

Complexos Metálicos na terapêutica do Cancro

MARTA R. P. NORTON DE MATOS*

1. Introdução

1.1. Complexos metálicos em medicina

Os elementos inorgânicos e em particular os metais, apesar de constituírem menos de 1% dos átomos dos organismos vivos, são essenciais à vida, pela sua participação em numerosos processos bioquímicos vitais. No entanto, muitos metais são tóxicos e mesmo aqueles que são essenciais tornam-se tóxicos quando em excesso.^{1a} Durante muito tempo os cientistas mostraram pouco interesse no desenvolvimento de aplicações terapêuticas de complexos metálicos, devido em parte ao conhecimento da sua toxicidade, agravada pela existência de numerosos casos de envenenamentos, especialmente com metais pesados.^{1a}

Apesar do conhecimento, desde há longa data, das propriedades terapêuticas de alguns metais, o reconhecimento da sua eficiência farmacológica foi um processo lento. Apenas no início do século XX surgiram os primeiros medicamentos contendo metais: o salvarsan (1910), um medicamento de arsénio particularmente eficiente no tratamento da sífilis e os medicamentos contendo mercúrio, novasural (1910) e saligran (1924), usados como agentes diuréticos.² Apesar destes medicamentos terem sido posteriormente substituídos por compostos orgânicos, existem actualmente numerosos medicamentos inorgânicos com um papel específico e relevante no tratamento de algumas doenças. Por exemplo, a auranofina (fi-

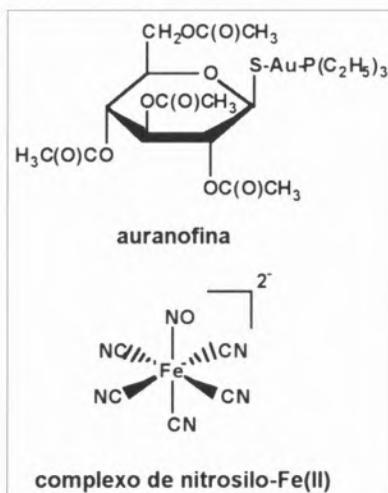


Figura 1 Exemplos de medicamentos contendo metais

gura 1) é utilizada no tratamento da poliartrite crónica;³ o complexo de nitrosilo-Fe(II) (figura 1) é utilizado como um medicamento de emergência em crises de elevada tensão arterial; os sais de lítio são usados em psiquiatria para tratamento da depressão; o bismuto é utilizado no tratamento de úlceras e muitas preparações de zinco e ferro são utilizadas para aplicações em dermatologia.^{3,4}

Finalmente, a descoberta da actividade anti-tumoral da cisplatina há cerca de 30 anos atrás,⁵ provou ser possível encontrar novos complexos metálicos com propriedades terapêuticas excelentes e constituiu um grande incentivo para o desenvolvimento e procura de novos complexos metálicos com actividade semelhante. Nos últimos 25 anos, os medicamentos de platina nomeadamente a cisplatina e a carboplatina, trouxeram

um benefício terapêutico significativo no tratamento do cancro. O desenvolvimento de novos complexos de platina tem continuado, numa tentativa de melhorar as características de resistência e toxicidade da cisplatina. Actualmente, cerca de 10 novos complexos deste metal contendo as estruturas mais variadas, encontram-se em diferentes fases de avaliação clínica.⁶ Paralelamente ao desenvolvimento dos complexos de platina assistiu-se à exploração da actividade anti-tumoral de outros metais, com o objectivo de alargar o espectro de acção terapêutica da cisplatina. Têm sido preparados e testados numerosos complexos metálicos, muitos dos quais apresentam características que poderão ser úteis na terapêutica do cancro e dos quais se destacam os complexos organometálicos de ciclo-pentadienilo, o budotitânio e os complexos de ruténio.²

Um dos principais objectivos a ter em conta na procura de um novo medicamento anti-tumoral, diz respeito à sua selectividade no ataque às células do carcinoma. Neste contexto, tem-se assistido ao desenvolvimento de complexos metálicos com actividade citostática, direccionados exclusivamente para as células tumorais. Esta especificidade é conseguida através da ligação dos agentes metálicos a biomoléculas transportadoras com uma afinidade específica para as células tumorais.

Adicionalmente, alguns metais possuem isótopos radioactivos e esta propriedade tem sido explorada em medicina nu-

* Universidade Nova de Lisboa, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Departamento de Química, Monte da Caparica, Portugal

clear que estuda a utilização in vivo de compostos contendo átomos radioactivos. A emissão de radiação γ ou β por parte de alguns metais, localizados nas células tumorais, permite a sua utilização no diagnóstico e terapêutica do cancro, respectivamente.⁷

1.2. O Cancro; desenvolvimento e avaliação de novos medicamentos

Desde o início do século XX até aos dias de hoje tem-se assistido no mundo ocidental, a um aumento progressivo da mortalidade causada pelo cancro, que da sétima posição passou a ocupar a segunda. Números mais altos só são ultrapassados pelas doenças do coração e sistema circulatório.²

O cancro não é uma única doença, mas várias. As células tumorais caracterizam-se por um crescimento invasivo e descontrolado, causado pela desregulação dos processos bioquímicos normais, originando um novo tecido designado por neoplásico.^{1a} Se o cancro é descoberto a tempo, a cirurgia e a radioterapia, poderão ser suficientes para o seu tratamento mas os estágios mais avançados da doença requerem a quimioterapia.

Num esforço de desenvolvimento de novas terapias para o cancro é fundamental um melhor entendimento da doença, dos seus processos celulares e biologia tumoral. Estes conhecimentos deverão acompanhar a procura de novas soluções de terapia. No entanto, esta interacção tem sido normalmente um acontecimento posterior ao processo de descoberta e o desenvolvimento de novos compostos anti-tumorais está ainda dependente de muito trabalho preparativo, sujeito ao estabelecimento de relações empíricas estrutura-actividade e sujeito às deficiências dos métodos de avaliação.^{1a}

As relações estrutura/actividade de um agente citostático são extremamente complexas e até hoje, não se encontram nenhuma relação que possa ser generalizada. Isto não é surpreendente se considerarmos os numerosos factores que podem influenciar a actividade de um medicamento, como sejam as reacções que se podem dar antes da entrada na

célula, a velocidade e mecanismo de entrada na célula, a velocidade de ligação ao DNA, o tipo e proporção dos aductos formados e a probabilidade de reparação destes aductos.⁸ Todos estes factores têm o potencial de afectar profundamente a actividade citostática. Adicionalmente, para um mesmo medicamento, o mecanismo de resposta pode variar drasticamente, dependendo do tipo de tumor.⁸

1.3. Mecanismo de acção dos complexos metálicos

A reactividade química particular dos complexos metálicos oferece oportunidades de interacção biológica, como a participação em reacções redox ou a substituição de ligandos por moléculas biológicas. A previsão do sucesso terapêutico de um novo complexo metálico será orientada pelo conhecimento da sua química particular e dos seus "alvos" moleculares.^{9a}

A química particular ou reactividade de um determinado complexo metálico é determinada pelo estado de oxidação do metal e pelos seus ligandos fixos e lábeis. A activação de um complexo metálico poderá requerer a substituição de um ou mais ligandos lábeis por água, que será facilmente substituída por uma biomolécula nucleofílica, por exemplo, um nucleótido ou um aminoácido contendo enxofre, e assim causar uma lesão biológica. Os ligandos fixos influenciam o alvo molecular e a reactividade do metal, através das suas interacções com o meio fisiológico. Por exemplo, a possibilidade de um complexo entrar num ambiente hidrofóbico como as membranas, aproximar-se de biomoléculas carregadas como o DNA ou encaixar-se num receptor de uma proteína, pode ser programada pela natureza destes ligandos.^{9a}

Sobre os "alvos" moleculares conhece-se ainda muito pouco. A natureza e propagação dos efeitos iniciados pela coordenação de um metal a certas biomoléculas permanece um mistério. O DNA é considerado o alvo mais provável da acção anti-tumoral dos metais, mas não deve ser excluída a possibilidade de existirem outros alvos, concretamente a

membrana celular. Esta contém "antenas celulares" para comunicação intercelular e serve como "ponto de ancoragem" para adesão intra e extracelular de moléculas. Pensa-se que estas duas funções possam estar relacionadas com o mecanismo de crescimento tumoral e metástase.^{9a}

Existem evidências experimentais para a existência de mecanismos de transporte que levam os metais do plasma sanguíneo às moléculas-alvo: as propriedades de ligação de um substrato são controladas por gradientes naturais que existem nos diferentes compartimentos celulares (p.e., pH, ATP ou gradientes iónicos). Estes gradientes poderão também alterar as afinidades relativas dos metais para as diferentes moléculas ou compartimentos celulares, facilitando a ligação do metal ao seu centro activo.²

2. Complexos de Platina com Actividade anti-tumoral

2.1. Descoberta e desenvolvimento da cisplatina

A cis-diaminodichloroplatina(II) (cisplatina) (figura 2) foi o primeiro complexo metálico a ser utilizado na terapêutica do cancro. Foi descoberto em 1844 por Michele Peyrone,^{9b} mas só um século mais tarde se descobriria, acidentalmente, a sua actividade anti-tumoral. Em 1969, Barnett Rosenberg examinou a influência de um campo eléctrico no crescimento de bactérias, usando electrodos de platina submergidos numa solução contendo cloreto de alumínio.^{9b} Nestas condições experimentais formase o complexo cis-diaminotetracloroplatina(IV) (Pt(NH₃)₂Cl₄). Rosenberg observou o crescimento das bactérias em cerca de 300 vezes o seu comprimento, sem no entanto observar divisão celular. A influência selectiva na divisão celular, juntamente com o crescimento desregulado, levou Rosenberg a pensar que os complexos de platina poderiam ser capazes de inibir o crescimento de tumores. Intuitivamente Rosenberg decidiu sintetizar alguns complexos de amino-platina muito simples, como a cisplatina (figura 2) e testou-os em mo-

delos tumorais experimentais, observando uma redução do tamanho do tumor e um prolongamento do tempo de vida do animal doente.

Apesar de algumas reservas iniciais em relação aos metais pesados, os compostos de cisplatina entraram rapidamente em estudos clínicos, mostrando efeitos inibitórios excelentes em tumores em estado avançado. A cisplatina constitui nos dias de hoje, um dos três medicamentos mais usados mundialmente na quimioterapia do cancro, sendo efectiva no tratamento de vários tipos de cancro particularmente os cancros genitais, com taxas de sucesso entre 70 a 90%, e no cancro da bexiga, cabeça e pescoço.¹⁰

Infelizmente, apesar desta excelente actividade anti-tumoral, existem vários as-

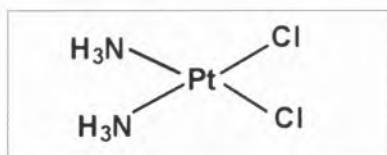


figura 2 CISPLATINA: cis-diaminodicloroplatina(II)

pectos negativos associados ao uso da cisplatina, nomeadamente a existência de efeitos secundários que incluem náuseas, vômitos, neuropatia, supressão mielóide, ototoxicidade e mais significativamente a toxicidade nos rins, que constitui o efeito secundário mais grave e limitativo da dose administrada.¹⁰ Um outro aspecto negativo diz respeito à resistência: ao fim de 4 a 6 ciclos de tratamento, os tumores inicialmente sensíveis ao medicamento, tornam-se resistentes. Nestes casos uma terapia subsequente com outros agentes anti-tumorais revela-se geralmente ineficiente e o doente acaba por morrer.^{9b} Hoje sabe-se que os factores associados à resistência da cisplatina estão relacionados com uma diminuição do transporte celular, um aumento da desintoxicação via elevação dos níveis da glutatona, um aumento da reparação dos aductos platina/DNA e um aumento da tolerância celular aos aductos cisplatina/DNA.¹¹

2.2. Mecanismo de acção da

cisplatina

Os efeitos citostáticos da cisplatina parecem estar relacionados com a formação de aductos estáveis com o DNA que bloqueiam ou inibem a transcrição, afectando o crescimento do tumor,¹² sendo o aducto mais frequente o que estabelece a ligação entre duas deoxiguanosinas vizinhas de uma mesma cadeia. Não é fácil compreender a especificidade da acção da cisplatina para as células tumorais quando, com base no mecanismo sugerido, seria de esperar uma inibição geral dos tecidos em proliferação. A investigação terá ainda que evoluir no sentido de um melhor entendimento das interacções da cisplatina com o DNA e outras biomoléculas, com o objectivo de explicar o seu mecanismo de acção, responsável pela sua especificidade para certos tumores. A descoberta recente da interacção entre a cisplatina e os processos de sinalização celular e da sua capacidade de iniciar a apoptose nalgumas células tumorais, são observações interessantes, cujo significado ainda terá que ser integrado no conhecimento actual. Estes dois fenómenos indicam a possibilidade de existirem novos centros de interacção com a célula tumoral.^{13a}

2.3. Síntese de derivados directos da cisplatina

Apesar do inquestionável sucesso da cisplatina na quimioterapia do cancro, tornava-se urgente melhorar a sua eficiência clínica em termos da resistência e redução da toxicidade. Na etapa seguinte do desenvolvimento dos complexos de platina, pretendia-se a identificação de um derivado que mantivesse a actividade anti-tumoral da cisplatina, mas reduzisse os seus efeitos tóxicos.¹⁰ Foram sintetizados milhares de novos complexos com estrutura semelhante à cisplatina e cerca de mil foram sujeitos a testes pré-clínicos. Destes, apenas um a carboplatina (figura 3) foi aprovada para uso clínico,^{1a} apresentando uma menor toxicidade gastrointestinal e uma ausência de toxicidade nos rins. O efeito secundário limitativo da dose administrada consiste na supressão mielóide.^{13a}

Na etapa seguinte do "design" de novos complexos de platina, evoluiu-se no sentido de se alterar a estrutura base¹⁴ por modificação da natureza ou número dos ligandos fixos, com o objectivo principal de se ultrapassar o problema da resistência. Desta investigação surgiu uma classe principal de complexos, designada por complexos de terceira geração, baseada no ligando 1,2-diaminociclohexano. Por exemplo, a oxaliplatina (figura 4) foi aprovada para uso clínico em França, onde é utilizada em quimioterapia combinada, para tratamento do cancro nos pulmões, ovário e cólon-recto¹⁵ e a loboplatina (figura 4) encontra-se actualmente em testes clínicos de fase II para o tratamento do cancro no ovário, pescoço, cabeça e pulmões.³

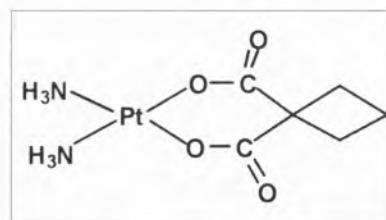


figura 3 carboplatina - cis-diamino(ciclobutano-1,1-dicarboxilato)platina(II).

2.4. Complexos de platina contendo ligandos bioactivos

A introdução de moléculas bioactivas nos ligandos dos complexos de platina constitui uma estratégia que permite o direccionamento da estrutura citotóxica para as células tumorais. Este conceito de "drug targeting" só poderá ser aplicado em tumores contendo receptores bioquímicos diferentes, em estrutura e quantidade, dos presentes nas células normais. Esta estratégia tem sido explorada por vários grupos mas até hoje o sucesso foi apenas moderado.

A utilização de liposomas como biomoléculas transportadoras do agente citostático, constitui a estratégia mais bem sucedida. Os liposomas são vesículas lipídicas biodegradáveis, não tóxicas, que podem alterar a distribuição do medicamento, por facilitarem o seu transporte através da bicamada lipídica das membranas celulares.⁸ O complexo da figura 5 é um análogo da cisplatina com lipo-

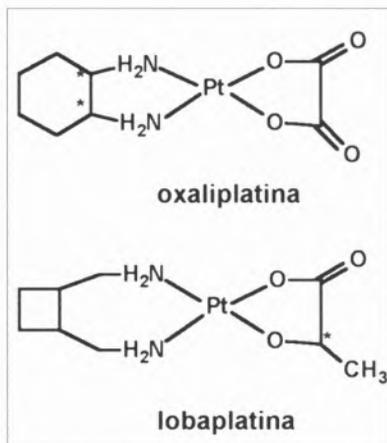


figura 4 Exemplos de complexos de platina de terceira geração

somas incorporados e revelou possuir uma excelente actividade contra metástases no fígado e em modelos tumorais in vivo resistentes à cisplatina, encontrando-se actualmente em avaliação clínica.¹⁶

2.5. Complexos dinucleares e trinucleares de platina

Mais recentemente, têm sido desenvolvidos complexos di e trinucleares de platina. Espera-se que uma estrutura completamente diferente da estrutura clássica da cisplatina, possibilite a formação de diferentes aductos Pt/DNA, resultando num espectro clínico complementar à cisplatina.

No início de 1998, um novo complexo trinuclear de platina (figura 6) entrou

em testes clínicos de fase I.^{13b} A sua estrutura é formada por duas unidades de $[\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2]$ ligadas por uma tetraamina não-covalente (figura 11).^{13b} A carga global +4 aumenta a afinidade electrostática para o DNA e o complexo liga-se entre duas bases de cadeias diferentes distando em pelo menos 6 bases, com consequências graves a nível da transcrição e replicação. A actividade deste complexo mostrou ser 100 vezes mais potente contra linhas celulares de tumores humanos, resistentes à cisplatina.³

3. Complexos Metálicos não contendo Platina

Apesar de ser possível e evidentemente muito desejável que surjam novos compostos de platina capazes de resolver as limitações da cisplatina, tem-se assistido nas últimas duas décadas, ao desenvolvimento de outros complexos metálicos, que não contêm a platina.

Com a variação do metal e consequente alteração das suas propriedades químicas, será mais provável encontrar complexos metálicos com um espectro de acção terapêutico diferente dos compostos cisplatina. Com efeito tem-se verificado que o espectro de actividade, a toxicidade e o modo de acção dos novos metais testados, não se assemelha ao da platina.

Têm sido sintetizados e testados muitos tipos de complexos metálicos que incluem elementos do grupo principal como o estanho, gálio e germânio e elementos de transição, de localizações variadas, como o titânio, ruténio, vanádio, ferro, rênio, cobre, ouro, entre outros.^{9c} Em seguida apresentam-se alguns exemplos de complexos metálicos que já atingiram algum sucesso na fase dos testes clínicos.

3.1. Complexos metálicos de ciclopentadienilo

3.1.1. Metalocenos com actividade anti-tumoral

Os metalocenos são compostos organometálicos de fórmula geral X_2MCp_2 ($\text{Cp} = \eta^5\text{-ciclopentadienilo}$ e $\text{X} = \text{halogéneo}$, carboxilato ou fenolato) apresentando uma geometria tetraédrica distorcida. Os seus ligandos orgânicos ciclopentadienilo são planares e formam entre si um ângulo diedro de cerca de 130° e os dois ligandos X estão dispostos em posições adjacentes cis formando um ângulo de cerca de 80° (figura 7).¹⁷

Em 1979, Köpf-Mayer e Köpf descobriram o primeiro metaloceno com actividade anti-tumoral, o dicloreto de titanoceno(IV).¹⁸ Logo em seguida foram preparados muitos outros metalocenos, com $\text{M} = \text{V}, \text{Nb}, \text{Mo}, \text{Ge}, \text{Sn}$ e $\text{X} = \text{halogéneos}, \text{N}_3$ e NCS , para serem submetidos a testes de actividade anti-tumoral.^{1c}

3.1.2. Dicloreto de titanoceno (Cl_2TiCp_2)

De todos os metalocenos sintetizados e testados o Cl_2TiCp_2 revelou ser o mais activo, tendo entrado em testes clínicos em 1991. O Cl_2TiCp_2 é activo contra um variado espectro de carcinomas humanos, incluindo o carcinoma gastrointestinal e da mama.¹⁹ Estes resultados são animadores tendo em vista que os tumores do estômago e do cólon são em geral insensíveis aos agentes citostáticos comuns.²⁰ Os seus efeitos tóxicos são manifestados no fígado e aparelho gastro-intestinal, mas são pouco severos e reversíveis.²¹ O Cl_2TiCp_2 encontra-se actualmente em testes clínicos de fase II com o objectivo de se determinar a tera-

figura 5 Complexo de platina(II) associado a um liposoma

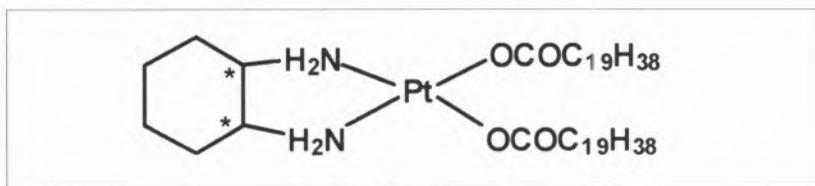
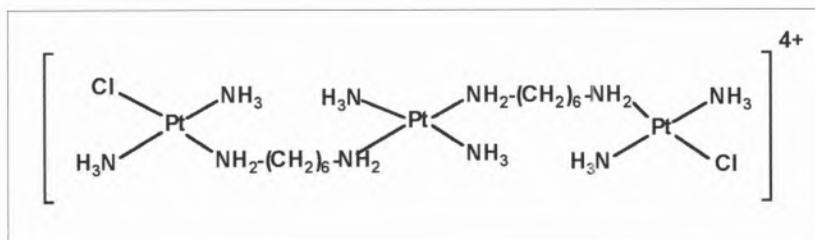


figura 6 Complexo trinuclear de platina



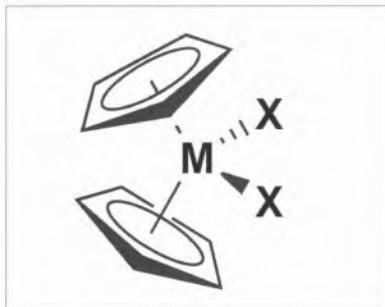


figura 7 Estrutura molecular dos complexos de metalocenos neutros $(C_2H_5)_2MX_2$

pêutica mais adequada no tratamento de carcinomas humanos.^{1b} A eficiência de Cl_2TiCp_2 face às células tumorais resistentes à platina, sugere um mecanismo de acção diferente.²² No entanto, ao contrário dos compostos de platina, conhece-se muito pouco sobre a química biológica dos compostos de titânio.¹⁹ Sadler e colaboradores^{23a} propõem que o $Ti(IV)$ seja transportado via transferrina do plasma sanguíneo para as células, onde, após ser libertado, estabelece a ligação aos fosfatos carregados negativamente ou aos átomos de azoto das bases do DNA. Outra proposta recente para o mecanismo de acção de Cl_2TiCp_2 sugere a inibição da actividade da proteína cinase C (PKC), envolvida na regulação da proliferação celular e da topoisomerase II, responsável pelo bloqueio pré-mitótico.²⁰

3.2. Budotitânio

A actividade anti-tumoral dos complexos metálicos da classe bis(β -dicetonato) foi descrita em 1982 por Keppler e colaboradores.²⁴ O complexo *cis*-dietoxibis(1-fenilbutano-1,3-dionato) de titânio(IV) (budotitânio) (figura 8) foi o escolhido para ser desenvolvido e estudado clinicamente, tendo sido o primeiro complexo metálico com actividade anti-tumoral, não contendo platina, a ter entrado em testes clínicos em 1986.²⁵

A actividade do budotitânio depende do ligando β -dicetonato, contendo um substituinte aromático planar, que se revela indispensável à sua actividade. Os ligandos nas posições *cis* têm pouca influência na reactividade do complexo,

mas determinam as características de hidrólise do complexo e consequentemente a sua estabilidade. Os grupos etoxi foram os escolhidos, por possuírem uma menor velocidade de hidrólise, tornando o complexo suficientemente estável para uso clínico.²⁴

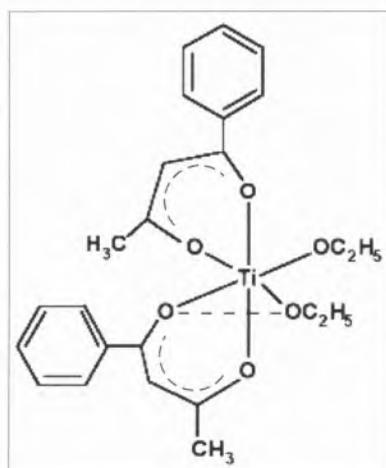
Testes de actividade em modelos tumorais autóctones do cólon-recto, sugerem que o budotitânio possa ter uma aplicação clínica neste tumores. O budotitânio apresenta uma toxicidade reduzida em que os principais sintomas se revelam numa arritmia cardíaca e toxicidade nos rins, se bem que fraca e reversível.^{9d} Conhece-se pouco sobre o mecanismo de acção do budotitânio mas enquanto não surgem novos dados, pensa-se que esteja relacionado com o mecanismo de acção de Cl_2TiCp_2 .

3.3. Ruténio

A reactividade do ruténio e as suas interacções químicas com os tecidos biológicos foram extensivamente estudadas por Clarke.^{23b} Dos numerosos complexos de ruténio sintetizados e estudados,^{26,27} destacam-se os que possuem o ligando dimetilsulfóxido (DMSO) e ligandos heterocíclicos, como o complexo *trans*- $[RuCl_4(DMSO)Im]Im$ (NAMI-A) (figura 9). Este complexo possui uma actividade particular no combate às metástases de tumores, tanto a nível de prevenção como de tratamento.²⁸

Ainda não se conhece o mecanismo de acção anti-metastático mas é de notar,

figura 8 (*cis*-dietoxibis(1-fenilbutano-1,3-dionato) de titânio(IV)) (budotitânio)



que apenas uma pequena fracção de NAMI-A atinge o tecido tumoral e o efeito inibitório na redução da formação de metástases é observado mesmo usando doses muito baixas de ruténio, incapazes de induzir uma acção citostática directa no tumor primário.²⁰ Num futuro próximo, espera-se que o desenvolvimento dos estudos clínicos a decorrer para NAMI-A permita a sua utilização na terapêutica em humanos, onde poderá desempenhar um papel muito importante no tratamento e prevenção de metástases.

3.4. Gálio

A actividade anti-tumoral do gálio foi observada em 1971^{9e} e desde então, dois sais de gálio foram testados em doentes com cancro: o nitrato de gálio e o cloreto de gálio. O nitrato de gálio constitui o sal de gálio mais utilizado para efeitos terapêuticos sendo activo contra linfomas e tumores na bexiga. Em combinação com a vinblastina e ifosfamida, é utilizado no tratamento do carcinoma do uretério e do carcinoma do ovário resistente à cisplatina.²⁹ Os efeitos secundários do nitrato de gálio incluem uma arritmia cardíaca e toxicidade nos rins.²⁰ O interesse recente no cloreto de gálio de administração oral, está relacionado com o seu efeito sinérgico com a cisplatina no tratamento do cancro dos pulmões.³⁰

O Ga^{3+} é capaz de se ligar à transferrina, entrando nas células através dos seus receptores.³ A administração de gálio em doses terapêuticas na corrente sanguínea, resulta numa saturação de pelo menos 90% das transferrinas do soro, que passam a receber quantidades aproximadamente equivalentes de Ga^{3+} e Fe^{3+} . Este excesso de gálio resulta numa redução da dose de ferro fornecida às células com a consequente quebra do nível de hemoglobina e aumento dos receptores de transferrina nos linfócitos sanguíneos e nas células. As células tumorais, caracterizadas por um crescimento descontrolado e acelerado, apresentam um número mais elevado de receptores de transferrina e assim, o fornecimento de gálio é superior nas células tumorais. A actividade citostática do Ga^{3+} é indirecta e relacionada com a

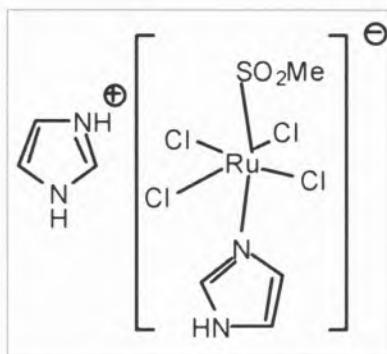


figura 9 *trans*-[RuCl₄(DMSO)Im]Im (NAMI-A)

diminuição do fornecimento de ferro às células tumorais.²⁰ A escassez do ferro e possivelmente a substituição directa do Fe³⁺ por Ga³⁺ no centro dinuclear na subunidade R₂ da reductase ribonucleotídica, diminui a actividade desta enzima essencial, responsável pela conversão dos ribonucleótidos em desoxirribonucleótidos, antes da sua incorporação no DNA. Como resultado, as células são imobilizadas na fase S onde a reductase ribonucleotídica é necessária para a síntese do DNA.²⁰

Dois isótopos de gálio, ⁶⁷Ga e ⁶⁸Ga, possuem propriedades radioactivas e o ⁶⁷Ga tem sido explorado na técnica de diagnóstico da medicina nuclear, uma área terapêutica onde os metais têm desempenhado um papel fundamental e que se referirá brevemente.

4. Medicina Nuclear

A medicina nuclear estuda a utilização de materiais radioactivos para o diagnóstico e tratamento de doenças.⁷ Aproximadamente 2/3 dos elementos da tabela periódica são elementos metálicos e muitos deles possuem radioisótopos que poderão ser úteis em medicina nuclear.^{1c} Alguns destes radioisótopos como o ⁶⁷Ga, ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ²⁰¹Tl, ⁵¹Co, e ¹⁶⁹Yb emitem radiações γ de alta intensidade e com elevada penetração nos tecidos, sendo úteis para diagnóstico; outros, como o ¹⁸⁶Re, ⁸⁹Sr e ¹⁵³Sm, emitem radiações β que possuem intervalos de penetração mais curtos, sendo utilizados na terapêutica localizada de tecidos.³ Os radioisótopos podem ser administrados sob a forma de quelatos simples ou bifuncionais.

4.1. Aplicações de quelatos simples no diagnóstico de tumores

O ⁶⁷Ga é provavelmente o radiofármaco mais útil em oncologia, utilizado na detecção de alguns tumores como os linfomas, hepatomas, melanomas, carcinomas broncogénicos e doença de Hodgkins.^{9a} É administrado sob a forma de citrato que estabiliza a preparação, impedindo a sua hidrólise. Após injeção, o gálio é rapidamente transquelatado para a transferrina que se liga aos respectivos receptores, abundantes nas células tumorais. Infelizmente, o gálio também se localiza em tecidos inflamados e em tecidos abdominais normais, o que impede o seu uso mais generalizado. Adicionalmente as propriedades físicas e biológicas do gálio não são as mais desejáveis, apresentando um tempo de vida relativamente longo e energias de fotão que não sintonizam completamente com os sistemas de detecção mais comuns.

O ^{99m}tecnécio é inquestionavelmente o radioisótopo preferido na medicina nuclear devido às suas excelentes propriedades de diagnóstico, associadas à sua disponibilidade e baixo custo. Em associação com polifosfatos, em particular com o metileno difosfonato, forma quelatos estáveis que se localizam exclusivamente nos ossos o que permitiu que esta técnica se tornasse num dos testes diagnóstico mais úteis em medicina nuclear.^{1c}

4.2. Aplicações de quelatos bifuncionais

Mais correntemente os agentes quelantes desempenham a dupla função de estabelecer uma associação estável a um radioisótopo e uma ligação covalente a uma molécula biológica.³¹

Um número considerável de biomoléculas tem sido identificado como possíveis agentes de radiomarcagem. Por exemplo, os análogos da glucose exploram o aumento do metabolismo da glucose que se pensa existir nos tumores; os aminoácidos exploram o aumento da síntese proteica e os análogos da pirimidina interferem com a síntese do DNA. Estas moléculas têm sido habitualmente marcadas com radioisótopos de iodo, de

carbono ou de flúor. O insucesso até agora observado na marcação destas pequenas moléculas com alguns radioisótopos metálicos, deve-se à presença do quelato, que sendo volumoso, inativa a função biológica da molécula.^{1c} No entanto os polipéptidos e proteínas, sendo moléculas relativamente grandes permitem a introdução do quelato, sem alteração da sua função biológica. A sua ligação a numerosos radioisótopos como ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ⁹⁰Y, ¹⁸⁸Re e ¹⁸⁶Re tem sido explorada, principalmente no desenvolvimento de anticorpos monoclonais.^{1c}

4.3. Anticorpos monoclonais

A descoberta da existência de antígenos associados às células tumorais levou à preparação de anticorpos associados a espécies citostáticas (p.e. medicamentos, toxinas ou radioisótopos).³³ Os anticorpos monoclonais são específicos para um único antígeno, sendo produzidos em grandes quantidades e com um elevado grau de pureza.

Devido à elevada especificidade dos anticorpos para as células tumorais, esta técnica de diagnóstico poderia ser considerada uma terapêutica ideal. Infelizmente, até agora o seu sucesso foi apenas moderado, devido à presença de uma elevada actividade indesejável nos tecidos normais. Os anticorpos, sendo proteínas volumosas, encontram no organismo barreiras biológicas à sua difusão. Adicionalmente, poderão ser com-

figura 10 Representação de um agente quelante bifuncional.³²



plexados no sangue por antígenos secretados pelo tumor ou por anticorpos produzidos pelo doente, em resposta aos próprios anticorpos marcados. Em ambos os casos estes imunocomplexos serão eliminados pelo aparelho urinário mas o processo é demasiado lento, o que constitui um "ruído de fundo" na detecção da radiação no tumor.³³ Apesar desta dificuldade, o número de anticorpos marcados submetidos a testes clínicos tem aumentado, e existem actualmente anticorpos monoclonais conjugados com radioisótopos de ¹¹¹In, em utilização clínica no diagnóstico do cancro cólon-rectal e do ovário.³

5. Terapia Fotodinâmica

A terapia fotodinâmica envolve o tratamento de células e tecidos doentes com um composto fotossensibilizador e luz visível.³⁴ Esta técnica tem sido extensivamente explorada para o tratamento de tumores sólidos em humanos e já mostrou ser eficiente no tratamento de tumores na pele, pulmões, esófago e bexiga.³⁵ A terapia fotodinâmica utiliza moléculas fotossensibilizadoras que são selectivamente retidas nas células cancerígenas e que após irradiação com luz visível vermelha (> 650 nm), onde a transparência dos tecidos é óptima, são capazes de gerar espécies citostáticas como o oxigénio singuleto, capaz de provocar lesões celulares.^{23c}

Os derivados hematoporfíricos de estanho constituíram os primeiros compostos metálicos a serem utilizados na terapia fotodinâmica. A photofrin[®] foi aprovada para uso clínico em 1993 pelas autoridades canadianas.^{1d} Estes agentes, constituem uma mistura de várias espécies de porfirinas que absorvem fracamente na região vermelha do visível, do que resulta uma eficiência fotodinâmica fraca. Para além desta limitação, outras, como a insolubilidade em água e um tempo de eliminação do organismo muito lento, levaram ao desenvolvimento de compostos alternativos dos quais se destacam as texafirinas,³ ftalocianinas,³⁶ purpurinas,³⁷ entre outros.

A etiltiopurpurina de estanho(IV) (SnET2) (figura 11) constitui um fotossensibilizador muito potente que se encontra actualmente em avaliação clínica. É administrada sob a forma de uma emulsão ou incorporada em liposomas, ligando-se preferencialmente a lipoproteínas de elevada densidade existentes no plasma sanguíneo. A sua administração (1mg/Kg) a ratos com tumores induzidos na bexiga, provocou, após 4 horas de tratamento, hemorragias, edemas e finalmente a necrose das células tumorais.³⁷

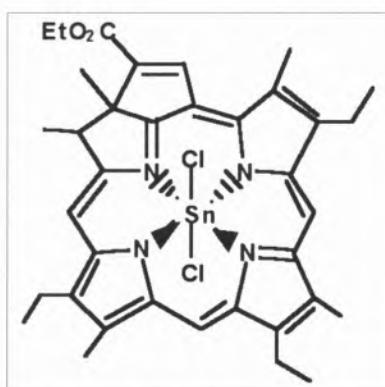


figura 11 etiltiopurpurina de estanho (SnET2)A

6. Conclusão

Nos últimos 25 anos os medicamentos de platina (cisplatina e mais tarde a carboplatina) vieram trazer um desenvolvimento significativo na terapia do cancro, constituindo sem dúvida o maior sucesso da quimioterapia inorgânica. No entanto, devido à sua toxicidade e resistência, o desenvolvimento de novos complexos de platina continua actual e este desenvolvimento deverá ser orientado na síntese de complexos estruturalmente diferentes da cisplatina, incluindo complexos di e trinucleares, que possibilitem novas interações com o DNA, resultando num espectro de acção complementar à cisplatina.

O enorme sucesso da cisplatina originou um grande envolvimento entre a química

inorgânica e organometálica, numa tentativa de descobrir novos compostos com actividade anti-tumoral. Infelizmente nenhum destes novos complexos atingiu o sucesso clínico da cisplatina, apesar de se terem descoberto complexos metálicos com propriedades específicas e importantes que se encontram actualmente em avaliação clínica.

O desenvolvimento nesta área deverá procurar uma interdisciplinaridade entre as áreas da química, biologia e medicina, como orientação no "design" de novos medicamentos. A necessidade desta colaboração foi já reconhecida na área dos compostos de titânio, no desenvolvimento do budotitânio, no reconhecimento de actividade anti-tumoral em compostos de ruténio, gálio, entre outros e na área de "drug targeting", com a preparação de complexos de platina contendo biomoléculas com afinidade para estruturas específicas dos tecidos tumorais.

Outras terapias do cancro, em que os metais têm desempenhado um papel fundamental incluem a terapia fotodinâmica e aplicações em medicina nuclear, que utiliza os radioisótopos de metais in vivo, para a detecção e terapêutica de tumores.

Agradecimentos:

Ao Professor Carlos Romão por todo o apoio prestado na elaboração desta monografia.

7. Bibliografia

- Fricker, S. P. Ed. *Metal Compounds in Cancer Therapy*, Chapman&Hall: London, 1994;
 - Fricker, S. P.: Introduction;
 - Köpf-Maier, P., Köpf, H.: Organometallic titanium, vanadium, niobium, molybdenum and rhenium complexes – early transition metal antitumor drugs;
 - Hnatowich, D. J.: The *in vivo* use of metallic radioisotopes in cancer detection and imaging;

- d) Crowe, A. J.: Antitumor activity of tin compounds;
2. Gielen, M. Ed. *Tin-Based Antitumor drugs*, Nato ASI Series: Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg 1990;
3. Guo, Z., Sadler, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 1512-1531;
4. Geoffrey, M. Beatty, W. K. *The precious metals of medicine*, Charles Scribner's Sons: New York, 1975;
5. Rosenberg, B. Van Camp, L., Trosko, J. E., Mansour, V. H. *Nature* **1969**, 222, 385-386;
6. Köpf-Maier, P., Köpf, H. *Chem. Rev.* **1987**, 87, 1137-1152;
7. Sadler, P. J., Clarke, M. J. Eds. *Topics in Biological Inorganic Chemistry*, Vol. 2, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, 1999;
8. Hambley, T. W. *Coord. Chem. Rev.* **1997**, 166, 181-223;
9. Keppler, B. Ed. *Metal complexes in cancer chemotherapy*, VCH: Basel, 1993
- a) Eggehard Holler: Mechanism of Action of tumor-inhibiting metal complexes;
- b) Keppler, B. K.: Metal complexes in cancer chemotherapy;
- c) Köpf-Maier, P.: Antitumor bis(cyclopentadienyl)metal complexes;
- d) Keppler, B. K., Friesen, C., Vongerichten, H., Vogel, E.: Budotitane, a new tumor inhibiting titanium compound: Preclinical and clinical development;
- e) Coltery, P., Pechery, C.: Clinical experience with tumor-inhibiting gallium complexes;
10. Harrap, K. R., *Cancer Treat. Rev.* **1985**, suppl. A, 21-33;
11. Raynaud, F.I., Boxall, F. E., Goddard, P. M., Valenti, M., Jones, M., Murrer, B. A., Abrams, M., Kelland, L. R., *Clinic. Cancer Res.* **1997**, 3, 2063-2074;
12. Lippard, S. J., Sherman, S. E., *Chem. Rev.* **1987**, 87, 1153-1181;
13. Nicholas P. Farrell, Ed. *Uses of Inorganic Chemistry in Medicine*, Royal Society of Chemistry: Cambridge, 1999.
- a) Petering, D. H., Xiao, J., Nyayapati, S., Fulmer, P., Antholine, W. E.: Oxidation damage by bleomycin, adriamycin and other cytotoxic agents that require iron or copper;
- b) Farrell, N., Spinelli, S.: Dinuclear and trinuclear platinum anticancer agents;
14. Hollis, L. S., Amurdsen, A. R., Stern, E. W. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 128-136;
15. Uchida, N., Kasay, H., Takeda, Y., Maekawa, R., Sugita, K., Yoshioka, T. *Anti-Cancer Res.* **1998**, 18, 247-252;
16. Brown, T., Al-Baker, S., Khokhar, A. R., Perez-Solder, R., *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 325-329;
- Köpf-Maier, P., Köpf, H. *Chem. Rev.* **1987**, 87, 1137-1152;
18. Köpf, H., Köpf-Mayer, *Angew. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 477-478;
19. Yang, P., Guo, M., *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 189-211;
20. Clarke, J. M., Zhu, F., Frasca, D. R. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2511-2533;
21. Köpf-Mayer, P., Köpf, H., *Struct. Bonding* **1988**, 70, 103-181;
22. Moebus, V. J., Stein, R., Kieback, D. G., Runnebaum, I. B., *Anticancer Res.* **1997**, 17, 815-821;
23. Clarke, M. J., *Progress in Clinical Biochemistry and Medicine*, Vol. 10, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, 1989
- a) Petra Köpf-Mayer: The Antitumor activity of transition and main-group metal cyclopentadienyl complexes;
- b) Clarke, M. J.: Ruthenium chemistry pertaining to the design of anticancer agents;
- c) Farrell, N.: Metal complexes as radiosensitizers;
24. Keppler, B. K., Heim, M. E. *Drugs of the future* **1988**, 13, 637-652;
25. Keppler, B. K., Friesen, C., Moritz, H. G., Vongerichten, H., Vogel, E. *Structure and Bonding* **1991**, 78, 97-127;
26. Clarke, M. J., Bitler, S., Rennert, D., Buchbinder, M., Kelman, A. D., *J. Inorg. Biochem.* **1980**, 12, 79-87;
27. Keppler, B. K., Schmähl, D., Berger, M. R., Garzon, F. T. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1987**, 19, 347-349;
28. Zorzet, S., Iengo, E., Alessio, E., Bergamo, A., Coluccia, M., Boccarelli, A., Sava, G., *J. Inorg. Biochem.* **2000**, 79, 173-177;
29. Dreicer, R., Propert, K. J., Roth, B. J., Einhorn, L. H., Loehrer, P. J. *Cancer* **1997**, 79, 110-114;
30. Montreynaud, J. M. D., Etienne, J. C., Choisy, H., Pechery, C., Vallerand, H., Prevost, A., Perdu, D., Millart, H., Desoize, B., Morel, M., Coltery, P. H. *Anticancer Res.* **1991**, 11, 1529-1532;
31. Kaden, T. A. *Chimia* **2000**, 45, 46-47;
32. Maumela, H., Hancock, R. D., Carlton, L., Reibenspies, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6698-6699;
33. Kenneth, A. F., Morgan, A. C., *Monoclonal Antibody Therapy of Human Cancer*, Martinus Nijhoff Publishing: Boston, 1985;
34. Dolphin, D., *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 1005-1013;
35. Young, S. W., Woodburn, K. W., Wright, M., Mody, T. D., Fan, Q., Sessler, J. L., Dow, W. C., Miller, R. A. *Photochem. and Photobiol.* **1996**, 63, 892-897;
36. Rosenthal, I., Ben-Hur, E. *Int. J. Radiat. Biol.* **1985**, 47, 145-147;
37. Jori, G., Morgan, A. R., Garbo, G. M., Reddi, E., Polo, L., *Cancer Lett.* **1992**, 217-223;

"A molecule swims, dispersing its functionality, scattering its reactive centers. Not every collision, not every punctious trajectory by which billiard-ball complexes arrive at their calculable meeting places leads to reaction. Most en-

counters end in an harmless sideways swipe. An exchange of momentum, a mere deflection. And so it is for us."

Roald Hoffmann, "The Metamict state" (1987)