

FOTOLIBERAÇÃO DE HNO POR COMPLEXOS POLIPIRIDÍNICOS DE RU(II) - ESTRATÉGIA DE FOTOATIVAÇÃO COM AÇÃO DUAL JAK1/HDAC E SEU POTENCIAL ANTICÂNCER.

Joao Marcos Gama Cruz da Silva, Luiz Gonzaga de Franca Lopes

O Câncer é uma das principais causas de morte no mundo e é originado por mutações genéticas em células, o que, para tumores sólidos, ocasiona o crescimento anormal do tecido afetado. O fármaco Varinostat, um derivado de ácido hidroxâmico, é um dos diferentes quimioterápicos utilizados no tratamento de linfoma cutâneo de células T, via inibição do sítio ativo de enzimas histonas deacetilases (HDAC). Os ácidos hidroxâmicos são conhecidos por inibir enzimas do tipo HDAC, além de gerar espécies derivadas de óxido nítrico (ex. NO e HNO) após oxidação, que são espécies com efeitos antimetastáticos e potencial anticâncer. Estudos recentes indicam baixa eficácia de derivados de ác. hidroxâmicos no tratamento de tumores sólidos invasivos, com a hipótese da ativação da via JAK1-STAT3 para a diminuição da eficácia dos inibidores de HDAC. A terapia fotodinâmica (TFD) é uma estratégia antitumoral não invasiva, uma vez que permite um controle espacial e temporal da ativação de fármacos, aumentando a seletividade e reduzindo efeitos colaterais. Para TFD são utilizados agentes fotossensibilizadores, e alguns complexos polipiridínicos a base de Ru(II), como o TLD-1433, têm sido desenvolvidos e estudados nessa área. Para o composto TLD-1433, estudos indicam que sua propriedade anticâncer está relacionada com sua capacidade de gerar espécies reativas de oxigênio (ROS, ex. 1O_2 e $O_2^{\bullet-}$), após irradiação. Visto isso, a nova proposta do projeto tem como objetivo o desenho de novos complexos polipiridínicos fotossensibilizadores baseados em Ru(II), contendo ligantes ácidos hidroxâmicos modificados. A foto irradiação desses compostos deve produzir ROS, como o 1O_2 , que além da ação anticâncer, pode oxidar a porção hidroxamato para produzir HNO. Além disso, a modificação estrutural do ligante com porção hidroxamato pode conferir, tanto propriedades inibidoras de HDAC quanto atuar na via JAK1-STAT3, possibilitando a utilização do complexo para o tratamento de tumores sólidos invasivos.

Palavras-chave: Ácido Hidroxâmico.. Terapia Fotodinâmica.. Anticâncer.. Tumor sólido invasivo..