

Complexos Ativados por Hipóxia: uma Estratégia para o Combate ao Câncer

Bustamante, F. L. S.; Souza, E. T.; Lanznaster, M.;

Scarpellini, M.*

Rev. Virtual Quim., 2009, 1 (2), 138-148. Data de publicação na Web: 8 de abril de 2009

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

Complexes Activated by Hypoxia: a Strategy Against Cancer

Abstract: In 2005, cancer was responsible for 13% of the overall deaths in the World. Currently, the two main cancer treatments are chemo and radiotherapies, which are not entirely effective due to *hypoxic cells*. These cells form a microenvironment in the tumor characterized by poor vascularization and, consequently, low partial pressure of oxygen (5-10 mmHg), which limits drug concentration that reaches the area and generation of radicals by the radiotherapy. Although *hypoxic cells* represent a therapeutic obstacle, they also have a great potential to the development of new selective pro-drugs (the pro-drugs activated by hypoxia – PDAHs). As the *hypoxic cells* are characteristic of solid tumors, and usually do not occur in normal tissues, they are the target of new treatments. Low oxygen concentrations guarantee a reducing environment to these areas, and so reduction of the pro-drug is responsible for the generation of the cytotoxic species that kill the tumor from the inside to the outside. Three main properties are necessary for the success of a PDAH: (i) satisfactory solubility and diffusibility, (ii) reduction of the reactive species only in the *hypoxic areas* and (iii) activity only of the reduced species. Some classes of compounds have been studied as new PDAHs, such as nitroaromatics, nitroimidazoles, *N*-oxide-benzotriazines and coordination compounds of the first row metals employing polynitrogenated, aminonaphtoquinones and hydroxiquinolines ligands, in addition to ruthenium and platinum complexes. Cobalt complexes have been studied because they present an inert (+3) and a labile (+2) oxidation states. Co(III) complexes may be inactive, and used as carriers of anticancer agents. However, when reduced to Co(II) in the *hypoxia* environment they might selectively deliver the drug. This review covers mainly the advances in the Co(III) studies.

Keywords: hypoxia; cancer; hypoxia-activated prodrug; metal complexes; antitumors

*Laboratório de Desenvolvimento de Compostos Bioinorgânicos (LDCB), Departamento de Química Inorgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21945-970, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

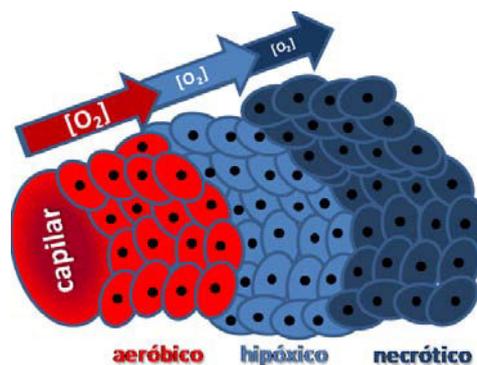
E-mail para correspondência: marciela@iq.ufrj.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20090016](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20090016)

Resumo

Em 2005, o câncer foi a *causa mortis* de 13% do total de óbitos mundiais. Atualmente, os dois principais tratamentos para a doença são a quimio e a radioterapia, que não têm se mostrado totalmente eficientes, devido à existência de determinadas regiões no tumor constituídas por *células em hipóxia*. Nestas regiões, a vascularização é baixa e a pressão parcial de oxigênio é de 5-10 mmHg, o que limita a concentração do fármaco que atinge a região e a geração de radicais pela radioterapia. Embora as células em hipóxia representem um obstáculo terapêutico, elas também têm grande potencial para o desenvolvimento de novos fármacos seletivos (as pró-drogas ativadas por hipóxia – PDAHs).

Como a presença de células em hipóxia é característica de tumores sólidos, e geralmente não ocorre em tecidos normais, tais células tornaram-se o alvo de novos tratamentos. A baixa concentração de oxigênio nas regiões em hipóxia faz com que estas tenham características redutoras, sendo a redução da pró-droga a responsável pela geração das espécies citotóxicas que matam o tumor de dentro para fora. Três propriedades são fundamentais para o sucesso da atividade das PDAHs: (i) solubilidade e difusibilidade adequadas, (ii) redução a espécies reativas somente nas regiões celulares em hipóxia e (iii) atividade apenas das espécies reduzidas. Com este objetivo, algumas classes de substâncias têm sido estudadas, entre elas os nitroaromáticos, nitroimidazóis, *N*-óxidos-benzotriazinas e complexos com metais da primeira série de transição contendo ligantes polinitrogenados, aminonaftoquinonas e hidroxiquinolinas, além de complexos de rutênio e platina. Complexos de cobalto têm sido muito estudados como PDAHs devido ao fato de este metal apresentar um estado de oxidação inerte (+3) e um estado lábil (+2). Assim, complexos de Co(III) não devem ser ativos, servindo como carregadores e desativantes do agente anticâncer, porém quando reduzidos a Co(II) nos ambientes em hipóxia devem liberar o fármaco seletivamente. Nesta revisão abordam-se principalmente os avanços nos estudos de complexos de Co(III).



Representação esquemática de uma seção tumoral circundando um capilar e mostrando o decréscimo da concentração de oxigênio com o aumento da distância em relação ao capilar

palavras-chave: hipóxia; câncer; pró-droga ativada por hipóxia; complexos; antitumorais

*Laboratório de Desenvolvimento de Compostos Bioinorgânicos (LDCB), Departamento de Química Inorgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21945-970, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

E-mail para correspondência: marciela@iq.ufrj.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20090016](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20090016)

Complexos Ativados por Hipóxia: uma Estratégia para o Combate ao Câncer

Francisco L. S. Bustamante,^a Elizabeth T. Souza,^b Mauricio Lanznaster,^a
Marciela Scarpellini^{b*}

^a Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, 24020-150, Niterói, RJ, Brasil

^b Laboratório de Desenvolvimento de Compostos Bioinorgânicos (LDCB), Departamento de Química Inorgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21945-970, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

*marciela@iq.ufri.br

Recebido em 11 de fevereiro de 2009

1. Introdução

2. Estratégias baseadas em hipóxia

3. Pró-drogas ativadas por hipóxia (PDAHs)

3.1. PDAHs reduzidas biologicamente

3.1.1. Complexos como PDAHs

3.2. Agentes antineoplásicos reduzidos por radiação

4. Considerações finais

1. Introdução

Segundo a OMS, o câncer foi responsável por 7,5 milhões do total de 58 milhões de mortes no mundo em 2005, o que corresponde a 13 % do total, e estima-se que atinja 9 milhões em 2015 e 11,4 milhões em 2030. Atualmente, há mais de 24 milhões de pacientes com câncer e estima-se que o número de novos casos por ano aumente de 10,9 milhões em 2002 para 16 milhões em 2020. Mais da metade dos casos de câncer ocorre em países em desenvolvimento como o Brasil.¹ Tais dados mostram a importância de pesquisas com o objetivo de desenvolver novos fármacos antineoplásicos e, para tal, é necessário que se compreenda a fisiologia do tumor-alvo.

O câncer é basicamente caracterizado por um desvio nos mecanismos de controle que regem a divisão e a diferenciação celular. As células que

sofreram transformação neoplásica dividem-se descontroladamente e formam tumores locais que podem comprimir, ou invadir, estruturas normais adjacentes.²

As células neoplásicas (tumoriais) frequentemente ocupam menos da metade do volume total do tumor e os vasos sanguíneos que se entrelaçam dentro da massa tumoral preenchem de 1 a 10% do seu volume. O espaço restante é preenchido por uma matriz rica em colágeno – interstício – que envolve as células neoplásicas e pode separá-las da vascularização.³ Embora o crescimento do tumor seja acompanhado por uma ativa vascularização, comumente a divisão celular ocorre mais rapidamente do que a angiogênese (surgimento de novos vasos sanguíneos), de modo que o fornecimento de sangue em grandes tumores sólidos se torna desorganizado e ineficiente. Grandes distâncias intercapilares, variação de fluxo e obstrução, ou compressão, de vasos sanguíneos

devido ao crescimento tumoral contribuem para o surgimento de regiões pouco oxigenadas.⁴ Deste modo, tem-se que a parte externa do tumor é suficientemente vascularizada, passando por uma região com baixa concentração de oxigênio, conhecida como região em hipóxia (pressão parcial de oxigênio entre 5 – 10 mmHg)⁵ e atingindo uma condição de anóxia (necrótica) no interior.^{3, 6-9}

Os dois principais tratamentos do câncer utilizados até o momento são a quimio e a radioterapia. Entretanto, estas duas técnicas não têm se mostrado totalmente eficientes, devido à existência destas regiões em hipóxia. No que diz respeito à quimioterapia, a pouca eficiência se justifica, primeiramente, pela dificuldade do fármaco em chegar às células em hipóxia devido à pobre vascularização. Assim, a concentração de fármaco que atinge as células é pequena, de modo que a eficiência do fármaco torna-se reduzida, quando comparada com as regiões oxigenadas.^{3,6,8} Além disso, muitos agentes anticâncer requerem oxigênio molecular para atuar, a partir da formação de radicais, gerados por incidência de radiação através de tratamento radioterápico concomitante. A baixa concentração de oxigênio também retarda a divisão celular de modo que agentes quimioterápicos que atuam no ciclo celular (como por exemplo, a cisplatina), os quais são a maioria atualmente, sejam menos efetivos no combate às células em hipóxia.^{4,10,11,12}

A eficácia da radioterapia está relacionada com a abundância de oxigênio no tecido alvo. A incidência de radiação no tecido oxigenado gera inicialmente radicais superóxido ($O_2^{\cdot-}$), e depois outros radicais como peroxila (ROO^{\cdot}) e hidroxila (HO^{\cdot}) que atuam degradando ou desativando moléculas essenciais.^{13,14,15} Como as células em hipóxia apresentam concentração de oxigênio relativamente baixa, tais células tornam-se resistentes à radioterapia, pois uma vez que apresentam pouco oxigênio, a quantidade de radicais formados é menor e, conseqüentemente, a eficiência da radioterapia é reduzida.¹⁶

Além da deficiência de oxigênio, as células em hipóxia também se caracterizam por baixo nível de nutrientes, baixo pH e alta expressão de fatores angiogênicos.¹⁷ A hipóxia não depende do tamanho do tumor, nem do seu estágio de desenvolvimento, de sua extensão de necrose, ou do ambiente histológico.¹⁸ Além da resistência aos tratamentos mais utilizados, a hipóxia contribui também em outros efeitos adversos no microambiente tumoral promovendo metástase e angiogênese.^{19,20} Embora as células em hipóxia representem um obstáculo

terapêutico, elas também têm grande potencial para o desenvolvimento de novos fármacos seletivos. Como a presença de células em hipóxia é característica de tumores sólidos, e geralmente não ocorre em tecidos normais, tais células tornaram-se o alvo de novos tratamentos.^{4,10,21,22} Diversas estratégias já foram e vêm sendo utilizadas aproveitando-se dessa diferença entre células normais e células em hipóxia.

2. Estratégias baseadas em hipóxia

Visto que a característica das células em hipóxia é a baixa concentração de oxigênio, esta condição torna a quimioterapia e a radioterapia convencionais pouco eficientes no tratamento de diversos tipos de câncer, como descrito na seção anterior. Várias estratégias são utilizadas na tentativa, ou de aumentar a concentração de oxigênio em tais células, ou de se aproveitar desta baixa concentração de oxigênio. Dentre os métodos já utilizados para aumentar a quantidade de oxigênio se encontram o emprego de oxigênio hiperbárico (o paciente fica em ambiente enriquecido com oxigênio);²³ sangue artificial enriquecido com oxigênio;²⁴ e agentes que aumentem o fluxo de sangue no tumor.²⁵ Outros métodos têm como foco a obtenção de substâncias que sejam reduzidas apenas nas regiões em hipóxia, sendo esta redução efetivada pelas redutases celulares (enzimas redutoras presentes nas células do organismo) ou por radiação.^{4,11,21,22,26,27} Estes dois últimos métodos serão os abordados nesta revisão.

3. Pró-drogas ativadas por hipóxia (PDAHs)

3.1. PDAHs reduzidas biologicamente

Espera-se que pró-drogas capazes de serem bioativadas apenas em regiões pouco oxigenadas sejam úteis como agentes antitumorais, principalmente se houver difusão das espécies citotóxicas dentro do tumor de modo também a atacar as células oxigenadas que rodeiam as células em hipóxia. A baixa concentração de oxigênio nas regiões em hipóxia faz com que tenham características redutoras, sendo a redução da pró-droga a responsável pela geração das espécies citotóxicas que matam o tumor de dentro para fora.^{4,10,21,22,26}

De maneira mais detalhada, a pró-droga deve ser capaz de difundir entre as células normais e entre as células oxigenadas da superfície tumoral. A presença

de redutases nas células normais produz intermediários, geralmente por redução monoelétrica, que são prontamente reoxidados pelo oxigênio molecular. Ao alcançar as células em hipóxia, ocorre a redução pelas redutases, porém, não há reoxidação efetiva, devido à baixa concentração de oxigênio em tais células. A redução pode então proceder até a geração de espécies citotóxicas.²⁶ Sob condições fisiológicas normais, espécies reduzidas estáveis devem permanecer intactas por tempo suficiente para serem reoxidadas pelo oxigênio presente no meio celular; caso contrário, as espécies reduzidas podem ser liberadas mesmo em tecidos bem oxigenados.¹¹

Assim, três propriedades são fundamentais para o sucesso da atividade das PDAHs: (i) solubilidade e difusibilidade adequadas, (ii) redução a espécies reativas somente nas regiões celulares em hipóxia e (iii) atividade apenas das espécies reduzidas.^{4,26,39} Como consequência, a eficiência de uma PDAH depende do seu potencial redox, de modo que geralmente são feitas correlações entre a atividade e o comportamento eletroquímico.^{4,11,15,26,27} Uma faixa ideal de -400 a -200 mV vs NHE (onde, NHE = eletrodo normal de hidrogênio) foi sugerida, embora algumas substâncias com potencial fora dessa faixa sejam consideradas ativas.⁴ Deve-se ter em mente, contudo, que muitos outros fatores importantes devem ser considerados na atividade da pró-droga *in vivo* como, por exemplo, estereoquímica, difusão, solubilidade, metabolismo, permeabilidade das membranas celulares, interações enzimáticas, etc.¹⁵

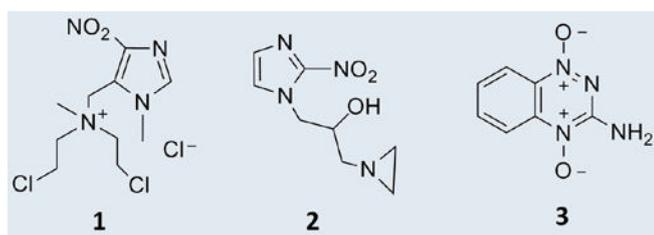


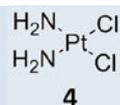
Figura 1. Exemplo de substâncias orgânicas investigadas como possíveis PDAHs^{4,13,28}

Algumas classes de substâncias têm sido estudadas como PDAHs, entre elas os nitroaromáticos (Figura 1, substância **1**),⁴ nitroimidazóis (Figura 1, substância **2**),¹³ *N*-óxidos-benzotriazinas (Figura 1, substância **3**)²⁸ e complexos de metais da primeira série de transição contendo ligantes polinitrogenados,^{11,26} aminonaftoquinonas²⁹ e hidroxiquinonas,²² além de complexos de rutênio e platina. Uma revisão abordando as substâncias orgânicas que atuam como agentes antineoplásicos reduzidos biologicamente foi

feita por Oliveira e Alves em 2002.¹⁰ Assim, a presente revisão se concentrará nos complexos em geral, principalmente em complexos de cobalto, que são os de interesse do nosso grupo de pesquisa.

3.1.1. Complexos como PDAHs

Embora complexos sejam utilizados com fins terapêuticos desde tempos remotos,³⁰ substâncias orgânicas dominam a farmacologia desde o início do século XIX. Contudo, na década de 60, as substâncias inorgânicas voltaram a chamar a atenção com o desenvolvimento e o sucesso do agente anticâncer cisplatina, *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] (Figura 2).^{31,32} A coordenação de fármacos já conhecidos a centros metálicos modifica as suas propriedades farmacológicas permitindo que o fármaco possa ser liberado de modo controlado e em uma situação específica. Tal fato permite que substâncias antes rejeitadas para uso devido à elevada toxicidade voltem a ser utilizadas, já que é possível um maior direcionamento. Por exemplo, complexação de fármacos não-esteroidais anti-inflamatórios a um centro de cobre elimina os problemas gástricos antes existentes.³³



4

Figura 2.
Representação da
estrutura da cisplatina

Complexos têm sido muito estudados como possíveis PDAHs. A escolha do centro metálico e a variação de ligantes coordenados possibilitam modificar o potencial de redução do composto, de modo que é possível torná-lo seletivo para biorredução em regiões de hipóxia. Um exemplo da mudança de potencial devido à variação de ligantes encontra-se no trabalho recente de Robins e colaboradores¹¹ que mostra mostardas nitrogenadas (*N*-mostardas) poliazamacrocíclicas como potentes agentes citotóxicos. Complexos de Cu(II) com *N*-mostardas e três estruturas típicas de azamacrocíclicos foram comparados, e relações com a capacidade doadora/receptora de elétrons dos ligantes foram realizadas (Figura 3). Observou-se que um potencial mais negativo aumenta a seletividade para a biorredução, que pode ser alcançada aumentando-se o caráter doador de elétrons do ligante.¹¹ Complexos de vanadila (V^{IV}=O) com diferentes ligantes, derivados do 3-aminoquinoxalino-2-carbonitrila-*N*¹,*N*⁴-dióxido, e atividade citotóxica em regiões em hipóxia também foram relatados, sendo feitos estudos com base em dados eletroquímicos (Figura 3).²⁷

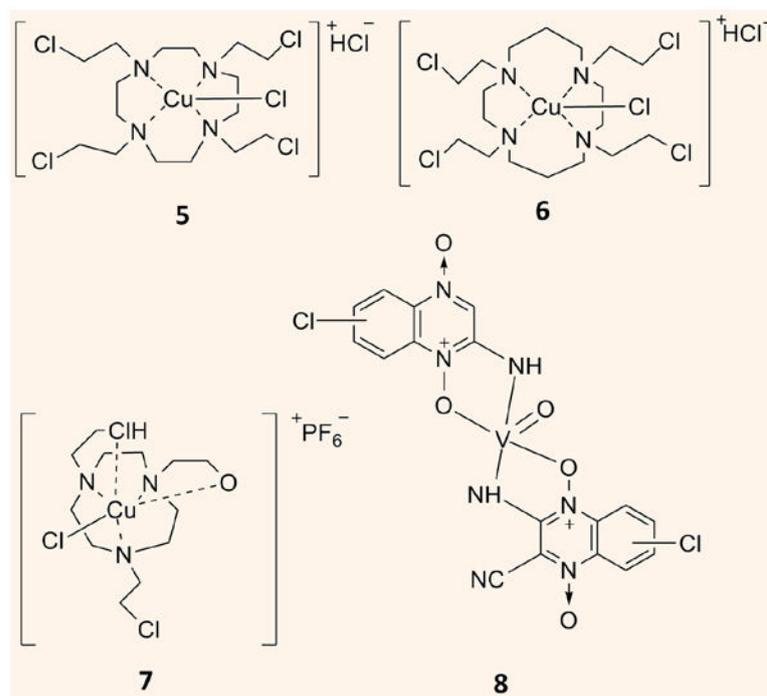


Figura 3. Complexos de Cu(II) e de V^{IV}= O recentemente estudados como PDAHs^{11,27}

Complexos de cobalto também têm sido estudados como PDAHs.^{21,22,26} O princípio geral é que o cobalto tem um estado de oxidação inerte, o +3, e um estado lábil, o +2. Em geral, complexos de Co(III) não são ativos, servindo como carregadores e desativantes do agente anticâncer. A idéia é que o complexo de Co(III), em células normais, seja reduzido pelas redutases e prontamente reoxidado, enquanto que, ao atingir as células em hipóxia, não haja a reoxidação de modo a liberar o fármaco. Porém, o método teve sucesso moderado já que o estado +2 é muito lábil havendo liberação do fármaco em células normais, antes da reoxidação.³⁴ Entretanto, complexos com ligantes polinitrogenados, bi- e tridentados, têm sido

sintetizados na tentativa de reduzir o potencial dos complexos, estabilizando-os de modo a serem reduzidos efetivamente apenas nas células em hipóxia.³⁴⁻³⁸

Diversos tipos de substâncias biorredutíveis têm sido pesquisadas e complexos de Co(III), contendo o ligante monoalquilante aziridina monodentado, foram investigados (Figura 4, substância **11**). Denny e colaboradores⁴¹ estudaram uma série de complexos de Co(III) com ligantes bisalquilantes bidentados contendo nitrogênio mostarda (Figura 4, substâncias **9**, **10**, **12** e **13**), cujos resultados preliminares se mostraram promissores quanto às suas atividades terapêuticas.

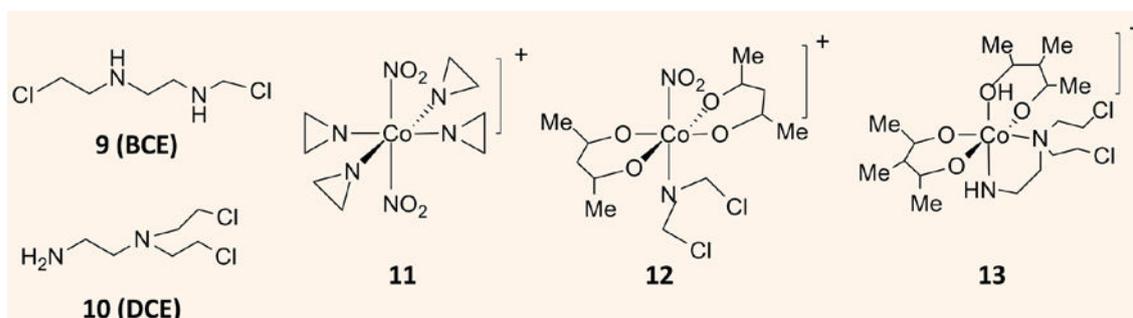


Figura 4. Complexos e ligantes em investigação como possíveis pró-drogas biorredutíveis^{35,41}

Complexos de cobalto contendo o ligante DCE (Figura 4, substância **9**) foram sintetizados por David C. Ware e colaboradores, que mostraram que complexos contendo um ligante mostarda bidentado têm

seletividade em células em hipóxia em uma cultura dispersa de células.³⁵ Estudos de radiólise pulsada do [Co(DCE)(Meacac)₂]ClO₄ (Figura 5, substância **20**) (Meacac = 3-metilacetilacetato) foram realizados e

permitiram que a cinética de substituição do ligante fosse investigada. Neste mesmo trabalho também foi proposto o estudo de complexos de Co(III) contendo um novo ligante tridentado com nitrogênio mostarda (DCD), *mer*-[Co(DCD)(acac)(NO₂)]ClO₄ (Figura 5, substância **17**) e *trans*-[Co(η²-DCD)(acac)(NO₂)₂] (Figura 5, substância **18**). Complexos de Co(III) contendo o ligante dien e um análogo não alquilante (DED), *mer*-[Co(DED)(acac)(NO₂)]ClO₄ (Figura 5, substância **19**) também foram sintetizados e avaliados

como possíveis fármacos anticâncer seletivos em hipóxia.³⁵ Conclusões importantes foram obtidas a partir do estudo desses complexos, dentre as quais, que a toxicidade das mostardas tridentadas é consideravelmente reduzida em complexos contendo este tipo de ligante, sendo a mostarda desativada quando o nitrogênio se liga ao metal, mas não em complexos bidentados em que o nitrogênio mostarda permanece não coordenado.

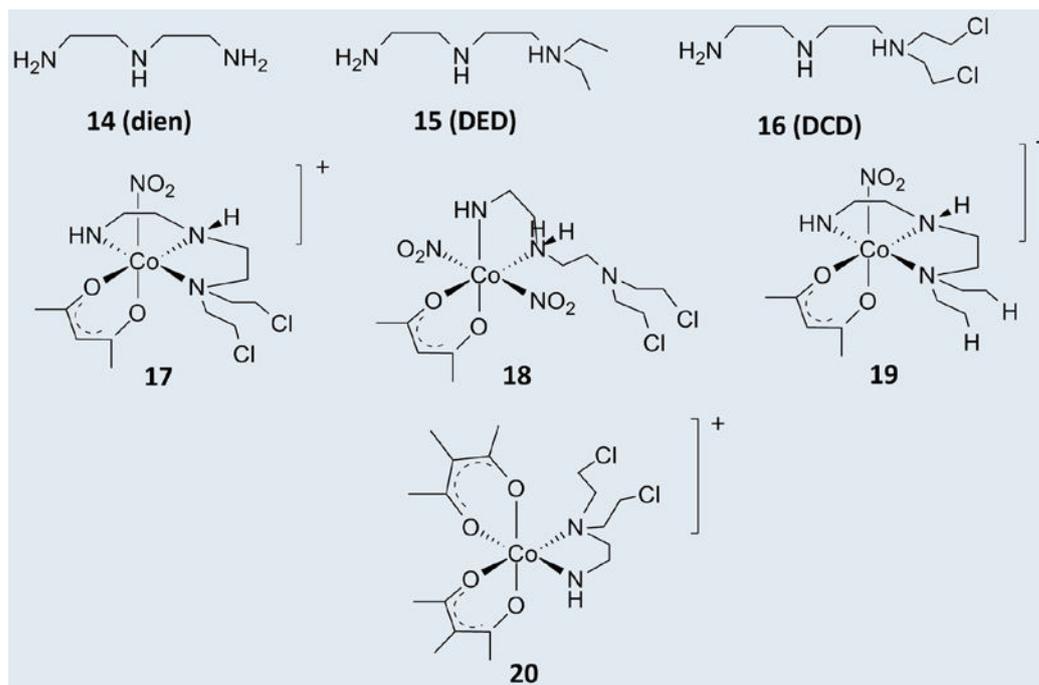


Figura 5. Moléculas investigadas por como possíveis pró-drogas biorredutíveis³⁵

Recentemente, Failes e colaboradores investigaram complexos de Co(III) contendo o ligante tripodal tris(metilpiridil)amina (tpa) e o inibidor de metaloproteínase de matriz "marimastat" (mmstH₂) (Figura 6, substância **21**) (marimastat = N-[2,2-dimetil-1-(metilcarbamoil)propil]-2-[hidroxi-(hidroxicabamoil)metil]-4-metil-pentanamida). Os estudos eletroquímicos mostraram que os potenciais

de redução dos complexos são adequados para que sejam ativados por biorredução em condições hipóxicas. A estabilidade da pró-droga foi confirmada *in vitro* e *in vivo*, onde os testes em ratos mostraram um aumento no nível de inibição de crescimento tumoral para os complexos quando comparados com o marimastat livre.⁴²

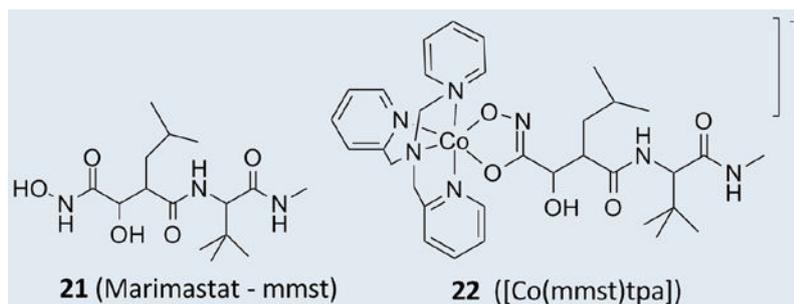


Figura 6. Espécies estudadas por Failes e colaboradores⁴²

Uma abordagem promissora foi descrita por Failes e Hambley,²⁶ utilizando complexos de Co(III) com ácidos hidroxâmicos na tentativa de contornar o problema da reoxidação (Figura 7). Em trabalhos anteriores,³⁴⁻³⁸ complexos de Co(III) com *N*-mostardas foram sugeridos como PDAHs. Em princípio, tais complexos seriam estruturas inertes para transporte da mostarda citotóxica permitindo passagem pelas células normais através de um ciclo de redução e reoxidação. O meio hipóxico não permite a reoxidação, ficando o complexo como Co(II) e liberando a espécie citotóxica. Hambley e Failes direcionaram seus estudos para as metaloproteínas de matriz (MMPs). Essas MMPs são uma classe de enzimas responsáveis pela metástase do tumor e que se localizam na sua superfície externa. Como as MMPs se encontram fora do tumor, não é necessário um comportamento reversível do complexo já que a espécie citotóxica vai atuar fora do tumor, não necessitando de reoxidação para a entrada neste. Este fato facilita os estudos de PDAHs já que elimina a necessidade de complexos com eletroquímica reversível.²⁶ Trabalho semelhante com complexos de Fe(III), também com ácidos hidroxâmicos, foi feito pelos mesmos autores com resultados similares.³⁹ O trabalho com cobalto utilizou o ligante polinitrogenado tris-(2-metilpiridil)amina (tpa) e o com ferro, o ligante polinitrogenado *N,N*-bis(salicilideno)-etano-1,2-diimina (salen).

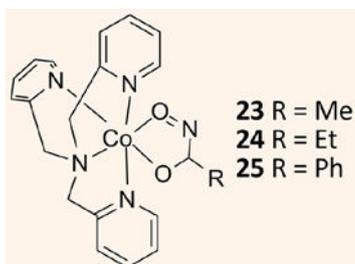


Figura 7. Complexos com ácidos hidroxâmicos estudados como inibidores de MMPs^{26,39}

Além dos estudos com metais da primeira série de transição, também têm sido investigados complexos

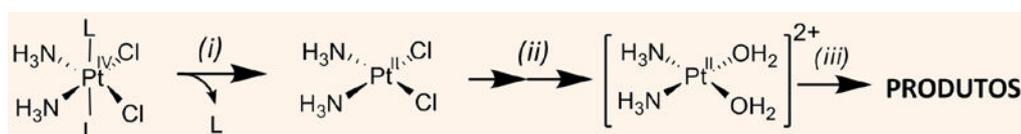


Figura 9. Mecanismo simplificado da ativação por redução de PDAHs de Pt(IV). A redução no tecido em hipóxia (i) é seguida pela ativação da droga (ii) e reação com os alvos (iii) (L = estrógeno)⁵

de rutênio, que apresentam estados de oxidação mais estáveis. Apenas complexos de Ru(III) estão em triagem clínica até hoje, (H₂im)-[*trans*-Ru^{III}Cl₄(Him)(S-dmso)] (NAMI-A, Him = imidazol, S-dmso = dmso ligado por S) (Figura 8, substância **26**) e (H₂ind)[*trans*-Ru^{III}Cl₄(Hind)₂] (KP1019, Hind = indazol) (Figura 8, substância **27**).⁵

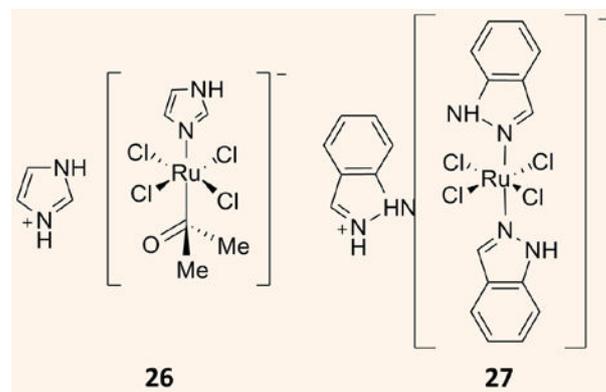


Figura 8. Complexos de Ru(III) em triagem clínica⁵

Complexos de Pt(IV) também estão sendo estudados uma vez que, em meio biológico, são mais estáveis que complexos de Pt(II), como a cisplatina, que apresenta uma série de efeitos colaterais.⁵ Por serem mais estáveis, estes complexos podem chegar até as células-alvo sem sofrer modificações, sendo reduzidos a complexos de Pt(II), ativos, nos tecidos tumorais. Esta redução de Pt(IV) para Pt(II) é acompanhada pela liberação dos ligantes axiais uma vez que Pt(IV) apresenta preferencialmente geometria octaédrica e Pt(II) apresenta geometria quadrática plana. A variação destes ligantes é a principal estratégia no desenvolvimento de fármacos com a solubilidade/lipofilicidade e potenciais redox desejados. A funcionalização dos ligantes axiais é usada para melhorar a abordagem à célula alvo, a eficácia e o carregamento das pró-drogas ao alvo desejado.⁵ A Figura 9 mostra um mecanismo simplificado para a ativação por redução.

3.2. Agentes antineoplásicos reduzidos por radiação

Embora alguns resultados promissores tenham sido atingidos com pró-drogas biorredutíveis, há alguns problemas inerentes com citotoxinas ativadas por enzimas nas regiões em hipóxia. Um deles é o consumo pelo metabolismo que pode impedir a difusão do fármaco até as regiões em hipóxia. Outro é que alguns tecidos normais são pouco oxigenados a ponto de ativar tais agentes, como ilustrado pela toxicidade retinal irreversível de CI-1010 e da tirapazamina em animais. Outra limitação de algumas classes de fármacos biorredutíveis é que a redução por dois elétrons por enzimas como a DT-diasforase e a xantina de-hidrogenase consegue evitar o intermediário de um elétron sensível ao oxigênio.²²

Uma abordagem alternativa envolvendo ativação redutiva de pró-drogas em tecidos em hipóxia é utilizar radiação ionizante ao invés de enzimas para produzir as espécies reduzidas. A absorção da radiação pela água do meio celular gera a espécie fortemente redutora “elétron hidratado” (e^-_{aq}) que tem uma meia-vida relativamente longa na ausência de oxigênio, ou seja, em regiões em hipóxia. Pró-drogas seletivas para hipóxia ativadas por radiação (PDARs), além de não apresentarem os problemas descritos acima, por serem ativadas apenas por radiação e não por redutases, possibilitam utilizar a habilidade de precisão espacial da radioterapia, confinando a ativação apenas à região do tumor e evitando a ação em tecidos normais que apresentam certa hipóxia, como a retina. Além disso, a ativação passa a ser independente da concentração de

redutases nos tumores, que pode variar consideravelmente entre os indivíduos, e tal independência permite também a ativação em regiões necróticas.^{21,22}

As PDARs, por ser um tipo de PDAHs, apresentam ciclo eletroquímico semelhante e as propriedades fundamentais para uma PDAR são as mesmas para uma PDAH. Um desafio é a baixa concentração de e^-_{aq} obtida pela radiação ionizante. Então, a abordagem por PDARs requer pró-drogas capazes de liberar citotoxinas altamente potentes após a redução. Assim como na abordagem das PDAHs, complexos de metais de transição também são estudados, explorando a labilidade da espécie reduzida, sendo que alguns complexos têm se mostrado promissores nas duas abordagens.^{21,22} Um exemplo é o trabalho de Wilson e colaboradores em que o complexo [Co(III)(cyclen)(azaCBI)] (Figura 10) apresentou propriedades de seletividade por hipóxia adequadas, tanto para uma PDAH biorredutível, quanto para uma PDAR.²¹ Wilson e colaboradores, estudando o desenvolvimento de novos complexos biorredutíveis, demonstraram que complexos de Co(III) contendo 8-HQ (Figura 10) e um ligante macrocíclico auxiliar sofrem redução por radiação ionizante em baixas concentrações de oxigênio e que a liberação da 8-HQ foi mais eficiente quando o ligante auxiliar foi um ligante macrocíclico tetradentado, como o cyclen. De posse deste conhecimento, foi proposto complexar o azaCBI com Co(III) no intuito de estudar a propriedade biorredutível deste complexo formado.²¹

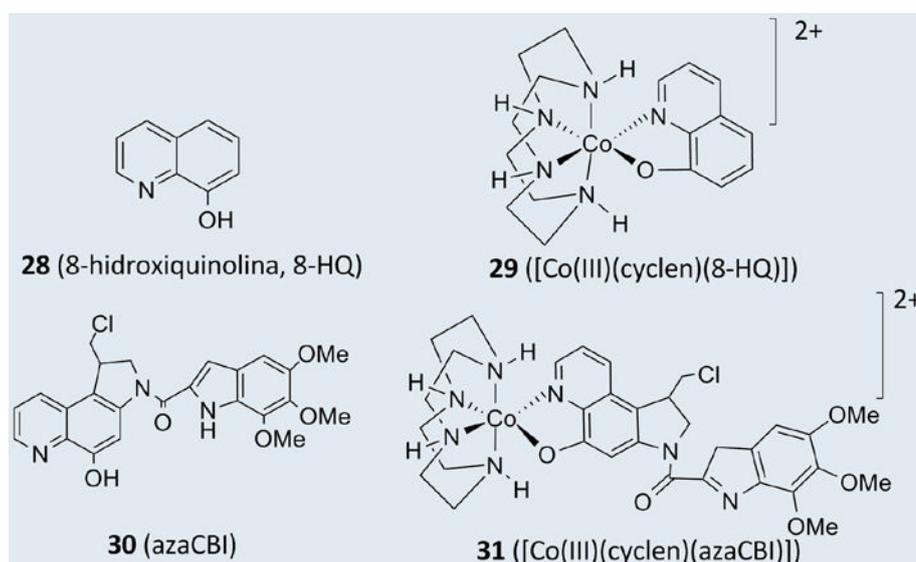


Figura 10. Complexos investigados por Wilson e colaboradores²¹

O complexo de cobalto [Co(III)(cyclen)(azaCBI)], contendo um azaCBI, que tem propriedades adequadas para o desenvolvimento como uma PDAR, ou por ação enzimática em hipóxia, foi analisado e se mostrou relativamente estável em meio de cultura, além de ser bem menos citotóxico do que o ligante livre azaCBI. Porém, não deixa de ser significativamente ativado por redução metabólica em células hipóxicas sem irradiação. Por outro lado, o ligante livre é eficientemente reduzido por radiação em soluções hipóxicas, incluindo plasma humano, e isto provê o aumento da bioatividade sob doses de radiação ionizante.²¹

Ainda não se tem clareza de quais destas estratégias são mais úteis pra explorar tumores em hipóxia com uma nova classe de pró-drogas, como o complexo [Co(III)(cyclen)(azaCBI)], porque sua farmacocinética em ratos e sua atividade terapêutica contra células hipóxicas em tumores humanos estão sendo atualmente examinadas no contexto de ambas as ativações radiolítica e enzimática.²¹

4. Considerações finais

O fato de tumores apresentarem uma distribuição de oxigênio diferente da dos tecidos normais tem sido explorado no desenvolvimento de novos fármacos antineoplásicos seletivos. A região característica em hipóxia presente em tumores tem sido explorada, tanto para o desenvolvimento de pró-drogas biorredutíveis, quanto para pró-drogas ativadas por radiação. A primeira abordagem se aproveita do ambiente pouco oxigenado que impede a reoxidação da espécie ativa. A segunda usa do fato de a espécie e^-_{aq} ter um tempo de vida relativamente longo em ambientes pouco oxigenados podendo atuar reduzindo a pró-droga e liberando as espécies ativas. Atualmente, a conexão destas duas estratégias tem se mostrado a abordagem mais promissora.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPERJ, Capes e CNPq pelos auxílios financeiros.

Referências Bibliográficas

¹ Sítio da Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <http://www.who.int>. Acesso em: 11 março 2009.

² Katzung, B. B.; *Farmacologia Básica e Clínica*, Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1994.

Rev. Virtual Quim. | Vol 1 | | No. 2 | | 138-148 |

³ Jain, R. K. *Sci. Am.* **1994**, 271, 58. [PubMed]

⁴ Denny, W.A.; Wilson, W. R. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 879. [CrossRef] [PubMed]

⁵ Reisner, E.; Arion, V. B.; Keppler, B. K.; Pombeiro, A. J. L. *Inorg. Chim. Acta* **2008**, 361, 1569. [CrossRef]

⁶ Jain, R. K. *J. Nat. Cancer Inst.* **1989**, 81, 570. [PubMed]

⁷ Vaupel, P.; Kallinowski, F.; Okunieff, P. *Cancer Res.* **1989**, 49, 6449. [PubMed]

⁸ Molena, G; Meijer, D. K. F.; Leij, L. F. M. H. *Biochem. Pharmacol.* **1998**, 53, 1939. [CrossRef] [PubMed]

⁹ Brown, J. M.; Giaccia, A. J. *Cancer Res.* **1998**, 58, 1408. [PubMed]

¹⁰ Oliveira, R. B.; Alves, R. J. *Quim. Nova* **2002**, 25(6), 976. [CrossRef]

¹¹ Parker, L. L.; Lacy, S. M.; Farrugia, L. J.; Evans, C.; Robins, D. J.; O'Hare, C. C.; Hartley, J. A.; Jaffar, M.; Stratford, I. J. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 5683. [CrossRef] [PubMed]

¹² Jaffar, M.; Williams, K. J.; Stratford, I. J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, 53, 217. [CrossRef] [PubMed]

¹³ Hellman, S.; Rosenberg, S.A.; *Cancer Principles and Practise of Oncology*, J. B. Lippincott: Philadelphia, 1989.

¹⁴ Wolf, M.E.; *Burger's Medicinal Chemistry*, John Wiley & Sons: New York, 1981.

¹⁵ Abreu, F. C.; Ferraz, P. A. de; Goulart, M. O. F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, 13, 19. [CrossRef]

¹⁶ Denny, W. A. *The Lancet Oncol.* **2000**, 1, 25. [CrossRef]

¹⁷ Stribbs, M.; McSheedy, P. M. J.; Griffiths, J. R.; Bashford, C. L. *Mol. Med. Today* **2000**, 6, 15. [CrossRef] [PubMed]

¹⁸ Wouters, B. G.; Weppler, S. A.; Koritzinsky, M.; Nuyts, S.; Theys, J.; Chiu, R. K.; Lambin, P. *Eur. J. Cancer* **2002**, 38, 240. [CrossRef] [PubMed]

¹⁹ Hockel, M.; Schlenger, K.; Aral, B.; Mitze, M.; Schaffer, U. *Cancer Res.* **1996**, 56, 4509. [PubMed]

²⁰ Graeber, T. G.; Osmanian, C.; Jacks, T.; Housman, D. E.; Koch, C. J. *Nature* **1996**, 379, 88. [CrossRef]

²¹ G-One, A.; Botting, K. J.; Patterson, A. V.; Ware, D. C.; Tercel, M.; Wilson, W. R. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, 71, 1683. [CrossRef] [PubMed]

²² G-One, A.; Ware, D. C.; Denny, W. A.; Wilson, W. R. *Radiation Res.* **2004**, 162, 315. [CrossRef] [PubMed]

- ²³ Henk, J. M.; Kunkler, P. B.; Smith, C. W. *Lancet* **1977**, *2*, 101. [[CrossRef](#)]
- ²⁴ Teicher, B. A.; Rose, C. M. *Cancer Res.* **1984**, *44*, 4285. [[PubMed](#)]
- ²⁵ Brown, J. M.; Koong, J. *Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 178. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁶ Failes, T. W.; Hambley, T. W. *Dalton Trans.* **2006**, 1895. [[CrossRef](#)]
- ²⁷ Vieites, M.; Noblía, P.; Torre, M. H.; Cerecetto, H.; Lavaggi, M. L.; Costa-Filho, A. J.; Azqueta, A.; de Cerain, A. L.; Monge, A.; Parajón-Costa, B.; González, M.; Gambino, D. *Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 1358. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁸ Zeman, E. N.; Brown, J. M.; Lemmon, M. J.; Hirst, V. K.; Lee, W. W. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **1986**, *12*, 1239. [[Link](#)]
- ²⁹ Brandeli, A.; Bizani, D.; Martinelli, M.; Stefani, V.; Gerbase, A. E. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* **2004**, *40*, 247. [[Link](#)]
- ³⁰ Orvig, C.; Abrams, M. J. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2201. [[CrossRef](#)]
- ³¹ Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Krigas, T. *Nature* **1965**, *305*, 698. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³² Rosenberg, B.; VanCamp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H. *Nature* **1969**, *222*, 385. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³³ Weder, J. E.; Dillon, C. T.; Hambley, T. W.; Kennedy, B. J.; Lay, P. A.; Biffin, J. R.; Regtop, H. L.; Davies, N. M. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *232*, 95. [[CrossRef](#)]
- ³⁴ Ware, D. C.; Palmer, H. R.; Brujin, F. B.; Anderson, R. F.; Brothers, P. J.; Denny, W. A.; Wilson, W. R. *Anti-Cancer Drug Des.* **1998**, *13*, 81. [[Link](#)]
- ³⁵ Ware C.; Brothers, P. J.; Clark G. R.; Denny A.; Palmer, B. D.; Wilson, W. R. *Dalton Trans.* **2000**, 925. [[CrossRef](#)]
- ³⁶ Ware, D. C.; Wilson, W. R.; Denny, W. A.; Rickard, C. E. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1171. [[CrossRef](#)]
- ³⁷ Ware, D. C.; Palmer, B. D.; Wilson, W. R.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1839. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁸ Ware, D. C.; Palmer, H. R.; Brothers, P. J.; Rickard, C. E. F.; Wilson, W. R.; Denny, W. A. *J. Inorg. Biochem.* **1997**, *68*, 215. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁹ Failes, T. W.; Hambley, T. W.; *J. Inorg. Biochem.* **2007**, *101*, 396. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁰ Blower, P. J.; Dilworth, J. R.; Maurer, R. I.; Mullen, G. D.; Reynolds, C. A.; Zheng, Y. *J. Inorg. Biochem.* **2001**, *85*, 15. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴¹ Denny, W. A.; Wilson, W. R. *Cancer Met. Rev.* **1993**, *12*, 135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴² Failes, T. W.; Cullinane, C.; Doakos, C. I.; Yamamoto, N.; Lyons, J. G.; Hambley, T. W. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2974. [[CrossRef](#)]