



Compostos coordenados híbridos de platina no tratamento do câncer

Sinara Mônica Vitalino de Almeida^{1,2,3*}, Felipe Freitas de Alcantara², Camila Gabriela Xavier de Brito², Gessianni Claire Alves de Souza², Elizabeth Almeida Lafayette², Vinicius Barros Ribeiro da Silva², Manuela dos Santos Carvalho², Maria do Carmo Alves de Lima²

¹Universidade de Pernambuco (UPE), Campus Garanhuns, PE, Brasil.

²Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos, Departamento de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), PE, Brasil.

³Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), PE, Brasil.

RESUMO

O câncer, ou neoplasia, é uma doença caracterizada pela propagação descontrolada de formas anormais das próprias células corporais e corresponde à segunda doença que mais causa mortes no mundo. A história da platina no tratamento do câncer teve início com a descoberta da sua atividade, em 1965, com a aprovação para uso clínico acontecendo apenas após 10 anos. Atualmente, os fármacos com platina estão entre os mais bem sucedidos agentes anticancerígenos, onde se destacam cisplatina (1), carboplatina (2) e oxaliplatina (3). Seus mecanismos de ação são similares: estes fármacos formam adutos com o DNA, impedindo a sua síntese e reparo, levando à morte celular. Contudo, os efeitos adversos desencadeados pelo tratamento e o desenvolvimento de resistência ao medicamento têm limitado suas aplicações. Uma das principais estratégias para a diminuição de tais efeitos consiste em alterar a estrutura destas moléculas, levando à formação de compostos híbridos, que se caracterizam pela presença de pelo menos dois fragmentos funcionais distintos em uma mesma molécula e podem apresentar maior espectro de atividade antitumoral. Dentre as alterações mais comuns encontram-se a modificação da solubilidade, através da inserção de grupos abandonadores mais ou menos hidrofóbicos e a introdução de ligantes com atividade biológica própria. Dessa forma, esta revisão visa verificar os avanços mais recentes na síntese de compostos híbridos de platina, bem como as melhorias na atividade anticâncer dos novos compostos platinados. Palavras-chave: Cisplatina. Câncer. Citotoxicidade. Compostos organoplatinícos. Imidazolidinas.

INTRODUÇÃO

A atividade biológica dos complexos de platina foi descoberta por Rosenberg et al. (1965), ao acaso, ao testarem o efeito de campos elétricos em células em crescimento. Em estudos posteriores, os autores identificaram os produtos da eletrólise como sendo os íons $[PtCl_6]^{2-}$, $[PtCl_5NH_3]^{-}$ e $[PtCl_4(NH_3)_2]$, dos quais percebeu-se que a espécie neutra correspondia ao complexo cis-diaminotetracloroplatina (IV) ou seu equivalente com menor estado de oxidação cis-diclorodiaminaplatina (II) (CDDP), mais conhecido como cisplatina. Estes compostos têm a propriedade de induzir o crescimento filamentar a partir da completa inibição da divisão celular (Rosenberg et al., 1967).

Com base nessa descoberta, a atividade anticâncer dos compostos cis-diaminotetracloroplatina (IV) e CDDP foi testada por Rosenberg (1970) em ratos brancos Swiss. Os compostos obtiveram sucesso na regressão de grandes tumores sólidos Sarcoma 180 em 63 a 100% dos animais, sem causar danos irreversíveis aos seus organismos.

Os testes iniciais com humanos mostraram resultados otimistas, com algum grau de regressão dos tumores (Beer et al., 1983; Bertelsen et al., 1992). Nos anos subsequentes, houve uma intensa investigação da atividade anticâncer da cisplatina, estabelecendo-se a sua ação contra diversos tipos de tumores, tais como: câncer ovariano, de bexiga, de colo uterino, de cabeça e pescoço, esofágico, câncer de células não pequenas do pulmão, entre outros, além de algumas neoplasias pediátricas (Lebwohl & Canetta, 1998).

Atualmente, seis fármacos derivados da platina são aprovados para uso clínico (Figura 1): a cisplatina (1), a partir de 1978; a carboplatina (2), a partir de 1985; a oxaliplatina (3), disponível apenas em alguns países; e a nedaplatina (4), lobaplatina e a heptaplatina, disponíveis para uso apenas no Japão, China e Coreia, respectivamente (Neves & Vargas, 2011).

Apesar da notável atividade anticâncer dessa classe de fármacos, a elevada nefrotoxicidade representa um impasse para sua utilização, além de outros efeitos adversos reportados na literatura, tanto em animais quanto em

Autor correspondente: Sinara Mônica Vitalino de Almeida, Professora Assistente de Fisiologia da Universidade de Pernambuco, Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos, Departamento de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife - PE, Brasil. E-mail: <sinara.monica@gmail.com>

humanos, como náusea e vômito, anorexia, ototoxicidade, neurotoxicidade e o desenvolvimento de resistência ao medicamento (Rosenberg, 1985).

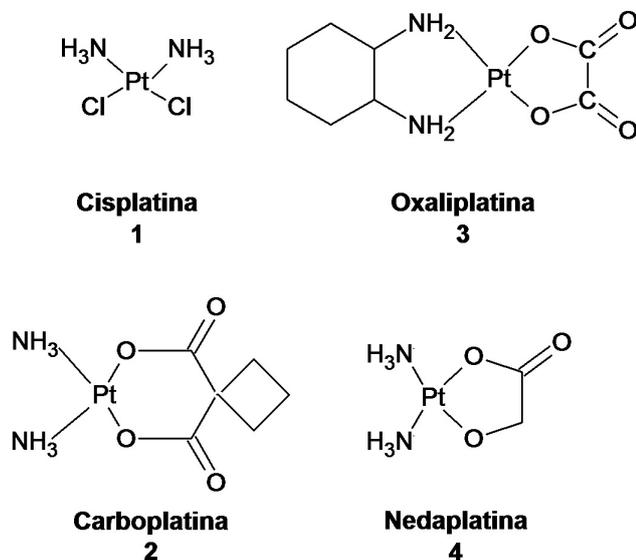


Figura 1. Estrutura de quatro fármacos de platina aprovados para uso clínico.

O reconhecimento dessas limitações impulsionou o desenvolvimento de outros medicamentos que apresentem: menos resistência; maior espectro de atividade antitumoral; melhores técnicas de administração do fármaco, visando diminuir a toxicidade sem interferir no efeito citotóxico; melhor dose terapêutica para cada tipo de tumor; e associações terapêuticas sinérgicas (Fontes et al., 1997; Rixe et al., 1996).

Atividade Antitumoral

A entrada dos compostos de platina nas células-alvo é uma etapa decisiva para sua atividade, ocorrendo não apenas por difusão passiva, mas também por meio de mecanismos ativos, como por exemplo, através da participação de transportadores de cobre, como o CTR1. Foi demonstrado que esta proteína, responsável pela absorção de cobre nas células de mamíferos e leveduras, tem um papel importante no transporte dos compostos de platina para o meio intracelular por endocitose, pois é rica em resíduos de histidina e metionina, aminoácidos com alta afinidade pela CDDP (Ishida et al., 2002; Safaei & Howell, 2005).

Após a internalização celular dos compostos, a baixa concentração de íons cloreto do meio intracelular favorece a formação da espécie ativada cis-diamino-diaqua-platina (5) por meio de hidrólises sucessivas (Neves & Vargas, 2011; Klein & Hambley, 2009). Apesar da diferença entre as estruturas de carboplatina (2), nedaplatina (4) e cisplatina (1), os três compostos apresentam o mesmo mecanismo supracitado de formação de metabólitos. No caso da oxaliplatina, os metabólitos ativos formados são monocloro-, dicloro- e trans-diaqua-diaminociclohexano-

platina (6), que aparentam possuir a mesma reatividade da diaqua-diamina-platina (Figura 2) (Desoize & Madoulet, 2002).

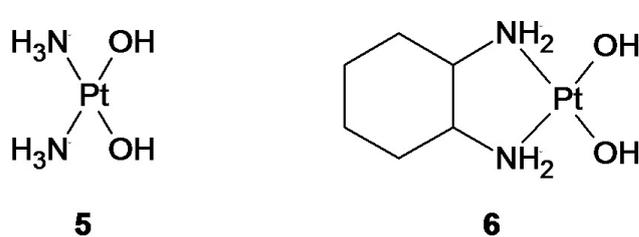


Figura 2. Metabólitos ativos finais de quatro fármacos de platina aprovados para uso clínico.

Intracelularmente, a platina ativada pode seguir três caminhos: (1) distribuição em vários compartimentos intracelulares; (2) extrusão celular pelo sistema de transportadores que regula a homeostase do cobre; ou (3) transporte para dentro do núcleo, onde a platina forma ligações covalentes com o DNA, exercendo a atividade anticâncer (Safaei & Howell, 2005). No DNA, o derivado de platina reage preferencialmente com o átomo N7 das bases guanina ou adenina para formar um aduto monofuncional. Estas interações ocorrem principalmente no sulco maior da dupla hélice, onde as bases são mais acessíveis, e podem ocorrer entre bases da mesma fita (intrafita) ou de fitas opostas (interfita), sendo mais comuns as interações intrafita (Desoize & Madoulet, 2002). Os adutos formados levam ao desenovelamento do DNA, induzindo uma torção em sua estrutura e interferindo nos processos normais de transcrição e replicação. Eventualmente, estas perturbações no processamento do DNA provocam citotoxicidade e conduzem a célula cancerosa à morte (Figura 3) (Jamieson & Lippard, 1999).

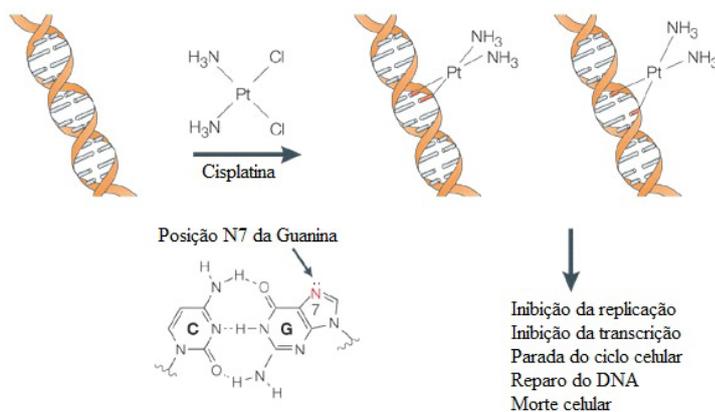


Figura 3. Mecanismo de formação e efeitos dos adutos da cisplatina. Modificado de Wang D, Lippard SJ. Cellular processing of platinum anticancer drugs [Internet]. Nature Reviews Drug Discovery.2005; 307–20.

Existem evidências de que a ligação de compostos de platina a outros sítios, como fosfolípidios, RNA, proteínas e biomoléculas contendo enxofre, pode contribuir para o seu mecanismo de ação (Jung & Lippard, 2007; Pasetto et al., 2006). Além disso, a cisplatina forma uma elevada quantidade de adutos no DNA mitocondrial (mtDNA), que não podem ser reparados pelo sistema de excisão de nucleotídeos (NER). Dessa forma, o mtDNA pode constituir um importante alvo farmacológico para a cisplatina (Jung & Lippard, 2007; Fuertes et al., 2003). A cisplatina também pode causar estresse no retículo endoplasmático levando a ativação de caspases, enzimas envolvidas na indução da apoptose celular. Este estresse, entretanto, não foi visto na oxaliplatina ou carboplatina (Rabik & Dolan, 2007).

Resistência à terapia com compostos de platina

A resistência ao fármaco representa um obstáculo importante na resposta geral e sobrevivência de pacientes com câncer. Apesar de a quimioterapia ter conferido uma melhoria na qualidade de vida e sobrevida dos pacientes com câncer, parte destes, eventualmente, desenvolve doença progressiva depois de responder inicialmente ao tratamento (Heffeter et al., 2008).

Com relação ao perfil de resistência ao tratamento, os tumores podem ser classificados em intrinsecamente resistentes (hepatoma e melanoma, por exemplo) e tumores com resistência adquirida (como o câncer de ovário) (Liu, 2009).

A resistência intrínseca é causada por fatores do hospedeiro que provocam diminuição dos níveis séricos do fármaco, incluindo: (a) baixa absorção ou metabolismo rápido e excreção do fármaco; (b) baixa tolerância aos efeitos do fármaco, resultando na necessidade de reduzir a dose administrada; (c) inabilidade de entrega do fármaco no sítio do tumor, em casos de moléculas de alto peso molecular ou tumores grandes; além de (d) alterações no ambiente tumoral que afetam a resposta do tumor, incluindo metabolismo local do fármaco por células não tumorais e características não usuais do suprimento sanguíneo dentro do tumor (Gottesman, 2002).

Os mecanismos adquiridos de resistência a fármacos são bastante variáveis e incluem a habilidade das células cancerosas em importar moléculas de fármacos pela membrana plasmática ou uma habilidade adquirida para bombear moléculas de fármacos para fora através da membrana. Outros dependem de uma habilidade adquirida para metabolizar moléculas de fármacos, em alguns casos usando as mesmas classes de enzimas que são importantes na detoxificação de outros tipos de compostos que entram na célula. As células tendem ainda a neutralizar componentes da maquinaria apoptótica ou podem adquirir uma habilidade maior de reparar moléculas de DNA danificadas (Heffeter et al., 2005).

A Tabela 1 apresenta os principais mecanismos que levam à resistência a compostos de platina em geral, como: diminuição do transporte intracelular da molécula; aumento da desintoxicação celular pela glutatona e pela metalotioneína; aumento do reparo do DNA ou tolerância

aos adutos de DNA-platina; expressão aumentada de dihidrodiodesidrogenase (DDH1 ou DDH2); expressão alterada de oncogenes que limitam a formação de adutos DNA-platina; e ativação de vias antiapoptóticas (Pasetto et al., 2006; Kelland et al., 1999).

Tabela 1. Mecanismos de resistência à terapia com compostos de platina.

Mecanismo de resistência	Como?	Referência
Diminuição do transporte intracelular do fármaco	Por resistência do fluxo sanguíneo	Gao et al. (2011a) Brabec et al. (2005) Burger et al. (2011) Pasetto et al. (2006)
Aumento da desintoxicação celular pela glutatona e pela metalotioneína	A glutatona é rica em aminoácidos contendo enxofre e sua decomposição libera grupos tíóis, que se ligam avidamente à platina, inativando-a.	Perez (1998) Pasetto et al. (2006) Jansen et al. (2002)
Aumento do reparo do DNA ou tolerância aos adutos de DNA-platina	Reparação do DNA pode levar à resistência através do NER	Pasetto et al. (2006) Gao et al. (2011a) Kelland (2007) Stewart et al. (2007)
Expressão aumentada de dihidrodiodesidrogenase (DDH1 ou DDH2)	Porque participam do metabolismo de vários compostos xenobióticos, como fármacos anticancerígenos com estruturas semelhantes.	Pasetto et al. (2006) Gao et al. (2011a) Hung et al. (2006)
Expressão alterada de oncogenes que limitam a formação de adutos DNA-platina	Inativação de determinados oncogenes que limitam a formação dos adutos DNA-platina, permitindo à célula tolerar o dano ao DNA e ativar vias anti-apoptóticas	Potapova et al. (1997) Brabec et al. (2005) Brabec et al. (2002) Johnson et al. (1998) Gao et al. (2011a)
Ativação de vias anti-apoptóticas	Genes em resposta a agentes que causam danos ao DNA; os fatores de transcrição AP-2, através do controle da codificação de genes para a DNA polimerase beta e metalotioneínas; e o p53 mutante	Pasetto et al. (2006) Dempke et al. (2000) Eliopoulos et al. (1995)
O pH na região próxima ao tumor e o ambiente extracelular	O pH ácido pode diminuir a captação da cisplatina; e a ligação da fibronectina, do colágeno tipo IV e da laminina da matriz extracelular com as células tumorais pode impedir a interação com o fármaco	Kelland (2007)

Uma estratégia para solucionar essas manobras evasivas das células cancerosas é aplicar dois fármacos não relacionados simultaneamente, diminuindo a probabilidade das populações de células tumorais em gerar variantes que possam sobreviver (Kim et al., 2010; Kakar et al., 2012). Contudo, mesmo essas estratégias de terapia combinadas são frequentemente despistadas pelas células cancerosas, que desenvolvem estratégias potentes para evitar a morte, como a aquisição de resistência a múltiplas drogas (MDR) por meio da expressão do gene MDR1 que codifica uma bomba transmembrana de efluxo de fármacos (Szakács et al., 2006). Por isso, a busca por novos fármacos continua,

partindo-se do pressuposto que as células cancerosas não foram expostas previamente aos novos fármacos. Além disso, se a terapia com múltiplos fármacos aumentam a eficácia do tratamento, o desenho e síntese de moléculas híbridas que possuam duas partes que demonstrem efeitos isoladamente pode elevar a atividade anticâncer das moléculas híbridas obtidas.

Compostos híbridos

A proposta inicial que direcionou a síntese de derivados da cisplatina afirmava serem características necessárias à atividade das moléculas: a configuração *cis*; neutralidade elétrica; presença de amins relativamente inertes como ligantes (grupo neutro) (representados como L1 e L2 na Figura 4), preferencialmente com um átomo de hidrogênio no grupo diretamente ligado à platina, ou o NH₃; labilidade moderada dos grupos abandonadores (representados por L3 e L4 na Figura 4) (Reedijk, 1996).

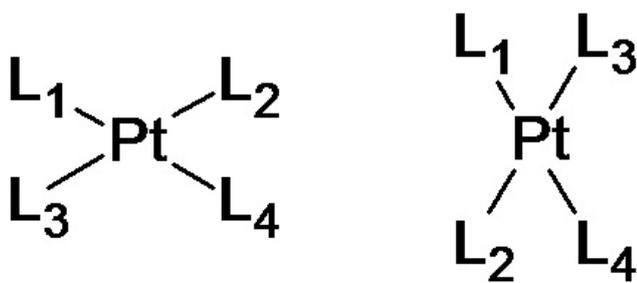


Figura 4. Estrutura geral de um composto de platina (II), onde L1 e L2 usualmente representam grupos ligantes e L3 e L4 grupos abandonadores.

Contudo, de acordo com o novo método de design racional, um candidato ideal a fármaco deve possuir as seguintes propriedades: (a) boas propriedades farmacocinéticas, como solubilidade em água e estabilidade suficiente para chegar intacto ao alvo biológico; (b) transporte eficiente entre membranas e na corrente sanguínea; (c) propriedade de interação com DNA e pouca reatividade na ligação com proteínas; (d) seletividade para diferenciar células normais de células tumorais; e (e) eficácia contra tumores que se tornaram resistentes ou são intrinsecamente resistentes à platina e seus derivados (Montana & Batalla, 2009).

A principal estratégia para modificar a solubilidade dos compostos em meio polar (água) e apolar (lipossolubilidade) é substituir os íons cloreto presentes na cisplatina (1) por grupos de saída mais favoráveis (Cui et al., 2006).

Alguns trabalhos compararam a atividade de compostos de platina coordenados a íons halogênios contendo diferentes ligantes carreadores e, em todos os casos, aqueles contendo íons cloreto como ligantes lábeis tenderam a apresentar melhores resultados que os dos outros halogênios (Bakalova et al., 2008; Tušek-Božić et al., 2010; Bakalova et al., 2011). Tal tendência pode estar relacionada à diferença de labilidade dos halogênios, visto

que a quebra da ligação metal-halogênio é considerada uma etapa crucial para a reação com o DNA, sendo esperado que o iodeto leve a modificações mais lentas no DNA (Tušek-Božić et al., 2010; Łakomska et al., 2012a). Em estudo de QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) utilizando compostos contendo derivados de 5-metil-5-(4-piridil)-hidantoína como grupo ligante (L1 e L2), Bakalova et al. (2011) observaram ainda que a presença do iodeto como ligante lábil contribui negativamente para a atividade do composto.

A utilização de grupos de saída carboxilatos monodentados contendo ramificações curtas ou longas é uma alternativa para melhorar a hidro ou lipossolubilidade, respectivamente. Em compostos deste tipo, ramificações muito curtas tendem a resultar em pouca ou nenhuma atividade *in vitro*, enquanto os grupos etoxiacetato (Cui et al., 2006), fenilacetato (Zhang et al., 2009) e isobutiloxiacetato (Gao et al., 2011b) levaram a melhores atividades. Ligantes com cadeias alcoxiacetato ramificadas também apresentaram atividade *in vivo* reduzida, comparado a cadeias retas (Yin et al., 2011). Compostos de platina IV testados por Varbanov et al. (2011) seguem as mesmas tendências quanto ao comprimento e ramificações da cadeia. Contudo, em compostos onde a coordenação à platina II ocorre em geometria *trans*, Aris et al. (2009) observaram melhores resultados para o grupo formiato comparado ao acetato, enquanto Benedetti et al. (2011) demonstraram ainda que o aumento da cadeia reduz a disponibilidade e a reatividade da molécula, dificultando o transporte ao alvo.

Grupos carboxilatos bidentados (ou dicarboxilatos) também têm atraído muito interesse, principalmente o oxalato e o ciclobutil-1,1-dicarboxilato, substituído ou não (Marqués-Gallego et al., 2009; Silva et al., 2010; Štarha et al., 2010; Saha et al., 2012; Štarha et al., 2012; Yin et al., 2012), que constituem os grupos de saída dos fármacos de platina de segunda geração oxaliplatina (3) e carboplatina (2), respectivamente. Estudos comparativos divergem quanto à contribuição do oxalato frente ao ciclobutil-1,1-dicarboxilato no aumento da atividade (Saha et al., 2012; Sun et al., 2012), indicando que tal influência depende do carreador utilizado. Há uma tendência entre os grupos dicarboxilatos de apresentarem menor atividade que seus análogos dicloro (Marqués-Gallego et al., 2009; Silva et al., 2010; Łakomska et al., 2012a), sendo por vezes inativos (Štarha et al., 2012), o que também ocorre com a carboplatina (2) (Xing et al., 2012). Contudo, tal tendência é acompanhada por reduzida toxicidade *in vivo* (Sun et al., 2012; Yin et al., 2012), do mesmo modo que a carboplatina (2).

Outros grupos oxigenados também são encontrados como ligantes lábeis. O grupo 3,5-diisopropilsalicilato, utilizado por Yu et al. (2008) (Figura 5), conferiu aos compostos testados (7-9) maior hidrofobicidade, tendo a molécula mais lipossolúvel (9) apresentado maior citotoxicidade *in vitro* e *in vivo*, bem como menor toxicidade. A relação entre atividade e lipossolubilidade foi avaliada por Wilson & Lippard (2012) em moléculas (10-

14) contendo grupos de saída β -dicetonatos dissustituídos (Figura 6), não tendo sido encontrada correlação direta entre os dois parâmetros, apesar de dois (13,14) dos três compostos (11,13,14) que apresentaram melhor atividade terem sido os mais hidrofóbicos.

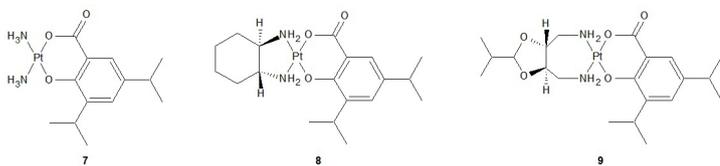


Figura 5. Complexos de (3,5-diisopropilsalicilato)platina(II) com ligantes diamina (Yu et al., 2008).

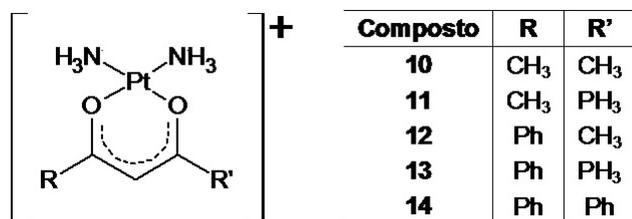


Figura 6. Estruturas contendo grupos de saída β -dicetonatos dissustituídos (Wilson & Lippard, 2012).

Uma estratégia que tem atraído bastante atenção de diversos pesquisadores consiste na introdução de ligantes que por si mesmos já apresentem atividade biológica (Xu et al., 2011; Mihajlović et al., 2012). Devido à sua bem definida propriedade de intercalação no DNA, derivados acridínicos figuram entre os mais estudados em sua associação com a platina, remontando, no mínimo, à década de 1980, com os primeiros trabalhos do grupo de pesquisa de Lippard (Bowler et al., 1984). Os estudos recentes desta classe de compostos bifuncionais concentram-se na investigação do comprimento ideal da cadeia que une o centro de coordenação ao intercalante, bem como na escolha do grupo funcional diretamente ligado ao metal (Bouyer et al., 2012; Smyre et al., 2011; Graham et al., 2012), visto que não há relatos de coordenação da platina ao nitrogênio endocíclico do anel acridínico (Ruiz et al., 2008). Testes *in vitro* indicam que os compostos híbridos de platina e acridina são frequentemente mais ativos que a cisplatina, muitas vezes contornando os problemas de resistência a esta (Smyre et al., 2011; Graham et al., 2012).

O uso de bases nitrogenadas, como citidina e adenosina (Montagner et al., 2011), ou de grupos semelhantes, como pirimidinas (Łakomska et al., 2011; Łakomska et al., 2012b) também representa uma alternativa para a diversificação estrutural dos compostos de platina, tendo produzido compostos com atividade semelhante ou superior à da cisplatina em testes *in vitro*. Em ambos os casos, a introdução de um substituinte volumoso tende a resultar em melhor atividade (Montagner et al., 2011; Łakomska et al., 2012b).

O anel imidazolidínico, por sua vez, também já foi reportado coordenado à platina. No caso deste heterocíclico, a principal variável é a sua coordenação ao núcleo metálico, que pode ocorrer através de uma hidrazina na posição 3 do anel (Kushev et al., 2003) ou de espaçador piridil ligado à posição 5 (Bakalova et al., 2011). Nosso grupo, por outro lado, realizou a síntese de imidazolidinas substituídas coordenadas ao centro metálico (Figura 7) através de um grupamento tioxo na posição 2 (15) (Alcantara et al., 2011) ou de um quelato com o grupamento tioxo na posição 2 e o nitrogênio endocíclico da posição 3 (16) (Alcantara et al., 2009; Alcantara et al., 2012).

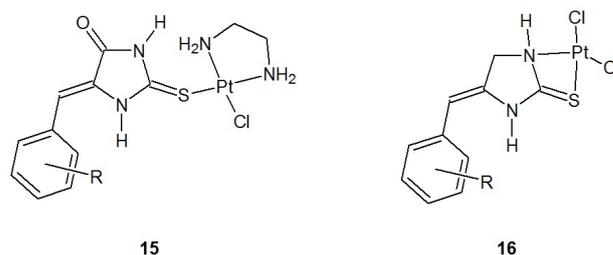


Figura 7. Estrutura das imidazolidinas substituídas coordenadas à platina(II) (Alcantara et al., 2009; Alcantara et al., 2011, Alcantara et al., 2012).

Testes biológicos recentes contra linhagens melanocíticas utilizando complexos híbridos de platina com a hidantoína, também sintetizados por nosso grupo, mostram resultados promissores. Os resultados indicam que o derivado híbrido é altamente citotóxico para as células B16F10 além de promover a parada do ciclo celular na fase G₀/G₁ da mesma linhagem numa concentração de 75 μ M (Filippin et al., 2012). Vale salientar que o percentual de células induzidas à fase G₀/G₁ do ciclo foi maior para o novo híbrido em comparação ao controle utilizado (CX42 66.8% \pm 2.7 versus controle 55.9% \pm 4.4).

Outras estratégias que têm sido empregadas são: formação de compostos di (Gatti et al., 2009; Zerzankova et al., 2010; Gao et al., 2011c) ou polinucleares (Rubino et al., 2009); encapsulamento (Iafisco et al., 2009; Barry et al., 2012); e, de forma menos explorada, fotoativação (Butler et al., 2012; Mlcouskova et al., 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os fármacos à base de platina estão entre os mais utilizados agentes quimioterapêuticos. Os desafios para os pesquisadores da área consistem em minimizar os efeitos colaterais dos medicamentos, e, simultaneamente, manter a sua potência contra as células cancerosas, além de estender um tratamento bem sucedido a uma variedade maior de tumores humanos. O Grupo de Pesquisa em Inovação Terapêutica trabalha na síntese e estudos de atividade antitumoral de compostos híbridos de platina II e derivados de tiazolidina, imidazolidina e acridina, anéis heterocíclicos com propriedades antineoplásicas estabelecidas e acerca

dos quais este Grupo possui vasta experiência. Os testes iniciais com compostos híbridos são animadores, principalmente pelo fato de terem sido utilizadas células de melanoma metastático, que é um tipo de câncer altamente refratário à quimioterapia e radioterapia, tendo um péssimo prognóstico. Os resultados obtidos indicam que compostos platinados coordenados a grupos com atividade biológica já estabelecida, como imidazolidina, podem fornecer novas estratégias terapêuticas para o tratamento do câncer. Os testes biológicos com esta nova série estão em fases iniciais.

ABSTRACT

Platinum hybrid coordinated compounds in cancer treatment

Cancer, or neoplasm, is a disease characterized by the uncontrolled propagation of abnormal cells of the body and is the second leading death-causing disease. The history of platinum in cancer treatment goes back to the discovery of its activity in 1965 and its approval for clinical use just 10 years later. Some of the most successful anticancer agents are Pt-based chemotherapeutics, among which cisplatin (1), carboplatin (2), and oxaliplatin (3) stand out. They have similar mechanisms of action: they form adducts with DNA, preventing its synthesis and repair and leading to cell death. However, adverse effects triggered by treatment and the development of resistance to these drugs have limited their application. One of the most important strategies to reduce such effects is to carry out structural modifications of these molecules, leading to hybrid compounds that are characterized by the presence of at least two distinct functional fragments on the same molecule and can exhibit a broader antitumor activity spectrum. Among the most typical modifications are changes to the solubility pattern, created by the insertion of leaving groups with high or low hydrophobicity, and the introduction of biologically active ligands as non-leaving groups. The purpose of these strategies is to obtain compounds capable of reducing systemic toxicity and/or overcoming acquired resistance factors to cisplatin. Therefore, the aim of this review is to discuss the most recent advances in the synthesis of hybrid platinum compounds, as well as improvements in the anticancer activity of Pt compounds.

Keywords: Cisplatin. Cancer. Cytotoxicity. Organoplatinum compounds. Imidazolidines.

REFERÊNCIAS

- Alcantara FF, Lima MCA, Barros CD. Cisplatina e análogos: drogas inorgânicas anticancerígenas. In: 13ª Jornada de Iniciação Científica da Fiocruz Pernambuco; 2009; Recife: 2009.
- Alcantara FF, Barros CD, Silva LCA, Lima MCA, Galdino SL, Pitta IR. Síntese, caracterização e atividade citotóxica de novo complexo de platina (II). In: 1º Workshop Brasileiro de Tecnologia Farmacêutica e Inovação; 2011; Aracaju; 2011.
- Alcantara FF, Barros CD, Lafayette EA, Silva WE, Almeida SMV, Galdino SL, Lima MCA, Beltrão EIC, Carvalho Junior LB, Pitta IR. Identificação por espectrometria de infravermelho de um derivado imidazolidínico coordenado a platina II. In: 52º Congresso Brasileiro de Química; 2012; Recife: 2012.
- Aris SM, Knott KM, Yang X, Gewirtz DA, Farrell NP. Modulation of trans planar amine platinum complex reactivity by systematic modification of carrier and leaving groups. *Inorg Chim Acta*. 2009;362(3):929-34.
- Bakalova A, Varbanov H, Buyukliev R, Momekov G, Ferdinandov D, Konstantinov S, Ivanov D. Synthesis, characterization and biological activity of Pt(II) and Pt(IV) complexes with 5-methyl-5(4-pyridyl)-2,4-imidazolidenedione. *Eur J Med Chem*. 2008;43(5):958-65.
- Bakalova A, Varbanov H, Buyukliev R, Momekov G, Ivanov D, Doytchinova I. Platinum Complexes with 5-Methyl-5(4-pyridyl)hydantoin and Its 3-Methyl Derivatives: Synthesis and Cytotoxic Activity – Quantitative Structure-Activity Relationships. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2011;344(4):209-16.
- Barry NPE, Zava O, Dyson PJ, Therrien B. Encapsulation of inorganic and organic guest molecules into an organometallic hexacationic arene osmium metalla-prism: Synthesis, characterization and anticancer activity. *J Organomet Chem*. 2012;705(0):1-6.
- Beer M, Cocconi G, Ceci G, Varini M, Cavalli F. A Phase II Study of Cisplatin in Advanced Gastric Cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1983;19(6):717-20.
- Benedetti BT, Quintal S, Farrell NP. Modulation of drug activation profiles through carboxylate ligand modification in cytotoxic trans-platinum planar amine compounds. *Dalton Trans*. 2011; 40(41):10983-8.
- Bertelsen K, Bastholt L. High-Dose Platinum Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer: A Phase II Study. *Gynecol Oncol*. 1992;44(1):79-82.
- Bouyer F, Moretto J, Pertuit D, Szollosi A, Lacaille-Dubois MA, Blache Y, Chauffert B, Desbois N. Synthesis, cytotoxicity and structure-activity relationships between ester and amide functionalities in novel acridine-based platinum(II) complexes. *J Inorg Biochem*. 2012;110(0):51-7.
- Bowler BE, Hollis LS, Lippard SJ. Synthesis and DNA binding and photonic properties of acridine range inked by a polymethylenetethered (1,2-diaminoethane) dichloroplatinum(II). *J Am Chem Soc*. 1984;106(20):6102-4.
- Brabec V, Kasparikova J. Modifications of DNA by platinum complexes: Relation to resistance of tumors to platinum antitumor drugs. *Drug Resist Updat*. 2005;8(3):131-46.

- Brabec V, Kasparikova J. Molecular aspects of resistance to antitumor platinum drugs. *Drug Resist Updat.* 2002;5(3-4):147-61.
- Burger H, Loos WJ, Eechoute K, Verweij J, Mathijssen RHJ, Wiemer EAC. Drug transporters of platinum-based anticancer agents and their clinical significance. *Drug Resist Updat.* 2011;14(1): 22-34.
- Butler JS, Woods JA, Farrer NJ, Newton ME, Sadler PJ. Tryptophan Switch for a Photoactivated Platinum Anticancer Complex. *J Am Chem Soc.* 2012;134(40):16508-11.
- Cui K, Wang L, Zhu H, Gou S, Liu Y. Novel cisplatin-type platinum complexes and their cytotoxic activity. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006;16(11):2937-42.
- Dempke W, Voigt W, Grothey A, Hill BT, Schmoll HJ. Cisplatin resistance and oncogenes: a review. *Anti-Cancer Drugs.* 2000;11(4):225-36.
- Desoize B, Madoulet C. Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002;42(3):317-25.
- Eliopoulos AG, Kerr DJ, Herod J, Hodgkins L, Krajewski S, Reed JC, Young LS. The control of apoptosis and drug resistance in ovarian cancer: influence of p53 and Bcl-2. *Oncogene.* 1995; 11(7):1217-28.
- Filippin, FB, Galdino SL, Lima MCA, Pitta IR, Engler SSM. Modulation of melanin synthesis by platinum complexes (ii) with hydantoin derivative as a novel route for cytotoxicity in melanoma cells. In: 10th. International Congress on Cell Biology; 2012; Rio de Janeiro: 2012.
- Fontes APS, Almeida SG, Nader LA. Compostos de platina em quimioterapia do câncer. *Quim Nova.* 1997;20:398-406.
- Fuertes MA, Alonso C, Pérez JM. Biochemical Modulation of Cisplatin Mechanisms of Action: Enhancement of Antitumor Activity and Circumvention of Drug Resistance. *Chem Rev.* 2003; 103(3):645-62.
- Gao C, Gou S, Fang L, Zhao J. Design, synthesis and in vitro cytotoxicity of novel dinuclear platinum(II) complexes. *Bioorg Med Chem Lett.* 2011a;21(6):1763-6.
- Gao C, Gou S, Xu G. Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Platinum(II) Complexes with a Chiral *N*-Monosubstituted 1,2-Cyclohexyldiamine Derivative. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2011b;59(7):851-4.
- Gao C, Xu G, Gou S. Antitumor dinuclear platinum(II) complexes derived from a novel chiral ligand. *Bioorg Med Chem Lett.* 2011c;21(21):6386-8.
- Gatti L, et al. Novel Bis-platinum Complexes Endowed with an Improved Pharmacological Profile. *Mol Pharm.* 2009;7(1):207-16.
- Gottesman MM. Mechanisms of cancer drug resistance. *Annu Rev Med.* 2002;53:615-27.
- Graham LA, Suryadi J, West TK, Kucera GL, Bierbach U. Synthesis, Aqueous Reactivity, and Biological Evaluation of Carboxylic Acid Ester-Functionalized Platinum-Acridine Hybrid Anticancer Agents. *J Med Chem.* 2012;55(17):7817-27.
- Heffeter P, Jungwirth U, Jakupec M, Hartinger C, Galanski M, Elbling L, Micksche M, Keppler B, Berger W. Resistance against novel anticancer metal compounds: Differences and similarities. *Drug Resist Updat.* 2008;11:1-16.
- Heffeter P, Pongratz M, Steiner E, Chiba P, Jakupec M A, Elbling L, Marian B, Korner W, Sevelde F, Micksche M, Keppler BK, Berger W. Intrinsic and Acquired Forms of Resistance against the Anticancer Ruthenium Compound KP1019 [Indazoliumtrans-[tetrachlorobis(1*h*-indazole) ruthenate (iii)] (ffc14a). *J Pharmacol Exp Therapeutic.* 2005;312:281-9.
- Hung JJ, Chow KC, Wang HW, Wang LS. Expression of Dihydrodiol Dehydrogenase and Resistance to Chemotherapy and Radiotherapy in Adenocarcinoma Cells of Lung. *Anticancer Res.* 2006;26(4B):2949-55.
- Iafisco M, Palazzo B, Marchetti M, Margiotta N, Ostuni R, Natile G, Morpurgo M, Gandin V, Marzano C, Roveri N. Smart delivery of antitumoral platinum complexes from biomimetic hydroxyapatite nano crystals. *J Mater Chem.* 2009;19(44):8385-92.
- Ishida S, Lee J, Thiele DJ, Herskowitz I. Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(22):14298-302.
- Jamieson ER, Lippard SJ. Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin-DNA Adducts. *Chem Rev.* 1999;99(9):2467-98.
- Jansen BAJ, Brouwer J, Reedijk J. Glutathione induces cellular resistance against cationic dinuclear platinum anticancer drugs. *J Inorg Biochem.* 2002;89(3-4):197-202.
- Johnson SW, Ferry KV, Hamilton TC. Recent insights into platinum drug resistance in cancer. *Drug Resist Updat.* 1998;1(4):243-54.
- Jung Y, Lippard SJ. Direct Cellular Responses to Platinum-Induced DNA Damage. *Chem Rev.* 2007;107(5):1387-407.
- Kakar SS, Jala VR, Fong MY. Synergistic cytotoxic action of cisplatin and withaferin A on ovarian cancer cell lines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;423:819-25.
- Kelland LR, Sharp SY, O'Neill CF, Raynaud FI, Beale PJ, Judson IR. Mini-review: discovery and development of platinum complexes designed to circumvent cisplatin resistance. *J Inorg Biochem.* 1999;77(1):111-5.
- Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2007; 7(8):573-84.
- Kim S-J, Han S-W, Oh D-Y, Yi N-J, Kim YJ, Im S-A, Yoon J-H, Kang GH, Suh KS, Bang Y-J, Jang J-J, Kim T-Y. Combination Chemotherapy with S-1 and Platinum

- in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res.* 2010;30:5245-50.
- Klein AV, Hambley TW. Platinum Drug Distribution in Cancer Cells and Tumors. *Chem Rev.* 2009;109(10):4911-20.
- Kushev D, Naydenova E, Popova J, Maneva L, Grancharov K, Spassovska N. Synthesis and cytotoxicity of platinum(II) complexes of 3-aminocyclopentanespiro-5-hydantoin and 3-aminocycloheptanespiro-5-hydantoin. *Z Naturforsch C.* 2003;58(1-2):103-8.
- Łakomska I, Fandzloch M, Tadeusz M, Sitkowski J, Wietrzyk J. Structure-cytotoxicity relationship for different types of mononuclear platinum(II) complexes with 5,7-ditertbutyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine. *J Inorg Biochem.* 2012a;115:100-5.
- Łakomska I, Fandzloch M, Popławska B, Sitkowski J. Platinum(II) complexes with 5,7-disubstituted-1,2,4-triazolo [1,5-a]pyrimidines: Spectroscopical characterization and cytotoxic activity in vitro. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2012b;91(0):126-9.
- Łakomska I, Fandzloch M, Wojtczak A, Szłyk E. Platinum(IV) coordination compounds containing 5-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7(4H)-one as non leaving ligand: Molecular and cytotoxicity in vitro characterization. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2011; 79(3):497-501.
- Lebwohl D, Canetta R. Clinical Development of Platinum Complexes in Cancer Therapy: an Historical Perspective and an Update. *Eur J Cancer.* 1998;34(10):1522-34.
- Liu FS. Mechanisms of Chemotherapeutic Drug Resistance in Cancer Therapy—A Quick Review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2009;48(3):239-44.
- Marqués-Gallego P, Contaldi S, Dulk H, Monari M, Brouwer J, Jaehde U, Kalayda GV, Reedijk I. Relevance of the leaving group for antitumor activity of new platinum(II) compounds containing anthracene derivatives as a carrier ligand. *J Inorg Biochem.* 2009;103(12):1602-8.
- Mihajlović LE, et al. Novel methylenemodified cyclohexylethylenediamine-N,N'-diacetate ligands and their platinum(IV) complexes: Influence on biological activity. *J Inorg Biochem.* 2012;109(0):40-8.
- Mlcouskova J, Stepankova J, Brabec V. Antitumor carboplatin is more toxic in tumor cells when photoactivated: enhanced DNA binding. *JBIC J Biol Inorg Chem.* 2012;17(6):891-8.
- Montagner D, Gandin V, Marzano C, Longato B. Synthesis, characterization and cytotoxic properties of platinum(II) complexes containing the nucleosides adenosine and cytidine. *J Inorg Biochem.* 2011;105(6):919-26.
- Montana AM, Batalla C. The Rational Design of Anticancer Platinum Complexes: The Importance of the Structure-Activity Relationship. *Curr Med Chem.* 2009;16(18):2235-60.
- Neves AP, Vargas MD. Complexos de Platina(II) na Terapia do Câncer. *Rev Virtual Quim.* 2011;3(3):196-209.
- Pasetto LM, D'Andrea MR, Brandes AA, Rossi E, Monfardini S. The development of platinum compounds and their possible combination. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;60(1):59-75.
- Perez RP. Cellular and molecular determinants of cisplatin resistance. *Eur J Cancer.* 1998; 34(10):1535-1542.
- Potapova O, Haghghi A, Bost F. The junkinase/stress activated protein kinase pathway functions to regulate DNA repair and inhibition of the pathway sensitizes tumor cells to cisplatin. *J Biol Chem.* 1997;272:14041-4.
- Rabik CA, Dolan ME. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treat Rev.* 2007;33(1):9-23.
- Reedijk J. Improved understanding in platinum antitumor chemistry. *Chem Commun.* 1996; 7:801-6.
- Rixe O, Ortuzar W, Alvarez M, Parker R, Reed E, Paull K, Fojo T. Oxaliplatin, Tetraplatin, Cisplatin, and Carboplatin: Spectrum of Activity in Drug-Resistant Cell Lines and in the Cell Lines of the National Cancer Institute's Anticancer Drug Screen Panel. *Biochem Pharmacol.* 1996;52(12):1855-65.
- Rosenberg B, Charles F. Kettering prize: Fundamental studies with cisplatin. *Cancer.* 1985; 55(10):2303-16.
- Rosenberg B, Van Camp L. The Successful Regression of Large Solid Sarcoma 180 Tumors by Platinum Compounds. *Cancer Res.* 1970;30:1799-802.
- Rosenberg B, Van Camp L, Grimley EB, Thomson AJ. The Inhibition of Growth or Cell Division in *Escherichia coli* by Different Ionic Species of Platinum(IV) Complexes. *J Biol Chem.* 1967;242(6):1347-52.
- Rosenberg B, Van Camp L, Krigas T. Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature.* 1965;205(4972):698-9.
- Rubino S, Portanova P, Girasolo A, Calvaruso G, Orecchio S, Stocco GC. Synthetic, structural and biochemical studies of polynuclear platinum(II) complexes with heterocyclic ligands. *Eur J Med Chem.* 2009;44(3):1041-8.
- Ruiz J, Lorenzo J, Vicente C, López G, López-de-Luzuriaga JM, Monge M, Avilés FX, Bautista D, Moreno V, Laguna A. New Palladium(II) and Platinum(II) Complexes with 9-Aminoacridine: Structures, Luminiscence, Theoretical Calculations, and Antitumor Activity. *Inorg Chem.* 2008; 47(15):6990-7001.
- Safaei R, Howell SB. Copper transporters regulate the cellular pharmacology and sensitivity to Pt drugs. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;53(1):13-23.
- Saha P, Descôteaux C, Brasseur K, Fortin S, Leblanc V, Parent S, Asselin E, Bérubé G. Synthesis, antiproliferative activity and estrogen receptor α affinity of novel estradiol-

- linked platinum(II) complex analogs to carboplatin and oxaliplatin: Potential vector complexes to target estrogen-dependent tissues. *Eur J Med Chem.* 2012;48(0):385-90.
- Silva H, Barra CV, Rocha FV, Frézard F, Lopes MTP, Fontes APS. Novel platinum(II) complexes of long chain aliphatic diamine ligands with oxalato as the leaving group: comparative cytotoxic activity relative to chloride precursors. *J Braz Chem Soc.* 2010;21:1961-7.
- Smyre CL, Saluta G, Kute TE, Kucera GL, Bierbach U. Inhibition of DNA Synthesis by a Platinum–Acridine Hybrid Agent Leads to Potent Cell Kill in Non small Cell Lung Cancer. *ACS Med Chem Lett.* 2011;2(11):870-4.
- Štarha P, Trávníček Z, Popa A, Popa I, Muchová T, Brabec V. How to modify 7-azaindole to form cytotoxic Pt(II) complexes: Highly in vitro anticancer effective cisplatin derivatives involving halogeno-substituted 7-azaindole. *J Inorg Biochem.* 2012;115:57-63.
- Štarha P, Trávníček Z, Popa I. Platinum(II) oxalato complexes with adenine-based carrier ligands showing significant in vitro antitumor activity. *J Inorg Biochem.* 2010;104(6):639-47.
- Stewart DJ. Mechanisms of resistance to cisplatin and carboplatin. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;63(1):12–31.
- Sun Y, Yin R, Gou S, Zhaojian. Antitumor platinum(II) complexes of N-monoalkyl-1R, 2R-diaminocyclohexane derivatives with alkyl groups as hindrance. *J Inorg Biochem.* 2012; 112(0):68-76.
- Szakács G, Paterson JK, Ludwig JA, Booth-Genthe C, Gottesman MM. Targeting multidrug resistance in cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5:219-34.
- Tušek-Božić L, Juribašić M, Scarcia V, Furlani A. Platinum(II) complexes of 8-quinolylmethylphosphonates: Synthesis, characterization and antitumor activity. *Polyhedron.* 2010;29(12):2527-36.
- Varbanov H, Valiahdi SM, Legin AA, Jakupec MA, Roller A, Galanski M, Keppler BK. Synthesis and characterization of novel bis(carboxylato)dichloridobis(ethylamine) platinum(IV) complexes with higher cytotoxicity than cisplatin. *Eur J Med Chem.* 2011;46(11):5456-64.
- Wilson JJ, Lippard SJ. In Vitro Anticancer Activity of cis-Diammineplatinum(II) Complexes with β -Diketonate Leaving Group Ligands. *J Med Chem.* 2012;55(11):5326-36.
- Xing Y, Lou L, Chen X, Ye Q, Xu Y, Xie C, Jiang J, Liu W. Synthesis and cytotoxicity of diam(m)ineplatinum(II) complexes with 2,2-bis(hydroxymethyl)malonate as the leaving group. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012;22(6):2239-41.
- Xu G, Yan Z, Wang N, Liu Z. Synthesis and cytotoxicity of cis-dichloroplatinum (II) complexes of (1S,3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines. *Eur J Med Chem.* 2011;46(1):356-63.
- Yin R, Gou S, Liu X, Lou L. Antitumor activities and interaction with DNA of oxaliplatin-type platinum complexes with linear or branched alkoxyacetates as leaving groups. *J Inorg Biochem.* 2011;105(8):1095-101.
- Yin R, Gou S, Sun Y, Liu X. In vitro biological evaluation of platinum(II) complexes with 1-(methoxysubstitutedbenzyl) azetidino-3,3-dicarboxylato ligands. *Bioorg Med Chem.* 2012; 20(4):1461-7.
- Yu Y, Lou LG, Liu WP, Zhu HJ, Ye QS, Chen XZ, Gao WG, Hou SQ. Synthesis and anticancer activity of lipophilic platinum(II) complexes of 3,5-diisopropylsalicylate. *Eur J Med Chem.* 2008;43(7):1438-43.
- Zerzankova L, Kostrhunova H, Vojtiskova M, Novakova O, Suchankova T, Lin M, Guo Z, Kasparkova J, Brabec V. Mechanistic insights into antitumor effects of new dinuclear Pt(II) complexes containing aromatic linkers. *Biochem Pharmacol.* 2010;80(3):344-51.
- Zhang J, Li Y, Sun J. Synthesis, characterization and cytotoxicity of ammine/ethylamine platinum(II) complexes with carboxylates. *Eur J Med Chem.* 2009;44(6):2758-62.

Recebido em 25 de fevereiro de 2013

Aceito para publicação em 26 de junho de 2013

