

Complexos de Platina(II) na Terapia do Câncer

Neves, A. P.;* Vargas, M. D.

Rev. Virtual Quim., 2011, 3 (3), 196-209. Data de publicação na Web: 5 de setembro de 2011

<http://www.uff.br/rvq>

Platinum(II) Complexes in Cancer Therapy

Abstract: The search for platinum complexes for cancer treatment began after the discovery of the cytotoxic properties of cisplatin in the late 60's. So far, more than 20 compounds have entered clinical trials, but only 6 have gained marketing approval. The mechanism of action of cisplatin is based on its covalent interaction with DNA, which interferes with transcription and replication cellular processes, leading to apoptosis. However, its high efficacy is limited by a number of side effects and resistance mechanisms associated with its administration, which motivate the search for new platinum analogues, including "non-traditional" complexes, e.g., *trans* derivatives, polinuclear compounds, hybrid and platinum(IV) complexes. In addition, several formulations based on drug delivery systems have been used aiming to carry the drugs to their targets, increasing their selectivity, cellular accumulation and, consequently, their cytotoxic activity.

Keywords: Cisplatin; Platinum(II); Cytotoxic activity.

Resumo

A busca de complexos de platina para o tratamento do câncer teve início com a descoberta das propriedades citotóxicas da cisplatina no final dos anos 60. Até o momento, mais de 20 compostos entraram em testes clínicos, mas somente 6 foram aprovados para uso comercial. O mecanismo de ação da cisplatina baseia-se na sua ligação covalente com o DNA, o que interfere nos processos de transcrição e replicação celular, levando à apoptose. No entanto, sua alta eficácia é limitada por uma série de efeitos colaterais e mecanismos de resistência associados à sua administração, o que motiva a busca por novos análogos de platina, incluindo complexos "não-tradicionais", como por exemplo, derivados *trans*, compostos polinucleares, híbridos e complexos de platina(IV). Além disso, diversas formulações baseadas em sistemas de veiculação de drogas têm sido usadas no intuito de carrear os fármacos de platina até o seu alvo, aumentando sua seletividade, acúmulo na célula e, consequentemente, sua atividade citotóxica.

palavras-chave: Cisplatina; Platina(II); Atividade citotóxica.



* Laboratório de Síntese Organometálica (LSOM), Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Campus do Valonguinho, Centro, 24020-150, Niterói - RJ, Brasil.

✉ amandanevess@gmail.com

DOI: [10.5935/1984-6835.20110023](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20110023)

Complexos de Platina(II) na Terapia do Câncer

Amanda P. Neves*, Maria D. Vargas

Laboratório de Síntese Organometálica (LSOM), Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Campus do Valonguinho, Centro, 24020-150, Niterói - RJ, Brasil.

*amandanevess@gmail.com

Recebido em 12 de agosto de 2011. Aceito para publicação em 3 de setembro de 2011

1. Introdução

- 1.1. Mecanismo de Ação da Cisplatina
- 1.2. Drogas de Segunda e Terceira Geração Análogas à Cisplatina

2. Complexos de Platina Não-Tradicionais

- 2.1. Complexos de Platina(II) com Geometria *Trans*
- 2.2. Complexos Polinucleares de Platina(II)
- 2.3. Complexos Híbridos de Platina(II)
- 2.4. Sistemas de Veiculação de Fármacos de Platina

3. Considerações Finais

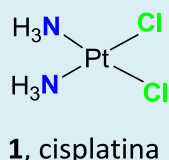
4. Material Suplementar: Animação Simplificada do Mecanismo de Ação da Cisplatina

5. Referências Bibliográficas

1. Introdução

Os complexos de coordenação de platina foram identificados como agentes citotóxicos por Rosenberg e colaboradores, na década de 60, quando estudavam o crescimento de uma colônia de *Escherichia coli* na presença de campo elétrico.^{1,2} Em seus experimentos foi observada a formação de filamentos de bactérias,

consequência da completa interrupção da divisão celular. Dentre os compostos liberados pelos eletrodos de platina durante a eletrólise – $(\text{NH}_4)_2[\text{PtCl}_6]$, $(\text{NH}_4)[\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{Cl}_5]$, *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$, *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ e $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}_3]\text{Cl}$ – a *cis*-diaminodicloroplatina(II) (cisplatina ou cis-ddp, Figura 1) foi identificada como a mais ativa, em testes com ratos inoculados com Sarcoma 180 e leucemia L1210.^{2,3}



Embora sua atividade citotóxica tenha sido descoberta em 1964, a cisplatina já era conhecida desde 1845, como cloreto de Peyrone,⁴ em homenagem ao químico italiano Michele Peyrone (1813–1883) que o sintetizou pela primeira vez. Sua estrutura foi proposta corretamente, em 1893, por Alfred Werner. É sintetizada pelo método de Dhara⁵ e comercializada como Platinol (Bristol-Meyers Squibb, 1978)^{6a}; o similar é produzido no Brasil pela Quiral (Platinil, 1993).^{6b}

Figura 1. Cisplatina (*cis*-diaminodicloroplatina(II) ou *cis*-DDP)

A cisplatina entrou em testes clínicos de fase I em 1971 e foi aprovada para o tratamento do câncer de próstata em 1978.⁷ Neste tipo de câncer, a taxa de cura pode atingir 90% dos casos diagnosticados na fase inicial.^{8,9} A cisplatina também é altamente eficaz no tratamento de câncer de ovário, podendo atuar em outros tipos de cânceres, como os de esôfago, colorretal, pulmão, linfoma, melanoma, entre outros.^{8,9}

1.1. Mecanismo de Ação da Cisplatina

Estudos sobre o mecanismo de ação da cisplatina apontam que, ao entrar na célula, este fármaco sofre sucessivas reações de hidrólise para formar as espécies ativadas $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{OH}_2)]^+$ e

$[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{OH}_2)_2]^{2+}$, que reagem mais rapidamente com os alvos celulares.^{10,11} Fora da célula, a alta concentração dos íons cloreto (≈ 100 mM) impede a hidrólise e mantém a cisplatina em sua forma neutra $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$, enquanto que a baixa concentração de cloreto (≈ 4 mM) no meio intracelular favorece a formação das espécies hidrolisadas.^{10,11}

Os mecanismos bioquímicos envolvidos na entrada da cisplatina na célula ainda estão sob investigação, mas a difusão passiva foi, por muito tempo, considerada o principal modo pelo qual este composto atravessa a membrana celular.¹² Estudos mais recentes apontam a importância da difusão ativa, através da participação de transportadores de cobre e transportadores catiônicos orgânicos (TCO) (Figura 2).^{9,13,14}

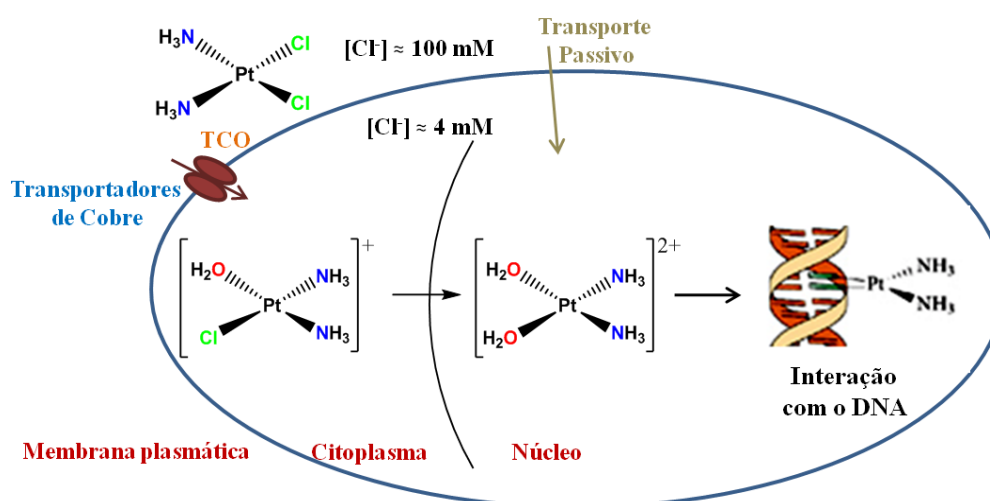


Figura 2. Representação esquemática da entrada da cisplatina na célula e sua posterior ligação com o DNA no núcleo^{9,13,14}

O fragmento " $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2$ " pode se ligar ao DNA de diferentes maneiras. Os estudos evidenciaram que os átomos de N7 das bases purina (G ou A), localizadas no sulco maior, são os sítios preferenciais de

coordenação com a platina, por serem mais acessíveis e mais nucleofílicos, comparado aos outros átomos de nitrogênio (Figura 3).^{9,12}

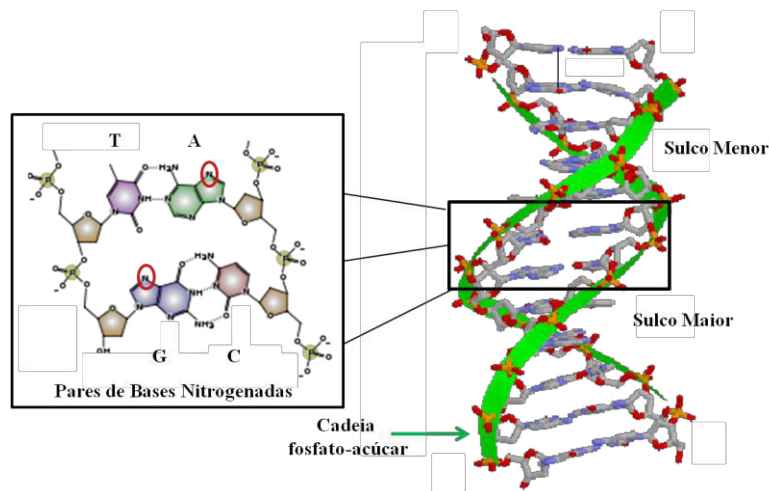


Figura 3. Detalhes da estrutura do DNA. O N7 das bases nitrogenadas Guanina (G) e Adenina (A), indicados na figura, são os centros preferenciais de coordenação com a cisplatina¹⁵

O principal aduto cisplatina-DNA formado resulta da ligação cruzada 1,2-intrafita, no qual a platina(II) encontra-se ligada a duas bases adjacentes (G-G, 60% ou A-G 20%) (Figura 4b). Outros adutos menos comuns são aqueles em que a platina(II) se liga: I) a duas bases em diferentes fitas (interação interfita), II) a uma fita do DNA e uma proteína (Figura 4a e d) ou III) a duas bases não-adjacentes resultando em ligação cruzada 1,3-intrafita (Figura 4c).^{9,11,12,16}

A formação dos adutos com a cisplatina provoca distorções significativas na dupla hélice do DNA, causando desenovelamento e torção da sua estrutura,¹⁷ que por sua vez são responsáveis pela indução da apoptose (morte celular programada) e necrose.^{9,12,18}

Sabe-se que ambas as ligações cruzadas 1,2-intrafita (G-G e A-G) levam ao desenovelamento do DNA em 13°, enquanto que a interação do tipo 1,3-intrafita (G-G) provoca um desenovelamento de 23°. No entanto, ambos os adutos induzem uma torção na estrutura do DNA de aproximadamente 35° em torno do sulco maior.¹² A interação da cisplatina com o DNA também provoca desestabilização da dupla hélice em 6,3 Kcal/mol, o que foi atribuído à formação do aduto 1,2-intrafita (G-G).⁹

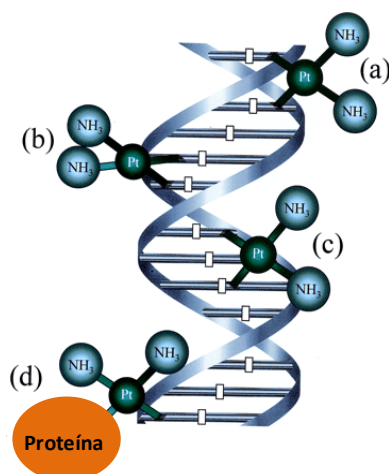


Figura 4. Principais adutos bifuncionais formados através da interação da cisplatina com o DNA: (a) interação entre duas fitas (1,2-interfita); (b) interação 1,2- intrafita; (c) ligação cruzada 1,3-intrafita e (d) interação com DNA e proteína (Retirado da ref. 16 e usado com a permissão da American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics)

Outro fator comumente relacionado com a atividade da cisplatina é o reconhecimento dos adutos cisplatina-DNA por proteínas celulares.^{9,12} As proteínas da classe HMG (*High Mobility Group*) representam uma ampla família de proteínas capazes de se ligar especificamente ao DNA modificado com a cisplatina, podendo levar à morte celular.^{9,12} Duas hipóteses principais têm sido usadas para explicar o envolvimento das proteínas HMG na citotoxicidade da cisplatina. A primeira delas considera que os adutos cisplatina-DNA sequestram as proteínas de seus sítios principais de ligação, interrompendo assim, sua função celular. A outra hipótese sugere que a presença da proteína HMG no aduto cisplatina-DNA funciona como um escudo, protegendo a fita

danificada do DNA do processo de reparo.¹²

Apesar da alta eficácia da cisplatina, efeitos colaterais, como nefrotoxicidade e neurotoxicidade, além de resistência adquirida à droga após determinado tempo de administração, representam uma limitação à sua utilização. Muitos fatores têm

sido atribuídos à resistência adquirida à cisplatina, entre eles a desativação do fármaco por proteínas e peptídeos contendo enxofre no plasma, ocorrência de reparo no DNA, diminuição do acúmulo na célula e aumento do efluxo (Figura 5).^{9,12,14,19}

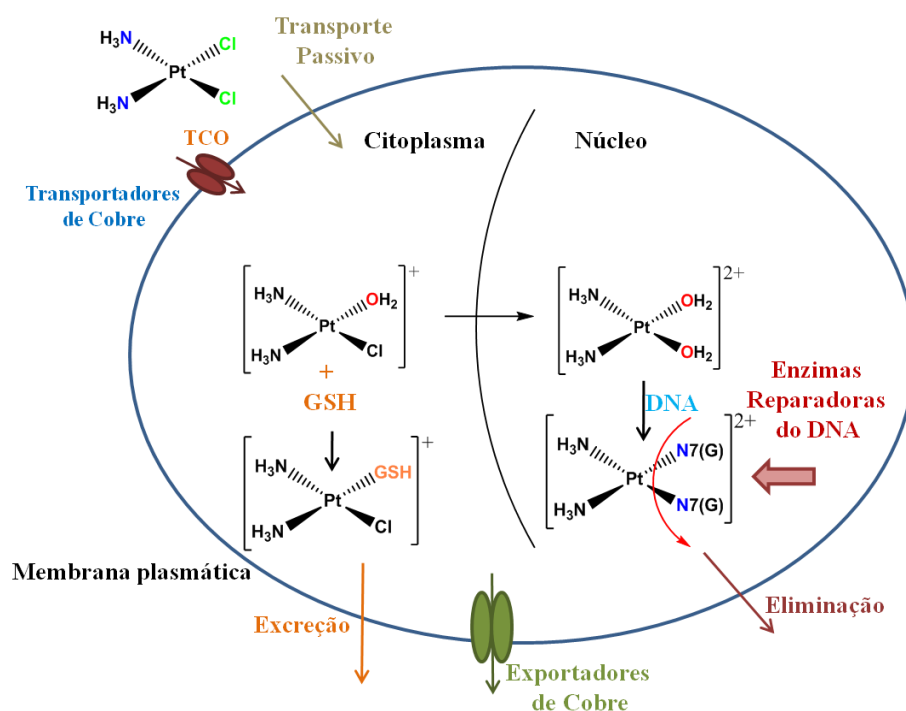


Figura 5. Representação esquemática dos principais mecanismos de resistência à cisplatina^{14,19}

As biomoléculas presentes no plasma, como por exemplo, cisteína, metionina, glutatona e albumina, têm a capacidade de se ligar a até 90% cisplatina, provocando sua desativação.^{11,19} No caso de células tumorais resistentes à cisplatina, a inativação desta droga pode ocorrer através do aumento da concentração intracelular de GSH, que por sua vez, se liga à cisplatina, formando conjugados que são rapidamente excretados do meio, diminuindo consideravelmente a sua eficácia. De maneira similar ao GSH, altas concentrações de metalotioneínas têm sido encontradas em algumas linhagens resistentes à cisplatina, provocando a desintoxicação celular através da ligação covalente com a cisplatina.⁹

Uma vez formados, os adutos cisplatina-DNA também podem ser reparados, principalmente através do mecanismo de excisão de nucleotídeo (NER).⁹ Na primeira etapa, o dano no DNA produzido pela platina provoca o desenovelamento da dupla-hélice. As enzimas reparadoras, então, reconhecem o DNA modificado, se ligando a este e provocando a quebra da fita dupla. Os nucleotídeos contendo a platina coordenada são removidos e substituídos por

outra fita “não-platinada”.²⁰ Alguns estudos revelaram que o aduto 1,3-intrafita (G,G) é mais eficientemente reparado que a ligação cruzada 1,2-intrafita (G,G).⁹

A participação de outros processos celulares na citotoxicidade e na resistência adquirida à cisplatina também foi demonstrada,²¹ como por exemplo, pelo mecanismo de reparo de incompatibilidade do DNA (Mismatch Repair, MMR).⁹ As proteínas envolvidas neste mecanismo atuam através da correção das bases incorporadas incorretamente ao genoma devido a erros de replicação. No entanto, em células sensíveis à cisplatina, a tentativa de reparo do “DNA platinado” pelas proteínas MMR cai num ciclo incapaz de remover essas lesões, o que pode levar à morte celular.⁹ Linhagens de células cancerosas com deficiência no processo MMR foram muito mais resistentes à cisplatina do que aquelas contendo as proteínas MMR, o que comprovou a não participação deste processo de reparo na citotoxicidade da cisplatina.⁹

Nesse sentido, a resistência adquirida a esta droga,

aliada aos severos efeitos colaterais associados à sua administração, encorajaram a busca por complexos análogos, como os fármacos de segunda e terceira gerações carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina (Figura 6).²²

1.2. Fármacos de Segunda e Terceira Geração Análogos à Cisplatina

A carboplatina, **2** (*cis*-diamino(2-ciclobutano-dicarboxilato)platina(II)) foi o segundo fármaco de platina a receber aprovação pela FDA (*Food and Drug Administration*) para uso clínico, a partir de 1985.^{22,23}

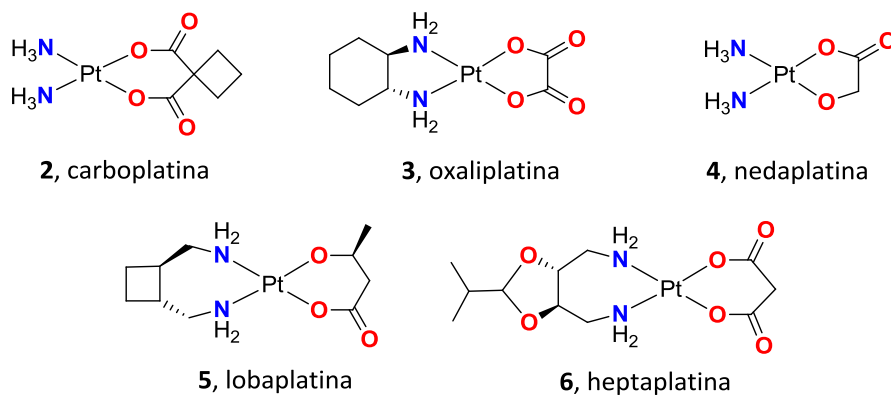


Figura 6. Outros complexos de platina(II) registrados para uso clínico²³

A oxaliplatina, **3** (*trans*-1R,2R-diaminociclohexano(DACH)-oxalatoplatina(II)), comercializado com o nome de eloxatina®, difere da cisplatina pela presença do grupo abandonador oxalato e do ligante carreador DACH (diaminociclohexano). Os adutos de platina formados neste caso não são reconhecidos pelo sistema de reparo do DNA, fazendo com que este fármaco seja ativo em linhagens de células resistentes à cisplatina. Além disso, seus metabólitos ativos se acumulam pouco no plasma, implicando em ausência de nefrotoxicidade.²²

Além da carboplatina e da oxaliplatina, outros fármacos foram aprovados para uso clínico: a nedaplatina, a lobaplatina e a heptaplatina (Figura 6), cuja comercialização é restrita ao Japão, China e Coreia, respectivamente.²³

Dados recentes apontaram que os compostos de platina, sozinhos ou em combinação com outros fármacos, são usados para tratar de 40 a 80% dos pacientes com câncer,²⁴ o que comprova a importância destes compostos para o tratamento desta doença, além de encorajar a busca por novos fármacos mais eficientes.

É comercializado em todo o mundo, com o nome de Paraplatina®. Sua estrutura difere da estrutura da cisplatina pela presença de ligantes do tipo carboxilato no lugar dos ligantes abandonadores cloreto. O carboxilato confere maior solubilidade em água, comparado à cisplatina. A carboplatina também é menos reativa, ligando-se em menor extensão às proteínas do plasma, além de ser mais facilmente excretada pela urina. Todos esses fatores reduzem a toxicidade da carboplatina, o que aumenta a dose da droga tolerada pelo organismo.²³ Porém, este fármaco é menos ativo que a cisplatina contra alguns tipos de cânceres, como os de cabeça, pescoço e bexiga, mas possui eficácia similar à da cisplatina em carcinoma de pulmão.²²

2. Complexos de Platina Não-Tradicionais

Complexos não-tradicionais como derivados *trans*,²⁵ compostos polinucleares de platina(II)²⁶ e complexos híbridos²⁷ vêm sendo amplamente explorados como uma alternativa aos complexos tradicionais.²⁸ Estratégias como o uso de sistemas de veiculação de drogas também tem sido empregadas para os complexos de platina.²⁹

Assim como os compostos de platina(II), os derivados de platina(IV)³⁰ também são alvo de intensos estudos nesta área. Detalhes sobre estes compostos, seus principais exemplos e mecanismos de ação serão abordados num próximo artigo de revisão.

2.1. Complexos de Platina com Geometria *Trans*

Complexos de platina com geometria *trans* têm sido bem menos investigados que os respectivos

análogos *cis*, em virtude da inatividade do isômero *trans* da cisplatina, a *trans*-diaminodicloroplatina (transplatina).³¹ A falta de citotoxicidade exibida pela transplatina deve-se, principalmente, à sua incapacidade de gerar os adutos do tipo 1,2-intrafitas, principais responsáveis pela atividade da cisplatina. Além disso, os ligantes cloro em posição *trans* entre si, são mais reativos que aqueles em posição *cis*, o que contribui para a ocorrência de reações indesejadas com biomoléculas do plasma.³¹ No entanto, muitos trabalhos na literatura, principalmente a partir dos anos 90, vêm mostrando que complexos de platina *trans* também podem exibir atividade *in vitro* e *in vivo*, quebrando o paradigma inicial de que somente complexos *cis*-Pt são ativos.³²

Complexos *trans*-Pt contendo ligantes heterocíclicos aromáticos nitrogenados (HAN, por exemplo, piridina, quinolina, imidazol - **7** e **8**, Figura 7), aminas alifáticas e ligantes heterocíclicos não planos (por exemplo piperidina e piperazina) têm mostrado citotoxicidade muito mais elevada que a transplatina, apresentando atividades similares à da cisplatina e que seus análogos *cis*.^{33,34}

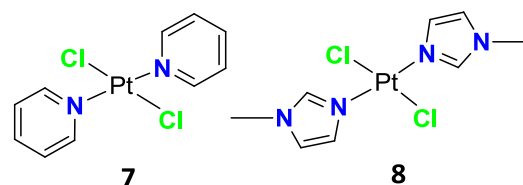


Figura 7. Complexos *trans* de platina contendo ligantes heterocíclicos aromáticos nitrogenados (HAN)³³

Os complexos *trans* contendo ligantes HAN podem ligar-se ao DNA formando uma variedade de adutos, entre eles, ligações cruzadas intrafitas, interfitas, adutos monofuncionais e adutos com o DNA e uma proteína, dependendo principalmente, do tipo de ligante nitrogenado e do seu efeito estereo.³³ Por exemplo, a presença da isoquinolina (iquin) no complexo *trans*-[Pt(NH₃)Cl₂(iquin)] força a formação da ligação cruzada interfitas através de duas guaninas adjacentes,³³ como ocorre com a cisplatina, impedindo assim, a formação dos adutos típicos exibidos pela inativa transplatina (Figura 8).

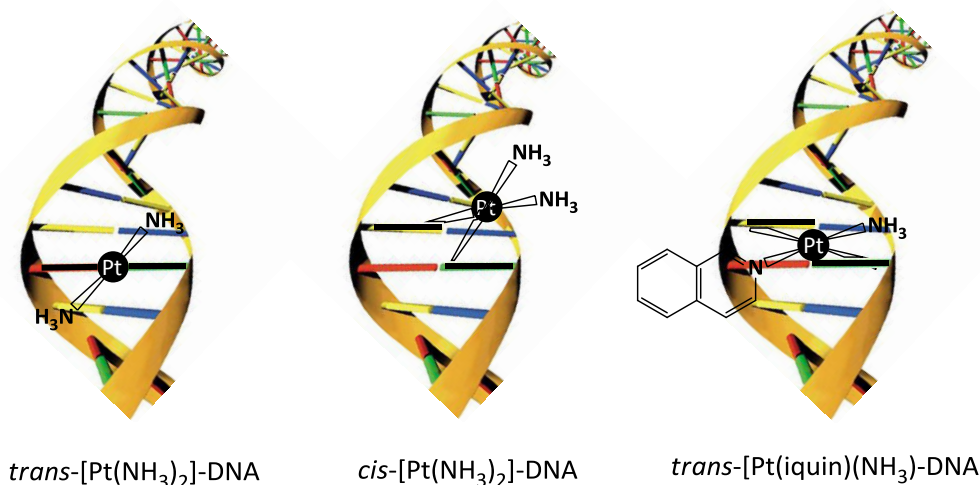


Figura 8. Modos de ligação cruzada interfitas com o DNA pela transplatina, cisplatina e *trans*-[Pt(NH₃)Cl₂(iquin)]

Por outro lado, o complexo *trans*-[Pt(NH₃)Cl₂(tz)] (tz = tiazol) forma, principalmente, adutos monofuncionais com o DNA, levando a ângulos de torção e desenovelamento similares àqueles induzidos pela cisplatina. Como consequência, estes adutos são reconhecidos pelas proteínas da classe HMG, que impedem que o DNA lesionado seja reparado por excisão de nucleotídeo (NER). Já os adutos formados pela *trans*-[Pt(NH₃)Cl₂quin)] (quin = quinolina) com o DNA não são reconhecidos pelas HMGs, o que demonstra a influência do substituinte no tipo de aduto formado.³³

Outra característica interessante desta classe de complexos é sua capacidade em induzir quebras nas fitas do DNA, como demonstrado nos casos de complexos contendo ligantes HNA.³⁵

2.2. Complexos Polinucleares de Platina(II)

Complexos contendo mais de um átomo de platina (complexos polinucleares) têm se mostrado muito promissores contra células cancerosas.³⁶ Isso porque

a interação destes complexos com a molécula de DNA ocorre de forma mais rápida e mais efetiva que nos casos de complexos mononucleares, já que apresentam mais de um centro de platina disponível para se coordenar. Além disso, as mudanças conformacionais provocadas na molécula de DNA são diferentes daquelas induzidas pela cisplatina e seus análogos.³⁷⁻³⁹ Dessa forma, esses compostos podem ser uma alternativa no combate aos tumores

resistentes à cisplatina.

O complexo trinuclear de platina BBR3464 (**9**, Figura 9), que chegou até os testes clínicos de fase II,^{23,38} mostrou excelente atividade contra os cânceres de mama, pulmão, pâncreas e contra linhagens de células cancerosas de ovário resistentes à cisplatina.⁴⁰ Para os cânceres de ovário e melanoma, o BBR3464 foi pelo menos 20 vezes mais ativo que a cisplatina.⁴⁰

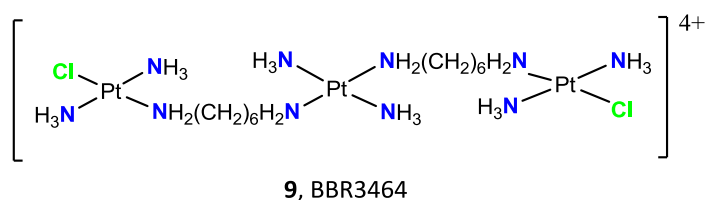


Figura 9. Complexo trinuclear de platina(II) BBR3464⁴⁰

Dos três centros de platina presentes no BBR3464, dois deles têm ligantes abandonadores cloreto que são substituídos pelas bases do DNA no interior da célula. Com isso, cada molécula deste complexo é capaz de gerar dois adutos monofuncionais com o DNA.⁴¹ Este complexo liga-se no sulco maior, podendo formar ligações cruzadas flexíveis, intra e interfitas de longo alcance, sendo esta última, a principal delas.³⁷ Por causa disso, a interação deste complexo causa leves distorções na molécula do DNA, que fazem com que estes adutos não sejam reconhecidos pelas proteínas HMG do sistema biológico.⁴¹ Além disso, o BBR3464 mostrou níveis de acúmulo na célula muito maiores que a cisplatina, apesar de sua alta carga e massa molecular.

Diferentemente do BBR3464, os complexos trinucleares análogos triplatinNC1 e triplatinNC2 (**10** e **11**, Figura 10) não são capazes de se coordenar com o DNA de maneira covalente, por não possuírem ligantes abandonadores cloreto.⁴² No entanto, estes compostos interagem de modo não-covalente,

através de interações eletrostáticas e ligações de hidrogênio, o que também causa distorções na dupla-hélice do DNA.^{43,44} Estudos mostraram que o complexo triplatinNC2 interage com o DNA através de ligações de hidrogênio entre os grupos amino e a cadeia de fosfato da dupla-hélice (Figura 10).⁴⁵

Estes compostos, embora menos ativos que os “complexos covalentes” cisplatina e BBR3464, apresentam citotoxicidade da ordem de micromolar (μM), o que contraria a ideia de que a formação de ligações covalentes com o DNA é essencial para a eficácia das drogas de platina. Além disso, esta classe de compostos é uma alternativa para o desenvolvimento de novas drogas, já que a ausência de ligantes abandonadores impede reações com tióis e proteínas celulares. A cinética das interações não-covalentes também favorece a reação destes complexos com o DNA, comparado aos análogos que interagem por ligação covalente.⁴³

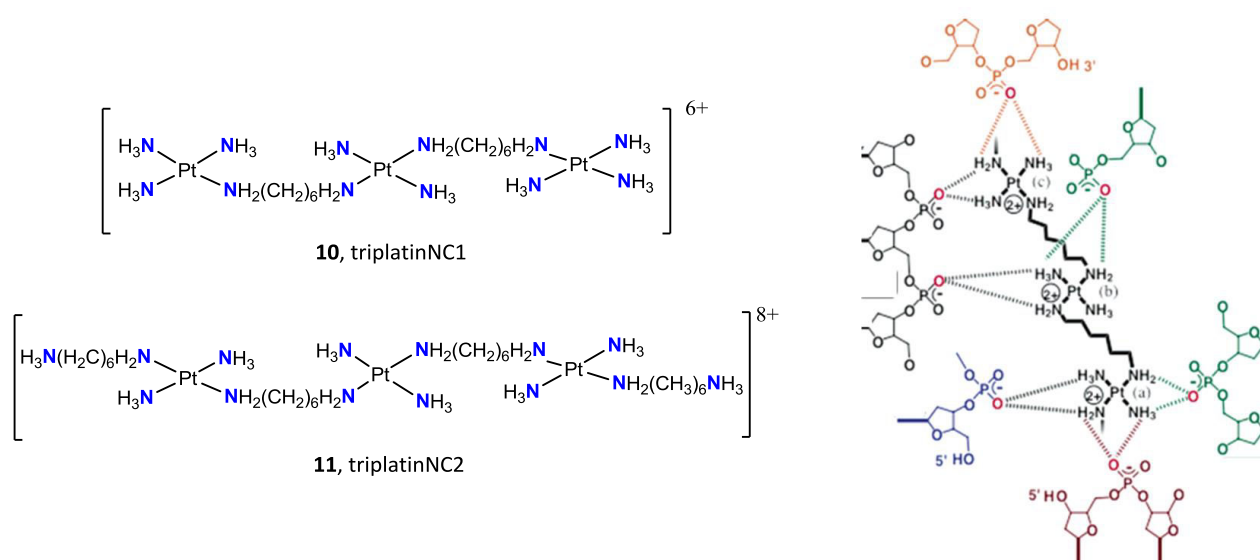


Figura 10. Complexos trinucleares de platina(II) triplatinNC1, **10** e triplatinNC2, **11** e a interação não-covalente do TriplatinNC2 com o DNA, através de ligações de hidrogênio com os grupos fosfato. (Retirado da ref. 45 e usado com a permissão da American Chemical Society (Copyright 2006))

2.3. Complexos Híbridos de Platina(II)

Complexos híbridos de platina(II) têm sido estudados nos últimos anos como uma alternativa aos complexos de platina tradicionais.^{27,46} Este tipo de complexo caracteriza-se pela presença de pelo menos dois fragmentos funcionais distintos em uma mesma molécula, sendo um deles, uma molécula de interesse biológico. O objetivo principal é obter compostos com maior espectro de atividade antitumoral, capazes de reduzir a toxicidade sistêmica e/ou capazes de superar os fatores de resistência adquirida à cisplatina e seus complexos análogos.

Antraquinonas, acridinas e fenantrolinas vêm sendo muito empregadas em sistemas híbridos.⁴⁷ Nestes compostos, a platina(II) encontra-se coordenada ao grupo policíclico plano que possui a capacidade de intercalar entre dois pares de bases nitrogenadas da molécula de DNA, causando uma série de eventos que resultam na indução da apoptose. Adicionalmente, o centro de platina(II) conserva a capacidade de se ligar covalentemente ao

DNA de forma semelhante à cisplatina.

O efeito sinérgico do complexo **12** (Figura 11) foi comprovado por diversos experimentos que demonstraram sua capacidade de se coordenar ao DNA, através da platina(II) de maneira monofuncional, aliada ao efeito intercalativo da acridina. Este modo duplo de interação com as duplas hélices causou mudanças conformacionais na estrutura do DNA muito mais significativas que aquelas causadas pela cisplatina, resultando em um aumento na atividade citotóxica do complexo híbrido.^{48,49}

Por outro lado, o derivado híbrido do tamoxifeno⁵⁰ (**13**, Figura 11), embora mais ativo que a cisplatina e que a oxaliplatina, não foi mais citotóxico que o ligante livre. Isto porque o derivado híbrido não foi capaz de se ligar covalentemente ao DNA, por causa da baixa tendência à hidrólise do grupo carboxilato abandonador. No entanto, o complexo preservou a capacidade de se acumular em tecidos cancerosos hormônio-dependentes, propriedade característica do tamoxifeno.⁵⁰

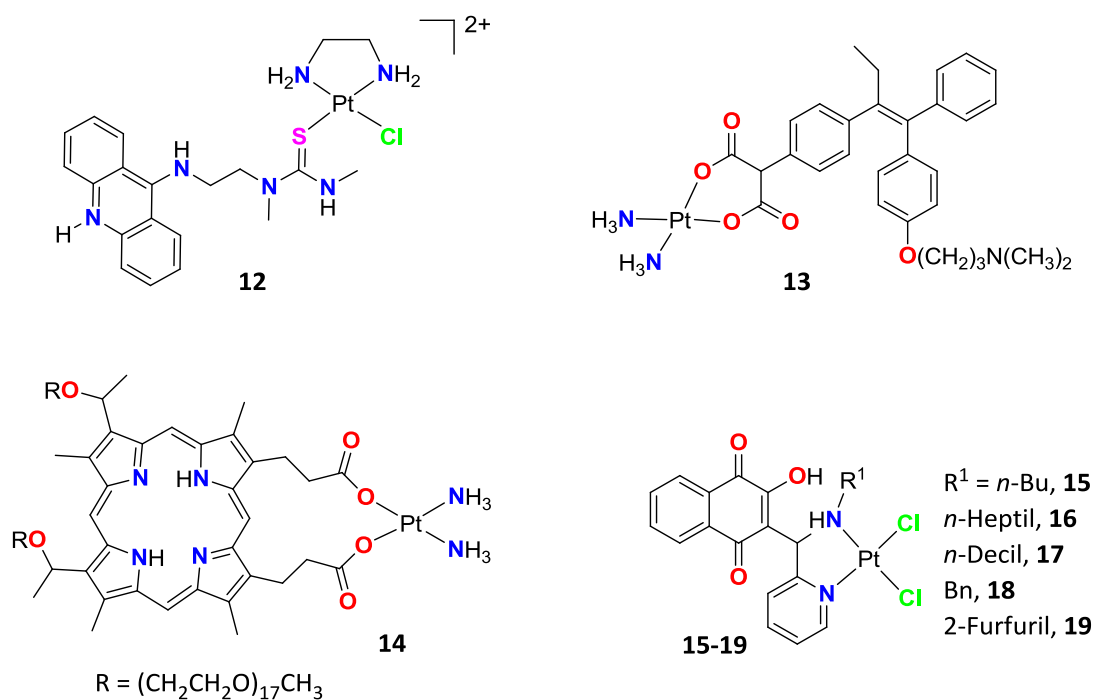


Figura 11. Estruturas de complexos híbridos de platina(II) em que os ligantes possuem propriedades antitumorais reconhecidas, como o fragmento intercalador acridina^{48,49} (**12**), tamoxifeno⁵⁰ (**13**), porfirina⁵¹ (**14**) e 2-hidroxi-3-aminometil-1,4-naftoquinonas⁵² (**15-19**)

Porfirinas são uma classe de moléculas bastante interessantes no desenvolvimento de complexos híbridos, pois apresentam fototoxicidade, ou seja, exibem atividade citotóxica quando irradiadas.^{51,53} Elas também possuem a capacidade de se acumularem preferencialmente nos tecidos cancerosos, o que aumenta a penetração celular do complexo de platina.^{51,53} Alguns derivados Pt-porfirina solúveis em água foram obtidos e exibiram alta atividade citotóxica contra câncer de bexiga (**14**, Figura 11).⁵¹

Mais recentemente, uma nova classe de complexos híbridos contendo derivados de naftoquinonas foi descrita na literatura.⁵² A incorporação das 2-hidroxi-3-aminometil-1,4-naftoquinonas em complexos de Pt²⁺ gerou compostos com citotoxicidade moderada (**15-19**, Figura 11). O aumento da cadeia carbônica do substituinte R¹ causou um aumento da atividade citotóxica dos complexos, que foram mais ativos que a cisplatina na maioria das linhagens celulares.⁵²

Complexos de platina(II) utilizando ligantes derivados de hormônios esteroides também foram investigados, devido à presença de receptores de estrogênio e androgênio em algumas células cancerosas, como mama e próstata, o que facilita o carregamento da droga até a região do tumor.^{54,55} Os complexos de platina(II) ancorados em derivados androgênicos exibiram atividade citotóxica de 2 a 12

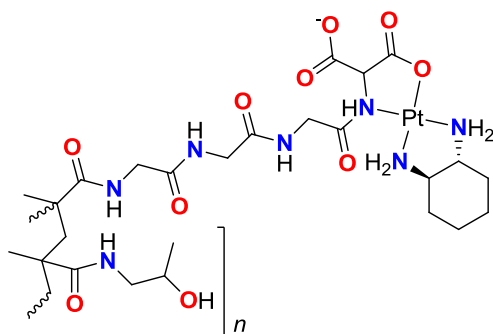
vezes maior que os derivados de partida contra linhagens de ovário e mama.⁵⁵

2.4. Sistemas de Veiculação de Fármacos de Platina

Sistemas de veiculação de fármacos, como por exemplo, lipossomas, polímeros, peptídeos e nanopartículas, vêm sendo investigados como uma estratégia para contornar os efeitos colaterais e de resistência exibidos pela cisplatina e derivados análogos.^{56,57} Estes sistemas possuem a capacidade de atravessar a membrana celular mais facilmente, além de se acumular preferencialmente nos tecidos cancerosos, aumentando a seletividade dos fármacos de platina. Em muitos casos, o centro reativo de platina encontra-se protegido de biomoléculas contendo grupamentos tiol, resultando num maior tempo de circulação deste fármaco e uma maior taxa de ligação com o DNA.

A formulação lipossomal da cisplatina, conhecida como lipoplatina (LipoplatinTM), que atualmente encontra-se em testes clínicos de fase III,⁵⁸ foi desenvolvida com o intuito de reduzir a citotoxicidade sistêmica da cisplatina e aumentar sua chegada até o alvo.⁵⁹ Nela, a cisplatina é envolvida por uma camada lipídica de 110 nm, que não é reconhecida por macrófagos e nem por células do sistema

imunológico. Uma vez encapsulada nos lipossomas, a concentração da cisplatina nos tecidos tumorais pôde ser aumentada em até 50 vezes com relação aos tecidos normais.⁵⁹



20, ProLindac™

Figura 12. Estrutura do complexo de platina(II) ProLindac™ (20), atualmente em testes de fase clínica, contendo o co-polímero biocompatível hidroxipropilmetacrilamida (HPMA) como sistema de veiculação de fármaco (*drug delivery system*)⁶⁰

A funcionalização de nanopartículas de ouro com a oxaliplatina também mostrou ser altamente eficaz na veiculação e internalização da cisplatina em células tumorais de pulmão, aumentando também sua atividade citotóxica.⁵⁷ A incorporação do co-polímero biocompatível e altamente solúvel em água, hidroxipropilmetacrilamida (HPMA) no fragmento ativo da oxaliplatina "Pt(R,R'-dach)" originou o ProLindac™ (20, Figura 12),⁶⁰ que está em fase II de testes clínicos e apresenta atividade citotóxica superior à da oxaliplatina para carcinoma de ovário e melanoma. Este sistema foi capaz de veicular aproximadamente 15 vezes mais platina para a região do tumor do que a oxaliplatina livre, além de promover a liberação da droga com mais eficiência em pH mais ácido.⁶⁰ Esta característica é bastante interessante do ponto de vista de entrega de fármacos, já que o pH extracelular de tumores sólidos é relativamente menor do que o pH dos tecidos normais.⁶¹

3. Considerações Finais

A utilização de compostos de coordenação de platina na terapia do câncer vem sendo objeto de estudo ao longo das últimas décadas, com seis fármacos comercialmente aprovados para uso clínico até o momento. A característica principal dos complexos de platina(II) é sua capacidade de se ligar

ao DNA de maneira covalente, interferindo no processo de divisão celular, levando à apoptose e necrose. Com o objetivo de aumentar o espectro de atividade citotóxica e a seletividade dos fármacos atuais, além de reduzir seus efeitos colaterais e os mecanismos de resistência adquiridos pelo organismo, várias estratégias têm sido empregadas, como por exemplo, o estudo de derivados não-tradicionais, incluindo complexos de platina(II) com geometria *trans*, polinucleares e híbridos, além de derivados de platina(IV). Muitos deles encontram-se em testes de fase clínica e mostram grande potencial para uso comercial. Mais recentemente, o emprego de sistemas de veiculação de drogas tem mostrado resultados promissores, com destaque para a lipoplatina (Lipoplatin™) e o ProLindac™. Estes dados mostram que a classe de complexos de platina para o tratamento do câncer é uma área ainda com bastante potencial para ser explorada.

4. Material Suplementar: Animação Simplificada do Mecanismo de Ação da Cisplatina

Há, na internet, um vídeo que mostra como a cisplatina interage com o DNA. (http://www.youtube.com/watch?v=Wq_up2uQRDo). Embora a descrição das reações da cisplatina com água (aquação) anterior à interação com as bases do DNA (veja texto) tenha sido omitida, o vídeo é bastante impactante. Segue o texto traduzido:

"A cisplatina pertence à classe de fármacos de platina, usados para tratar vários tipos de cânceres, inclusive os tumores metastáticos testiculares e ovarianos. São três os componentes envolvidos no mecanismo de ação da cisplatina: a cisplatina, o DNA e a proteína HMG.

Vê-se um exemplo de célula sendo afetada pela cisplatina e a membrana celular com qual a cisplatina faz seu primeiro contato, antes de entrar na célula. A maior parte da cisplatina entra na célula por transporte ativo, mas algumas moléculas difundem-se passivamente pela membrana celular. Uma vez no núcleo, a cisplatina pode formar um aduto com duas guaninas consecutivas numa fita do DNA. A molécula perde seus átomos de cloro, trocando-os por átomo de nitrogênio das guaninas alvo. A cisplatina pode ligar-se mais fortemente ao nitrogênio porque o nitrogênio estabiliza mais efetivamente a carga da platina que o cloro. Como resultado da distorção do DNA causada pela presença do aduto de platina,

proteínas que contêm o domínio HMG podem se ligar a este DNA. Isto ocorre através da inserção do grupo fenil da fenilalanina 37 da proteína, o qual funciona como uma cunha, dentro do sulco menor do DNA que se forma com a distorção. A proteína HMG assim ligada causa o desordenamento das bases nucleotídicas, levando à torção do DNA. A cisplatina atua, portanto, impedindo o funcionamento do sistema de reparo do DNA. Com a proteína ligada ao DNA, a fita modificada não pode ser reparada adequadamente e a célula morre. O sucesso da cisplatina depende da razão da sua eficácia contra células cancerosas e células saudáveis"

Na internet há também um site "Platinum drugs net" dedicado ao tema (<http://spider.science.strath.ac.uk/platinum/index.php>).

Agradecimentos

Os autores agradem às agências de fomento CAPES, FAPERJ-PRONEX (E-26/171.512.2010) e CNPq pelo apoio financeiro.

Referências Bibliográficas

- 1 Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Krigas, T. *Nature* **1965**, *205*, 698. [CrossRef] [PubMed]
- 2 Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Grimley, E. B.; Thomson, A. J. *J. Biol. Chem.* **1967**, *242*, 1347. [PubMed]
- 3 Rosenberg, B.; Van Camp, L. *Cancer Res.* **1970**, *30*, 1799. [PubMed] [Link]
- 4 Kauffman, G. B. *Platinum Metals Rev.* **2010**, *54*, 250. [CrossRef]
- 5 Dhara, S. C. A. *Indian J. Chem.* **1970**, *8*, 193.
- 6 a) Site da The Testicular Cancer Resource Center. Fórmula comercial da cisplatina (Platinol). Disponível em: <<http://tcrc.acor.org/chemo.html>>. Acesso em: 12 agosto 2011; b) Site da REDEC (Rede de Tecnologia e Inovação). Similar da cisplatina (Platinil) produzido no Brasil pela Quiral. Disponível em: <<http://www.redetec.org.br/inventabrasil/quiral.htm>>. Acesso em: 27 junho 2011.
- 7 Higby, D. J.; Wallace, H. J.; Albert, D. J.; Holland, J. F. *Cancer* **1974**, *33*, 1219. [CrossRef] [PubMed]
- 8 Wong, E.; Giandomenico, C. M. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2451. [CrossRef] [PubMed]

- 9 a) Jamieson, E. R.; Lippard, S. J. *Chem Rev.* **1999**, *99*, 2467; [CrossRef] [PubMed] b) Jung, Y.; Lippard, S. J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1387. [CrossRef] [PubMed]
- 10 Klein, A. V.; Hambley, T. W. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4911. [CrossRef] [PubMed]
- 11 Cepeda, V.; Fuertes, M. A.; Castilla, G.; Alonso, C.; Quevedo, C.; Pérez, J. M. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2007**, *7*, 3. [CrossRef] [PubMed]
- 12 Fuertes, M. A.; Alonso, C.; Pérez, J. M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 645. [CrossRef] [PubMed]
- 13 Safaei, R.; Howell, S. B. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2005**, *53*, 13. [CrossRef] [PubMed]
- 14 Kelland, L. *Nature Rev. Cancer* **2007**, *7*, 573. [CrossRef] [PubMed]
- 15 Site da WikiBooks. Detalhes da estrutura do DNA. Disponível em: <[http://en.wikibooks.org/wiki/Structural Biochemistry/Nucleic Acid/DNA/DNA structure](http://en.wikibooks.org/wiki/Structural_Biochemistry/Nucleic_Acid/DNA/DNA_structure)>. Acesso em: 14 junho 2011.
- 16 Gonzalez, V. M.; Fuertes, M. A.; Alonso, A.; Perez, J. M. *Mol. Pharmacol.* **2001**, *59*, 657. [Link] [PubMed]
- 17 Coste, F.; Malinge, J.-M.; Serre, L.; Shepard, W.; Roth, M.; Leng, M.; Zelwer, C. *Nucleic Acids Res.* **1999**, *27*, 1837. [CrossRef] [PubMed]
- 18 a) Ahmad, S.; Isab, A. A.; Ali, S. *Trans. Met. Chem.* **2006**, *31*, 1003; [CrossRef] b) Hambley, T. W. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2711. [CrossRef]
- 19 Wang, X.; Guo, Z. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2007**, *7*, 19. [CrossRef] [PubMed]
- 20 Zamble, D. B.; Mu, D.; Reardon, J. T.; Sancar, A.; Lippard, S. J. *Biochemistry* **1996**, *35*, 10004. [CrossRef] [PubMed]
- 21 Chaney, S. G.; Campbell, S. L.; Bassett E.; Wu, Y. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2005**, *53*, 3. [CrossRef] [PubMed]
- 22 Pasetto, L. M.; D'Andrea, M. R.; Brandes, A. A.; Rossi, E.; Monfardini, S. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2006**, *60*, 59. [CrossRef] [PubMed]
- 23 Wheate, N. J.; Walker, S.; Craig, G. E.; Oun, R. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 8113. [CrossRef] [PubMed]
- 24 Thayer, A. *Chem. Eng. News* **2010**, *88*, 24. [Link]
- 25 Musetti, C.; Nazarov, A. A.; Farrell, N. P.; Sissi, C. *ChemMedChem* **2011**, *6*, 1283. [CrossRef] [PubMed]
- 26 Farrell N. *Met. Ions. Biol. Syst.* **2004**, *42*, 251. [PubMed]
- 27 Wang, X.; Guo, Z. *Dalton Trans.* **2008**, 1521. [CrossRef] [PubMed]
- 28 Kostova, I. *Recent Pat. Anticancer Drug Discov.* **2006**, *1*, 1. [CrossRef] [PubMed]
- 29 a) Harper, B. W.; Krause-Heuer, A. M.; Grant, M. P.; Manohar, M.; Garbutcheon-Singh, K. B.;

- Aldrich-Wright, J. R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7064; [CrossRef] [PubMed] b) van Zutphen, S.; Reedijk, J. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2845. [CrossRef]
- ³⁰ a) Hall, M. D.; Hambley, T. W. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *232*, 49; [CrossRef] b) Hall, M. D.; Mellor, H. R.; Callaghan, R.; Hambley, T. W. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3403. [CrossRef] [PubMed]
- ³¹ Coluccia, M.; Natile, G. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2007**, *7*, 111. [CrossRef] [PubMed]
- ³² a) Kelland, L. R.; Barnard, C. F. J.; Mellish, K. J.; Jones, M.; Goddard, P. M.; Valenti, M. Bryant, A.; Murrer, B. A.; Harrap, K. R. *Cancer Res.* **1994**, *54*, 5618; [PubMed] b) Bulluss, G. H.; Knott, K. M.; Ma, E. S. F.; Aris, S. M.; Alvarado, E.; Farrell, N. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 5733. [CrossRef] [PubMed]
- ³³ Aris, S. M.; Farrell, N. P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1293. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁴ Kalinowska-Lis, U.; Ochocki, J.; Matlawska-Wasowska, K. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 1328. [CrossRef]
- ³⁵ Aris, S. M.; Gewirtz, D. A.; Ryan, J. J.; Knott, K. M.; Farrell, N. P. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *73*, 1749. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁶ Mangrum, J. B.; Farrell, N. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6640. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁷ Qu, Y.; Scarsdale, N. J.; Tran, M. -C.; Farrell, N. P. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2003**, *8*, 19. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁸ McGregor, T. D.; Hegmans, A.; Kasparkova, J.; Nepelchova, K.; Novakova, O.; Penazova, H.; Vrana, O.; Brabec, V.; Farrell, N. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2002**, *7*, 397. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁹ Brabec, V.; Kasparkova, J.; Vrana, O.; Novakova, O.; Cox, J. W.; Qu, Y.; Farrell, N. *Biochemistry* **1999**, *38*, 6781. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁰ Manzotti, C.; Pratesi, G.; Menta, E.; Di Domenico, R.; Cavalletti, E.; Fiebig, H. H.; Kelland, L. R.; Farrell, N.; Polizzi, D.; Supino, R.; Pezzoni, G.; Zunino, F. *Clin. Cancer Res.* **2000**, *6*, 2626. [Link] [PubMed]
- ⁴¹ Kasparkova, J.; Zehnulova, J.; Farrell, N.; Brabec, V. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 48076. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴² Harris, A. L.; Yang, X.; Hegmans, A.; Povirk, L.; Ryan, J. J.; Kelland, L.; Farrell, N. P. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 9598. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴³ Harris, A. L.; Ryan, J. J.; Farrell, N. *Mol. Pharmacol.* **2006**, *69*, 666. [PubMed]
- ⁴⁴ Qu, Y.; Harris, A.; Hegmans, A.; Petz, A.; Kabolizadeh, P.; Penazova, H.; Farrell, N. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 1591. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁵ Komeda, S.; Moulaei, T.; Woods, K. K.; Chikuma, M.; Farrell, N. P.; Williams, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16092. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁶ a) Wang, L.; Gou, S.; Chen, Y.; Liu, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3417; [CrossRef] [PubMed] b) Schobert, R.; Biersack, B.; Dietrich, A.; Knauer, S.; Zoldakova, M.; Fruehauf, A.; Mueller, T. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 241. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁷ a) Holmes, R. J.; McKeage, M. J.; Murray, V.; Denny, W. A.; McFadyen, W. D. *J. Inorg. Biochem.* **2001**, *85*, 209; [CrossRef] [PubMed] b) Temple, M. D.; McFadyen, W. D.; Holmes, R. J.; Denny, W. A.; Murray, V. *Biochemistry* **2000**, *39*, 5593; [CrossRef] [PubMed] c) Alderden, R. A.; Mellor, H. R.; Hambley, T. W. Callaghan, R. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 1136; [CrossRef] [PubMed] d) Baruah, H.; Barry, C. G.; Bierbach, U. *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, *4*, 1537. [Link] [PubMed]
- ⁴⁸ Brow, J. M.; Pleatman, C. R.; Bierbach, U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2953. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁹ Baruah, H. Rector, C. L.; Monnier, S. M.; Bierbach, U. *Biochem. Pharmacol.* **2002**, *64*, 191. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁰ Top, S.; Kaloun, E. B.; Vessieres, A.; Leclercq, G.; Laïos, I.; Ourevitch, M.; Deuschel, C.; McGlinchey, M. J.; Jaouen, G. *ChemBioChem.* **2003**, *4*, 754. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵¹ Lottner, C.; Bart, K.-C.; Bernhardt, G.; Brunner, H. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2064. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵² Neves, A. P.; da Silva, G. B.; Vargas, M. D.; Pinheiro, C. B.; Visentin, L. do C.; Filho, J. D. B. M.; Araújo, A. J.; Costa-Lotufo, L. V.; Pessoa, C.; de Moraes, M. O. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10203. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵³ Lottner, C.; Bart, K. -C.; Bernhardt, G.; Brunner, H. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2079. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁴ a) N'soukpoé-Kossi, C. N.; Descôteaux, C.; Asselin, E.; Tajmir-Riahi, H.-A.; Bérubé, G. *DNA Cell Biol.* **2008**, *27*, 101; [CrossRef] [PubMed] b) Schobert, R.; Bernhardt, G.; Biersack, B.; Bollwein, S.; Fallahi, M.; Grotemeier, A.; Hammond, G. L. *ChemMedChem.* **2007**, *2*, 333. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁵ Huxley, M.; Sanchez-Cano, C.; Browning, M. J.; Navarro-Ranninger, C.; Quiroga, A. G.; Rodger, A.; Hannon, M. J. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 11353. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁶ a) Brown, S. D.; Nativo, P.; Smith, J. -A.; Stirling, D.; Edwards, P. R.; Venugopal, B.; Flint, D. J.; Plumb, J. A.; Graham, D.; Wheate, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4678; [CrossRef] [PubMed] b) Oberoi, H. S.; Laquer, F. C.; Marky, L. A.; Kabanov, A. V.; Bronich, T. K. *J. Control. Release* **2011**, *153*, 64; [CrossRef] [PubMed] c) Gu, J.; Su, S.; Li, Y.; He, Q.; Zhong, J.; Shi, J. *J. Phys. Chem.*

- Lett.* **2010**, *1*, 3446; [[CrossRef](#)] d) Gál, M.; Híves, J.; Laus, M.; Sparnacci, K.; Ravera, M.; Gabano, E.; Osella, D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *2011*, 3289. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁷ Dhar, S.; Daniel, W. L.; Giljohann, D. A.; Mirkin, C. A.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14652. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁸ a) Boulikas, T. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2009**, *18*, 1197; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] b) Stathopoulos, G. P. *Anti-Cancer Drugs* **2010**, *21*, 732. [[Link](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁹ a) Jehn, C. F.; Boulikas, T.; Kourvetaris, A.; Possinger, K.; Lüftner, D. *Anti-Cancer Res.* **2007**, *27*, 471; [[Link](#)] [[PubMed](#)] b) Fantini, M.; Gianni, L.; Santelmo, C.; Drudi, F.; Castellani, C.; Affatato, A.; Nicolini, M.; Ravaioli, A. *Chem. Res. Pract.* **2011**, *2011*, 1. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁰ Rice, J. R.; Gerberich, J. L.; Nowotnik, D. P.; Howell, S. B. *Clin. Cancer Res.* **2006**, *12*, 2248. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶¹ Izumi, H.; Torigoe, T.; Ishiguchi, H.; Uramoto, H.; Yoshida, Y.; Tanabe, M.; Ise, T.; Murakami, T.; Yoshida, T.; Nomoto, M.; Kohno, K. *Cancer Treat. Rev.* **2003**, *29*, 541. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]