), lisiloxidase (síntese de elastina e colágeno) e tirosinase (síntese de melanina) [21, 43].

Por que complexos de cobre como antitumorais?

Pesquisas tem demonstrado que o cobre desempenha um papel essencial no desenvolvimento da angiogênese, com isso, a terapia anti-angiogênica utilizando complexantes de cobre tem ganhado interesse. No entanto, outras pesquisas demonstram que muitos complexos de cobre induzem a apoptose de vários tipos de células tumorais. Nesse contexto, somando a ação indutora da morte celular programada com o fato do cobre ser biologicamente compatível e exibir muitos papéis significantes no sistema corporal, o desenvolvimento de novos complexos de cobre torna-se uma alternativa promissora como novos agentes antineoplásicos, e, uma possibilidade adicional de superar os efeitos colaterais e toxicidades dos complexos platinados [44, 45, 46].

Os complexos de cobre induzem a apoptose por dois mecanismos de ação distintos: ligando-se covalentemente a proteossoma 26S inibindo-a e por clivagem oxidativa do DNA [38].

A proteossoma 26S (constituído pelo núcleo proteolítico 20S e pela porção regulamentadora 19S) é um conjunto amplo de complexos proteicos localizado no núcleo e no citoplasma de eucariontes, sua principal função é a multicatálise massiva de enzimas proteolíticas que degradam proteínas desnecessárias ou

danificadas. O complexo ubiquitina-proteossoma (a ubiquitina é uma proteína que marca proteínas que serão degradadas) desempenha um essencial papel nos múltiplos processos celulares, incluindo progressão do ciclo celular, apoptose, diferenciação e senescência (envelhecimento celular). Um fato comprovado é que as células cancerígenas são mais sensíveis à inibição da proteossoma do que as células normais. Estudos tem demonstrado que o cobre atua ligando-se coordenativamente na porção amino terminal do resíduo de aminoácido treonina no centro ativo 20S da proteossoma, inibindo e induzindo a apoptose. De acordo com algumas pesquisas, essa abordagem terapêutica é ligeiramente mais potente quando se tem uma mistura de complexos de cobre(I) ou (II) [38, 47, 48, 49].

Em relação à clivagem oxidativa, estudos recentes tem demonstrado que certos complexos polinucleantes de cobre(II) podem promover de forma eficaz a clivagem do DNA por oxidação seletiva da desoxirribose (aldopentose que participa da composição do DNA) ou das nucleobases (bases nitrogenadas necessárias para formar os nucleotídeos). Essa ação é denominada de nuclease. Sigman, em 1979 relatou a atividade nucleosídica com o complexo $[\text{Cu}(1,10\text{-fenantrolina})_2]^{2+}$, este é reduzido *in situ* para $[\text{Cu}(1,10\text{-fenantrolina})_2]^+$, que posteriormente se liga ao sulco menor do DNA, combina-se com o oxigênio molecular que gera um oxidante não difuso que induz a cisão das ligações de ribose. O centro de cobre em muitos complexos polinucleantes atua de forma sinérgica na clivagem do DNA com alta eficiência e seletividade [45, 50, 51].

1.3.5

A importância dos ligantes bases de Schiff nos complexos de cobre

A imina ou base de Schiff (em homenagem ao químico Hugo Schiff) é um análogo nitrogenado de um aldeído ou cetona com uma ligação dupla de nitrogênio C=N em vez de uma ligação C=O. As iminas são nucleofílicas e básicas e obtidas pelo mecanismo de adição a carbonílicos de aminas primárias na presença de um catalisador ácido anidro [52].

Ligantes bases de Schiff são moléculas importantes capazes de se coordenar a íons metálicos pelo nitrogênio imínico e, caso tenha, por outro grupo nucleófilo presente no ligante estabilizando diferentes metais em vários estados de oxidação [53]. As iminas são estudadas extensivamente, sua flexibilidade pode ser

facilmente ampliada pela hidrogenação da ligação dupla da imina, podendo, dessa forma, coordenar íons metálicos mais favoravelmente, com seletividade e sensibilidade para com o átomo metálico central. Vários estudos têm mostrado que a presença do par solitário de elétrons no átomo de nitrogênio da imina apresenta uma importância biológica considerável [54, 55].

As bases de Schiff têm se mostrado como importantes candidatas a fármacos, isso devido a apresentarem importantes propriedades químicas e biológicas tal como, a habilidade de se ligar reversivelmente ao oxigênio, promover reações REDOX em sistemas biológicos, clivar e oxidar o DNA, plasmídeos e proteínas e promover a apoptose. Com isso, esses compostos têm mostrado atividades farmacológicas do tipo: antibacteriana, antifúngica e, particularmente, antitumoral. As bases de Schiff também têm sido utilizadas como radiofármacos [56]. Vale ressaltar que muitos fármacos utilizados na clínica médica atual apresentam em sua estrutura química grupamentos imínicos, como exemplo, a Figura 6 apresenta estruturas moleculares de fármacos comerciais antineoplásicos contendo base de Schiff.

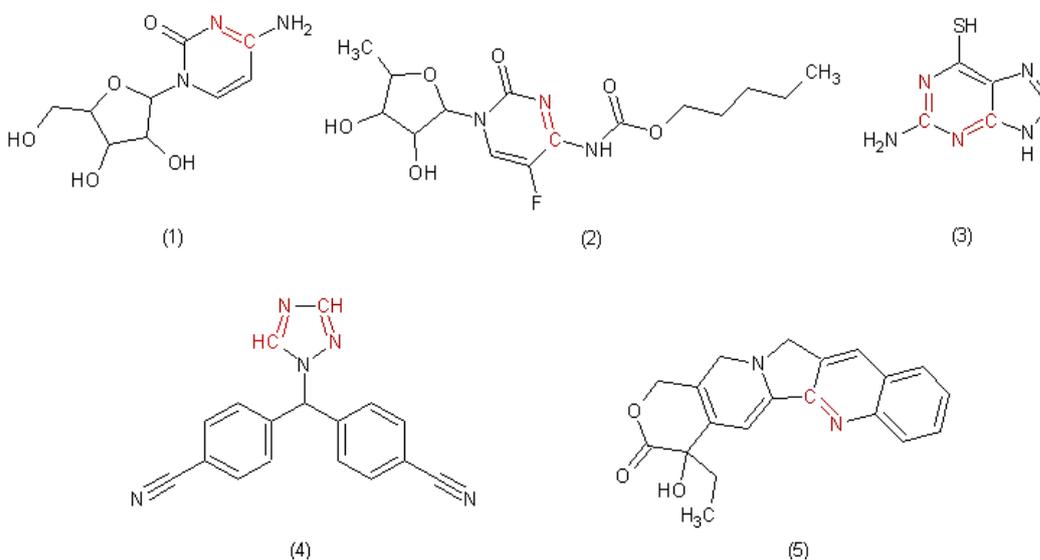


Figura 6. Estruturas moleculares de alguns fármacos antineoplásicos contendo grupamentos C=N (em vermelho). (1) citarabina; (2) capecitabina; (3) 6-tioguanina; (4) letrozol; (5) camptotecina.

1.3.6 Promissores complexos de cobre em estudo

Exemplificando o estudo de novos agentes terapêuticos inorgânicos antineoplásicos com cobre como íon central, destacam-se as casiopeínas (Figura 7); estas são um grupo de compostos de coordenação monometálicos desenvolvidos pelo grupo de pesquisa da Dra. Lena Ruíz Azuara da Facultad de Química de la UNAM. As casiopeínas atuam gerando radicais livres que promovem um dano oxidativo nas mitocôndrias e na membrana celular, assim como clivagem genômica [57, 58, 59].

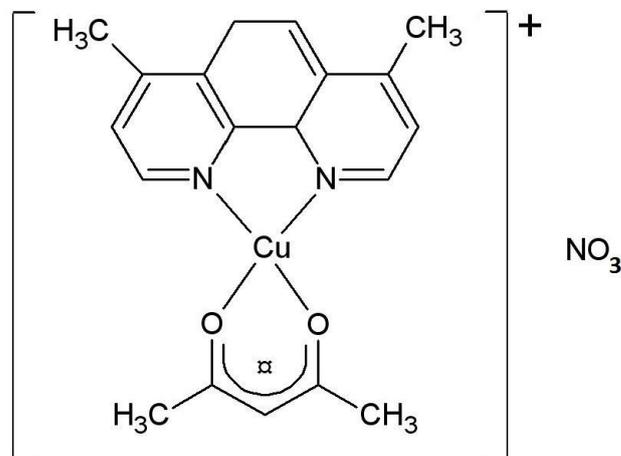


Figura 7. Estrutura da casiopeína IIIIEa sintetizada pelo grupo de pesquisa da Dra. Lena Ruíz Azuara da Facultad de Química de la UNAM.

Outro exemplo são os complexos de cobre(II) desenvolvidos pelo pesquisador Dr. Nicolás A. Rey da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio). São compostos de coordenação sintetizados com ligantes binucleantes com dois íons cobre(II) ligados por ponte de hidróxido (Figura 8). Esses complexos atuam catalisando reações de clivagem do DNA (atividade nucleásica) e por um mecanismo de ação diferenciado em relação aos demais complexos de cobre: reações de hidrólise pseudo-enzimática [60].

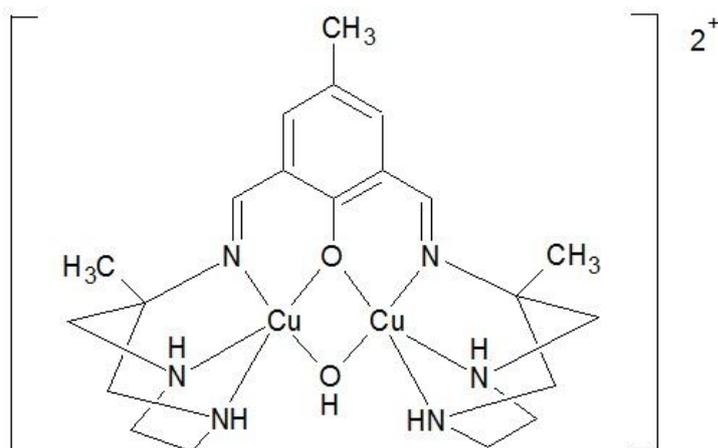


Figura 8. Estrutura do complexo de cobre(II) com ponte hidróxo sintetizado pelo pesquisador Dr. Nicolás A. Rey da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Com o objetivo de contribuir com o estudo de novos ligantes iminas e seus complexos de cobre(II) como potenciais agentes terapêuticos antineoplásicos, são apresentados neste trabalho três ligantes imínicos, sendo dois inéditos (Figura 9). Os ligantes imínicos foram derivados de aminas aromáticas *orto*-substituídas, duas com grupos retiradores de elétrons (forte e fraco) e a última com grupo doador de elétrons apolar. Essa diferença no padrão de *orto*-substituição representa um importante parâmetro de análise pré-farmacológica lipófilo-hidrófilo, que está diretamente relacionado à absorção e permeabilidade dos agentes terapêuticos no meio biológico, assim como também à proteção ao metabolismo fisiológico de xenobióticos, somando-se à modulação do potencial REDOX do cobre presente no complexo, caso o processo de clivagem seja oxidativo [61, 62].

O transporte do fármaco pelas membranas biológicas depende amplamente da solubilidade relativa em água e lipídeos. Se a droga é muito solúvel em água, ela não passará pela membrana celular, mas se for muito solúvel em lipídeos, será absorvida, mas não deixará a membrana. Boa absorção e, conseqüentemente, melhor perfil farmacológico, requer um balanço ideal no equilíbrio hidrófilo-lipófilo [61]. A estabilidade metabólica está associada ao aumento da biodisponibilidade e maior meia-vida, e com isso, redução da dose e administração. A incorporação de grupos funcionais estáveis em sítios metabolicamente vulneráveis reduz o metabolismo (como exemplo, o bloqueio da oxidação pela introdução de grupos fortemente retiradores de elétrons), assim

como reduzir a lipofilicidade da estrutura devido ao fato de que as enzimas metabolizadoras geralmente apresentam sítios de ligação lipofílicos [62].

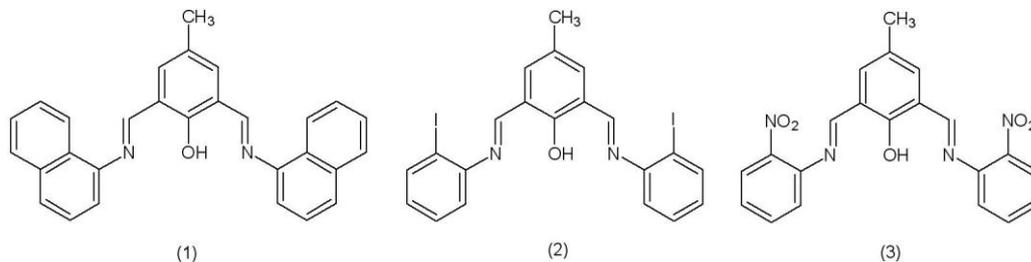


Figura 9. Ligantes binucleantes imínicos com diferentes *orto*-substituintes: em (1) ligante imina com substituinte doador de elétrons; em (2) com retirador de elétrons fraco; e em (3) com retirador de elétrons forte. Apenas o primeiro deles não é inédito.

O ligante não inédito foi sintetizado por GU W. *et al.* e posteriormente complexado com gálio, formando assim, complexos mononucleares coordenados ao oxigênio fenólico e ao nitrogênio imínico de um dos braços coordenantes [63].

A partir desses ligantes pretende-se obter três novos complexos de cobre. Espera-se, assim, um efeito sinérgico entre as propriedades antitumorais das bases de Schiff e aquelas associadas aos compostos de cobre.