

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 10/12/2022.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO (UNESP)

INSTITUTO DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ANALÍTICA, FÍSICO-QUÍMICA E INORGÂNICA

ANDRESA ALVES DE LIMA

**SÍNTESE, AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA E ESTUDO DA
INTERAÇÃO FRENTE AO DNA DE UM COMPOSTO DE PRATA CONTENDO A
TIOSEMICARBAZONA DERIVADA DA ISATINA**

ARARAQUARA

2022

ANDRESA ALVES DE LIMA

**SÍNTESE, AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA E ESTUDO DA
INTERAÇÃO FRENTE AO DNA DE UM COMPOSTO DE PRATA CONTENDO A
TIOSEMICARBAZONA DERIVADA DA ISATINA**

Dissertação apresentada ao Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto

ARARAQUARA

2022

L732s

Lima, Andresa Alves de

Síntese, avaliação da atividade antiproliferativa e estudo da interação frente ao DNA de um composto de prata contendo a tiossemicarbazona derivada da isatina / Andresa Alves de Lima. -- Araraquara, 2022

86 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Química, Araraquara
Orientador: Adelino Vieira de Godoy Netto

1. Câncer. 2. Compostos de prata. 3. Fármacos. 4. Tiossemicarbazonas. 5. DNA. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Química, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO:

"Síntese, avaliação da atividade antiproliferativa e estudo da interação frente ao DNA de um composto de prata contendo a tiossemicarbazona derivada da isatina"

AUTORA: ANDRESA ALVES DE LIMA

ORIENTADOR: ADELINO VIEIRA DE GODOY NETTO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em QUÍMICA, pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. ADELINO VIEIRA DE GODOY NETTO (Participação Virtual)
Departamento de Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara



Dr^a. MARIETE BARBOSA MOREIRA (Participação Virtual)
Departamento de Química / Universidade Estadual de Maringá - UEM - Maringá



Profa. Dra. PAULA ABOUD BARBUGLI (Participação Virtual)
Departamento de Materiais Odontológicos e Prótese / Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP - Araraquara

Araraquara, 10 de junho de 2022

DADOS CURRICULARES

DADOS PESSOAIS

Nome: Andresa Alves de Lima

E-mail: andresa.alves97@gmail.com

Data de nascimento: 01/10/1997

Endereço: Avenida Professor
Francisco Degni, 55. Jd. Quitandinha.
Araraquara – SP, 14800-900.

Nacionalidade: Brasileira

Filiação: Rosemary Serrano

Wilson Alves de Lima

FORMAÇÃO ACADÊMICA

2020 – 2022 Mestrado em Química

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, Araraquara.

Título: Síntese, avaliação da atividade antiproliferativa e estudo da interação frente ao DNA de um composto de prata contendo a tiossemicarbazona derivada da isatina

Orientador: Adelino Vieira de Godoy Netto

Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

2016 – 2020 Graduação em Química

Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, Toledo.

Título: Estruturas Metalo-orgânicas com antibióticos e derivados

Orientador: Élvio Antônio de Campos

Bolsista do(a): Fundação Araucária de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FAADCT/PR)

ATUAÇÃO PROFISSIONAL

Alltec Indústria de Componentes em Materiais Compostos Importação e Exportação LTDA – Alltec Composites

2014 – 2015 Estágio técnico no setor de desenvolvimento

ATIVIDADES ACADÊMICAS RELEVANTES

Avaliação de trabalhos

2021 XXXIII Congresso de Iniciação Científica da Unesp – IQ/Araraquara.

Trabalhos apresentados em congressos

1. REGINATO, D. F.; LIMA, A. A.; OLGUIN, C. F. A.; PINHEIRO, V. L. R.; MAGALHAES, B. S. G.; FRAGA, G. N.; PETRY, J. M.; MEDEIROS, A. R.; CAMPOS, G. A.; JANTSCH, J. C. C.; MARTINS, C. V. B. Potencial Biológico e Triagem Fitoquímica das Plantas ALTERNANTHERA SP, CORDIA SP, CAMPOMANESIA SP E OCIMUM SP. III Congresso Brasileiro de Ciências e Tecnologias Ambientais, 2019, Toledo – PR.
2. LIMA, A. A.; CAMPOS, E. A. Estruturas Metal-orgânicas com Antibióticos e Derivados. 5º Encontro Anual de Iniciação Científica, Tecnológica e Inovação, 2019, Cascavel – PR.
3. LIMA, A. A.; CAMPOS, E. A.; CAMPOS, S. D. Complexo de cobalto (II) com isoniazida: busca por agentes antimicrobianos. XXVI Encontro de Química da Região Sul, 2019, Caxias do Sul – RS.
4. ZIEM, S.; LIMA, A. A.; COSTA, L. H. F. M.; CAMPOS, E. A.; CAMPOS, S. D. Antibióticos como ligantes para a formação de Polímeros de Coordenação: Isoniazida de Zinco Preparação e Caracterização. In: XXIV Encontro de Química da Região Sul, 2017, Florianópolis – SC.

*À minha mãe Rosemary Serrano, que
sem ela nada disso seria possível e aos
meus irmãos.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Adelino, por ter me aceitado no grupo e por toda sua dedicação e paciência, além de estar sempre disposto a ajudar.

À minha mãe Rosemary, exemplo de mulher guerreira, que sempre fez tudo por mim, principalmente para que eu pudesse passar por essa fase da melhor maneira possível.

À minha amiga Jade, por ser uma amiga tão compreensiva e sempre me apoiar e incentivar.

Ao Prof. Dr. Fillipe V. Rocha, pelos ensaios de viabilidade celular.

Aos técnicos de laboratório Rafael pelos espectros de infravermelho e auxílio no laboratório e ao Dr. Nivaldo pelos espectros de RMN.

À minha amiga Ana Beatriz, por ser uma amiga tão companheira e por toda a ajuda e ensinamentos nesses dois anos de mestrado.

Ao grupo de pesquisa Organometálicos, Manuela, Wladimir, Renan Zanetti, Renan Lira, Jécika, Thales e Ana Maria por terem me recebido super bem no grupo, além de toda a ajuda oferecida.

Ao Instituto de Química da UNESP pela infraestrutura oferecida.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Muito obrigada!

RESUMO

O câncer é a segunda doença que mais causa mortes no mundo. O tratamento mais utilizado é a quimioterapia, sendo que os compostos à base de platina representam 50% dos tratamentos. No entanto, esses compostos apresentam algumas limitações devido a toxicidade e resistência celular. Visando o desenvolvimento de novos compostos biologicamente ativos, destaca-se Ag(I), por conta de suas vantagens em relação a outros íons metálicos. Nesse trabalho, foi sintetizado um complexo de Ag(I) contendo isatina-3-etil-tiossemicarbazona (ITSC-Et) e 1,10-fenantrolina (phen). Esse composto foi caracterizado pelas técnicas de espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , condutividade molar, análise elementar e espectrometria de massas com ionização por electrospray (ESI-MS). A atividade antiproliferativa *in vitro* do complexo foi avaliada frente as linhagens celulares tumorais A2780 cis (ovário resistente a cisplatina), A549 (pulmão), MCF-7 (mama) e não tumoral MRC-5 (fibroblasto de pulmão). O complexo apresentou atividade citotóxica elevada ($\text{IC}_{50} = 1,69 - 8,58 \mu\text{M}$) em relação ao fármaco de controle cisplatina ($\text{IC}_{50} \text{ cisplatina} = 8,63 - 21,61 \mu\text{M}$) por meio do método colorimétrico MTT. A interação do complexo de Ag(I) com *ct*-DNA foi avaliada pelas técnicas de titulação espectrofotométrica e dicroísmo circular, que sugeriram que o mesmo interage fracamente com o DNA ($K_b = 7,52 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$) por meio do sulco menor ou por interações eletrostáticas. Além disso, foram realizados ensaios de ligação competitiva com Hoechst 33258 e laranja de tiazol, que exibiram uma supressão da fluorescência de 80% e 39%, respectivamente. Portanto, esses resultados sugerem que o complexo de Ag(I) interage com o DNA por meio do sulco menor, porém essa interação é mais fraca em comparação com a sonda Hoechst 33258.

Palavras-chave: câncer; compostos de prata; fármacos; tiossemicarbazonas; DNA.

ABSTRACT

Cancer is the second leading cause of death in the world. The most used treatment is chemotherapy, with platinum-based compounds representing 50% of treatments. However, these compounds have some limitations due to their toxicity and cell resistance. Aiming at the development of new biologically active compounds, Ag(I) stands out, due to its advantages in relation to other metallic ions. In this work, an Ag(I) complex containing isatin-3-ethyl-thiosemicarbazone (ITSC-Et) and 1,10-phenanthroline (phen) was synthesized. This compound was characterized by infrared spectroscopic (IR), ^1H and ^{13}C NMR, molar conductivity, elemental analysis, and electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS). The *in vitro* antiproliferative activity of the complex was evaluated against tumor cell lines A2780 cis (cisplatin-resistant ovarian), A549 (lung), MCF-7 (breast) and non-tumoral MRC-5 (lung fibroblast). The complex showed higher cytotoxic activity ($\text{IC}_{50} = 1.69$ to $8.58 \mu\text{M}$) than the control drug cisplatin ($\text{IC}_{50 \text{ cisplatin}} = 8.63 - 21.61 \mu\text{M}$) by the MTT colorimetric method. The interaction of the Ag(I) complex with ct-DNA was evaluated by spectroscopic titration and circular dichroism techniques, which suggested that it interacts weakly with DNA ($K_b = 7.52 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$) through minor groove or by electrostatic forces. In addition, competitive binding assays were performed with Hoechst 33258 and thiazole orange (TO), which exhibited 80% and 39% fluorescence suppression, respectively. Therefore, these results suggests that the Ag(I) complex interacts weakly with ct-DNA through minor groove, but this interaction is weaker than Hoechst 33258 probe.

Keywords: cancer; silver compounds; drugs; thiosemicarbazones; DNA.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estimativa do número de mortes por câncer no mundo em 2020	18
Figura 2: Etapas da Carcinogênese	19
Figura 3: Esquema simplificado da metástase	20
Figura 4: Mecanismo de ação da cisplatina	22
Figura 5: Principais compostos baseados em platina	23
Figura 6: Geometrias mais comuns para complexos de Ag(I)	24
Figura 7: Representação do mecanismo de ação dos íons Ag ⁺	25
Figura 8: Etapas da reação de hidrólise de ligantes quelantes	27
Figura 9: Constantes de estabilidade global para reações de formação complexos de Ni(II) com ligantes monodentado e bidentado (en = etilenodiamina)	27
Figura 10: Estrutura da 1,10-fenantrolina com número dos substituintes	28
Figura 11: Complexos [Ag(R)(PTA)(NO ₃)] sintetizados por Jaros et al	29
Figura 12: Complexos de Ag(I) sintetizados por Duric et al	30
Figura 13: Estrutura da tiossemicarbazona	30
Figura 14: Formas tautoméricas das tiossemicarbazonas	31
Figura 15: (a) Estrutura de tiossemicarbazonas derivada da isatina; (b) Estrutura do Sunitinib	32
Figura 16: Complexos de Ag(I) com antraldeído tiossemicarbazona e trifenilfosfina sintetizado por Khan et al	33
Figura 17: Complexos de Ag(I) com tiossemicarbazona e difenil(p-toluil)fosfina sintetizados por Abdul Halim et al	34
Figura 18: Mecanismo de reação da isatina-3-etil-tiossemicarbazona	41
Figura 19: Modos de coordenação da isatina-3-tiossemicarbazona	42
Figura 20: Espectro de absorção na região do infravermelho dos compostos ITSC-Et, [Ag(ITSC-Et)(phen)]NO ₃ e phen	44
Figura 21: Espectro de massas do complexo [Ag(ITSC-Et)(phen)]NO ₃	46
Figura 22: Espectro de massas do íon molecular [Ag(ITSC)(phen)] ⁺ obtido experimentalmente	47
Figura 23: Espectro de massas do íon molecular [Ag(ITSC)(phen)] ⁺ teórico	47
Figura 24: Espectro de RMN de ¹ H do ligante isatina-3-etil-tiossemicarbazona em DMSO-d ₆	48

Figura 25: Esquema de numeração para atribuição dos sinais do espectro de RMN de ^1H	49
Figura 26: Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Ag}(\text{ITSC-Et})(\text{phen})]\text{NO}_3$ em DMSO-d_6	49
Figura 27: Espectro de $^{13}\text{C-DEPTQ}$ do complexo $[\text{Ag}(\text{ITSC-Et})(\text{phen})]\text{NO}_3$ em DMSO-d_6	52
Figura 28: Estruturas de ressonância da tiossemicarbazona	53
Figura 29: Espectro de absorção na região do UV-Vis do ligante ITSC-Et livre.....	55
Figura 30: Espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo de Ag(I) com variação de concentração (1×10^{-5} a 5×10^{-5} M).....	56
Figura 31: Estabilidade do complexo de Ag(I) em solução de (a) DMSO e (b) 80% DMSO e 20% solução tampão tris HCl	57
Figura 32: Reação de redução do MTT a formazan.....	58
Figura 33: Comparação entre os complexos (a) $[\text{Ag}(\text{cTSC})(\text{phen})]\text{NO}_3$ sintetizado por Lazzarini (2022) e (b) $[\text{Ag}(\text{phen})(\text{ITSC-Et})\text{NO}_3$	60
Figura 34: Representação dos tipos de interação dos complexos metálicos com o DNA.....	62
Figura 35: Modo de interação por intercalação de pequenas moléculas com o DNA	64
Figura 37: Espectro de absorção UV-Vis do complexo $[\text{Ag}(\text{ITSC-Et})(\text{phen})]\text{NO}_3$ na ausência e presença de ct-DNA (0 – 60 μM)	66
Figura 38: Espectro CD do ct-DNA na presença de crescentes quantidades do complexo de Ag(I) em tampão tris HCl (pH 7,4). $[\text{ct-DNA}] = 50 \mu\text{M}$; $r = [\text{complexo}] / [\text{DNA}]$	67
Figura 39: (a) Estrutura química do Hoechst 33258 (b) Representação da ligação do Hoechst 33258 com o sulco menor do DNA dodecâmero $\text{d}(\text{CGCGAATTCGCG})_2$...	68
Figura 40: Espectro de emissão do aduto Hoechst 33258-DNA na presença de crescentes quantidades do complexo de Ag(I) (0 – 60 μM) em tampão tris HCl. $[\text{ct-DNA}] = 60 \mu\text{M}$, $[\text{Hoechst}] = 6 \mu\text{M}$	69
Figura 41: Representação da intercalação do TO entre os pares de base do dsDNA.	70
Figura 42: Espectro de emissão do aduto TO-DNA na presença de crescentes quantidades do complexo de Ag(I) (0 – 60 μM) em tampão tris HCl. $[\text{ct-DNA}] = 60 \mu\text{M}$, $[\text{TO}] = 6 \mu\text{M}$	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados da análise elementar para C, H e N do complexo [Ag(ITSC-Et)(phen)]NO ₃	43
Tabela 2. Frequências de infravermelho para o ligante ITSC-Et, o complexo [Ag(ITSC-Et)(phen)]NO ₃ e 1,10-fenantrolina (phen).....	45
Tabela 3: Deslocamentos químicos de RMN de ¹ H do ligante ITSC-Et, complexo [Ag(ITSC-Et)(phen)]NO ₃ e da 1,10-fenantrolina. Deslocamento químico, multiplicidade, integral e constante de acoplamento J/Hz.....	51
Tabela 4. Deslocamentos químicos de RMN de ¹³ C-DEPTQ do ligante ITSC-Et e do complexo [Ag(ITSC-Et)(phen)]NO ₃	54
Tabela 5. Atividade antiproliferativa in vitro dos compostos frente às células tumorais A2780 cis, A549, MCF-7 e não tumoral MRC-5, expressos em valores de IC ₅₀ (μM)	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A2780cis: linhagem celular de câncer de ovário resistente à cisplatina

A549: linhagem celular de câncer de pulmão

Ag(I): prata(I)

AgCl: cloreto de prata

AgNO₃: nitrato de prata

BRL-3^a: linhagem celular de fibroblasto de fígado

CD: dicroísmo celular

COSY: *Correlation Spectroscopy*

ct-DNA: ácido desoxirribonucleico do timo de bezerro (*calf thymus*)

DEPTQ: *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer Including the Detection of Quaternary Nuclei*

DMSO: dimetilsulfóxido

DMSO-d₆: dimetilsulfóxido deuterado

DU-145: linhagem celular de câncer de próstata

ESI-MS: espectrometria de massas com ionização por electrospray

Hepa1-6: linhagem celular de fígado murino

HeLa: linhagem celular de câncer de colo de útero

HMBC: *Heteronuclear Multiple bond correlation*

HSQC: *Heteronuclear single-quantum correlation*

HSA: albumina

HT-29: linhagem celular de câncer colorretal

IC₅₀: concentração mínima inibitória de 50% da viabilidade celular

IS: índice de seletividade

IV: infravermelho

KBr: brometo de potássio

m/z: relação massa-carga

MCF-7: linhagem celular de câncer de mama

MDA-MB-231: linhagem celular de câncer de mama triplo negativo

MIA PaCa: linhagem celular de câncer de pâncreas

MRC-5: linhagem celular não tumoral de fibroblasto de pulmão

MTT: brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)2,5-difeniltetrazólio

NaCl: cloreto de sódio

NO₃: nitrato

PA-1: linhagem celular de câncer de ovário

Phen: 1,10-fenantrolina

PNT-2: linhagem celular sadia de próstata

PPh₃: trifenilfosfina

RMN ¹H: ressonância magnética de núcleo de hidrogênio

RMN: ácido ribonucleico

ROS: espécies reativas de oxigênio (*Reactive Oxygen Species*)

RR: ribonucleico redutase

TO: laranja de tiazol

Top: topoisomerase

TSC: tiossemicarbazona

UV-Vis: ultravioleta-visível

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	Câncer.....	18
1.2	Metalofármacos à base de platina(II).....	20
1.3	Busca por novos metalo-fármacos	23
1.3.1	Potencialidades Medicinais dos complexos de Ag(I)	23
1.3.2	Mecanismo de ação dos íons Ag(I)	25
1.4	Planejamento de complexos de Ag(I) para fins biológicos.....	26
1.5	1,10-fenantrolina	28
1.6	Tiossemicarbazonas.....	30
2	HIPÓTESE.....	34
3	OBJETIVOS	35
3.1	Objetivo Geral	35
3.2	Objetivos Específicos.....	35
4	METODOLOGIA.....	36
4.1	Instrumentação	36
4.2	Síntese e Caracterização.....	36
4.2.1	Síntese do ligante isatina-3-etil-tiossemicarbazona (ITSC-Et).....	36
4.2.2	Síntese do complexo [Ag(ITSC-Et)(phen)]NO ₃	37
4.3	Estudos do comportamento do complexo	38
4.4	Ensaio biológicos	38
4.4.1	Avaliação da atividade antiproliferativa.....	38
4.4.2	Ensaio de Interação com DNA	39
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	40
5.1	Química.....	40

5.2 Caracterização	43
5.2.1 Análise Elementar e Condutividade Molar.....	43
5.2.2 Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho	43
5.2.3 Espectrometria de Massas.....	46
5.2.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN ¹H e ¹³C)..	47
5.2.5 UV-Vis	54
5.2.6 Estudos de Estabilidade em Solução.....	56
5.3 Ensaios Biológicos	58
5.3.1 Avaliação da atividade antiproliferativa.....	58
5.3.2 Ensaios de Interação com DNA	61
6 CONCLUSÃO.....	71
REFERÊNCIAS.....	73

1 INTRODUÇÃO

1.1 Câncer

Câncer é um termo genérico utilizado para descrever um conjunto de doenças caracterizado pelo crescimento descontrolado das células, que podem invadir tecidos adjacentes ou se espalhar para outros órgãos do corpo (metástase). É considerado uma das principais causas de morte em todo o mundo e estima-se que em 2020 foi responsável por cerca de 10 milhões de mortes (Figura 1). Os tipos mais prevalentes de câncer são: mama, pulmão, colorretal e próstata, sendo o câncer de pulmão um dos mais prevalentes, sobretudo no sexo masculino com cerca de 1,43 milhões de casos e responsável por 1,18 milhões de mortes. No sexo feminino, o câncer de mama é o mais prevalente com cerca de 2,26 milhões de casos e 684 mil mortes (WHO). A pandemia de COVID-19 impactou diretamente o diagnóstico e tratamento do câncer devido às restrições de acesso aos ambientes e receio dos pacientes em contrair o vírus, resultando em um aumento da doença em estágio avançado e, conseqüentemente, o aumento da mortalidade. Mesmo os dados numéricos estão subestimados em função da pandemia (SIEGEL *et al.*, 2022).

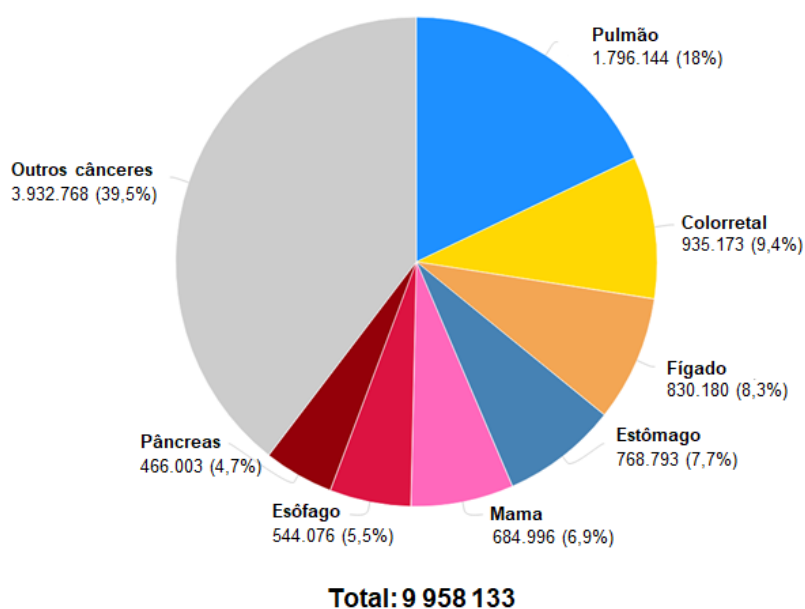


Figura 1: Estimativa do número de mortes por câncer no mundo em 2020. **Fonte:** Adaptado de <http://gco.iarc.fr/>.

No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se que ocorrerão 625 mil novos casos ao ano no período de 2020-2022, sendo o câncer de pele não melanoma o mais incidente com cerca de 177 mil casos, seguido pelos cânceres de mama e próstata (em torno de 66 mil cada), colorretal (em torno de 41 mil), pulmão (em torno de 30 mil) e estômago (em torno de 21 mil) (INCA, 2020).

O câncer pode surgir a partir da transformação de células normais em células tumorais, por meio de um processo de várias etapas. Podem ser resultados de mutações genéticas hereditárias, agentes carcinogênicos ou fatores externos. Os principais fatores de risco dessa doença são padrões alimentares, tabagismo e sedentarismo. Além de exposição à radiação e infecções (INCA, 2020).

Assim, o processo de formação de um tumor é denominado carcinogênese, que pode ser dividida em três etapas: iniciação, promoção e progressão. Na etapa de iniciação, a célula com fenótipo normal sofre alterações genéticas dando origem a mutações. Posteriormente, estas mutações podem perpetuar, alterando o fenótipo celular, resultando em transformações malignas. E por fim, na etapa de progressão, as células malignas se multiplicam e acumulam-se nos tecidos, originando o tumor, Figura 2 (KLAUNIG *et al.*, 2011).



Figura 2: Etapas da Carcinogênese. **Fonte:** Autor. Criado com biorender.com

Devido à rápida proliferação celular, os tumores necessitam de um alto suprimento metabólico para o seu desenvolvimento. Para isso, desencadeiam uma série de etapas, que estimulam a angiogênese, um processo de formação de vasos sanguíneos responsável por suprimir a demanda de nutrientes e oxigênio para a progressão do tumor. Assim, as células tumorais podem ainda sofrer alterações genótípicas e fenotípicas, que resultam em disseminação para órgãos distantes do

foco primário. Este processo é conhecido como metástase (Figura 3), sendo este responsável por 90% das mortes relacionadas ao câncer (FARES *et al.*, 2020; NIH, 2018).

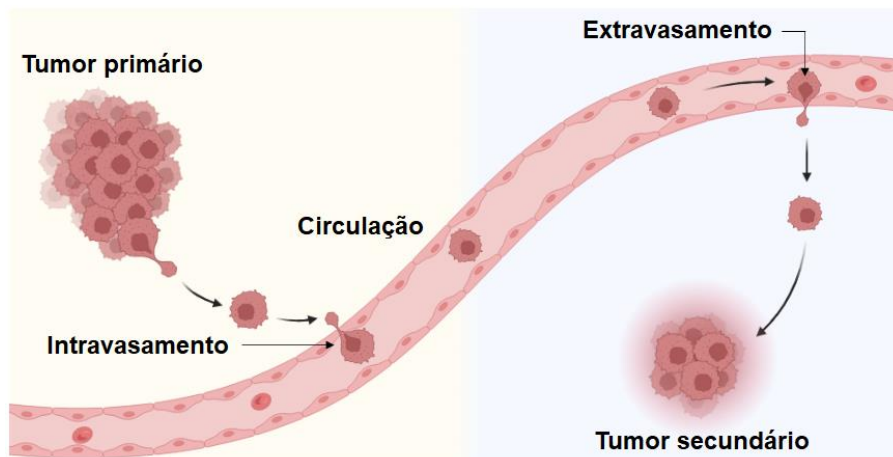


Figura 3: Esquema simplificado da metástase. **Fonte:** Autor. Criado com biorender.com

O tratamento do câncer visa conter o crescimento e a propagação da doença, mas a escolha do mesmo depende do estágio e das características do tumor, além do estado de saúde do paciente. Assim, o tratamento pode ser local (cirurgia e radioterapia) e/ou sistêmico (quimioterapia, hormonioterapia e imunoterapia), sendo a quimioterapia o mais empregado, seja de modo isolado ou em combinação com outros métodos (INCA, 2022; ONCOLOGIA, 2018). Particularmente, os agentes antitumorais à base de platina, como a cisplatina, carboplatina e oxaliplatina, vem desempenhando um papel muito importante na guerra contra o câncer.

1.2 Metalofármacos à base de platina(II)

A busca por complexos de platina contra câncer iniciou-se na década de 60, após Barnett Rosenberg, da Universidade Estadual de Michigan, descobrir acidentalmente as propriedades citotóxicas da cisplatina. Neste trabalho, investigou-se o efeito do campo elétrico no crescimento de bactérias *Escherichia coli*, logo, a cultura bacteriana foi submetida à ação de uma corrente elétrica por eletrodos de platina em uma solução de cloreto de amônio e observou-se que a divisão celular foi inibida. Inicialmente, foi suposto que o campo elétrico estava relacionado ao controle da divisão celular, mas após um tempo, descobriu-se que na verdade era causado

pelo composto de platina $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ formado no meio (ROSENBERG et al., 1969). Assim, em 1978, a cisplatina foi aprovada pelo FDA (*US Food and Drug Administration*) para uso clínico nos Estados Unidos como terapia para os tumores de testículo e ovário. Em particular, no tratamento contra câncer testicular, os compostos à base de platina(II) resultam em taxas de remissão próximas a 90%, sobretudo quando usados em combinação com outros medicamentos quimioterápicos, o que diminuiu em dois terços a taxa de mortalidade por câncer de testículo no EUA (NIH, 2014). Atualmente, em média 50% dos pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia, utilizam agentes antineoplásicos à base de platina (SCATTOLIN *et al.*, 2021).

O mecanismo de ação da cisplatina baseia-se na interação e formação de adutos com o DNA. Assim, no meio extracelular a cisplatina mantém-se íntegra na forma neutra *cis*- $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$, devido à altas concentrações de íons cloretos presentes no meio extracelular (100 mM). No entanto, no meio intracelular cuja concentração de íons cloreto é de aproximadamente 4 a 12 mM, os ligantes clorido são deslocados por moléculas de água, levando a formação das espécies ativas *cis*- $[\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})]^+$ e *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$. Consequentemente, os complexos formados são catiônicos e apresentam forte interação com biomoléculas carregadas negativamente. Portanto, os adutos formados entre os complexos catiônicos e as bases nitrogenadas (por meio de ligações cruzadas intrafitas) promovem torções na estrutura secundária do DNA induzindo à apoptose, Figura 4 (DILRUBA; KALAYDA, 2016; BROWNING *et al.*, 2017).

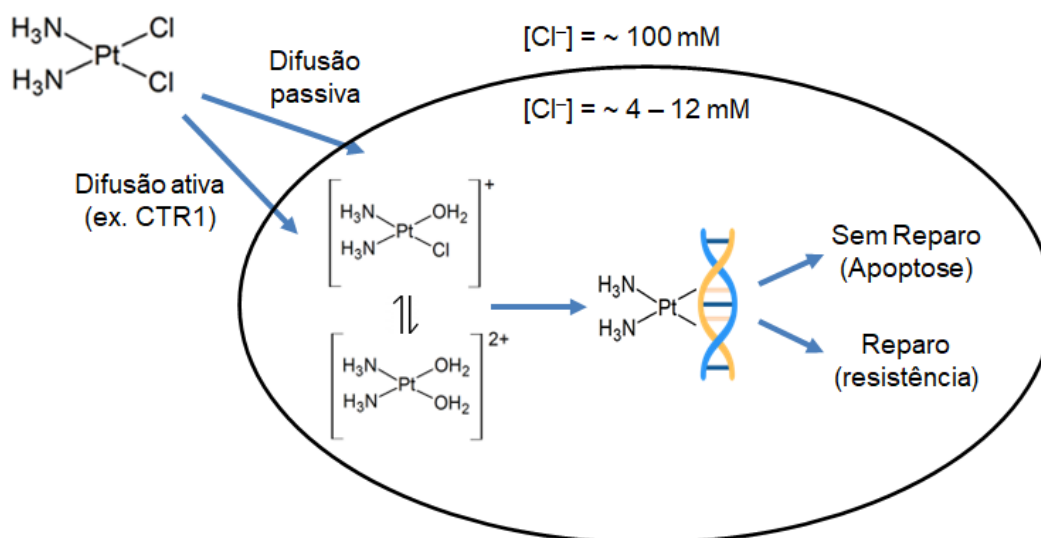


Figura 4: Mecanismo de ação da cisplatina. **Fonte:** Adaptado de BROWNING *et al.*, 2017.

No entanto, a administração da cisplatina pode resultar em efeitos adversos como neurotoxicidade (toxicidade neurológica), nefrotoxicidade (toxicidade renal), ototoxicidade (toxicidade auditiva), náuseas e vômitos, que na maioria dos casos, são causados pela baixa seletividade da cisplatina. Vale ressaltar, que essa toxicidade está diretamente relacionada ao nível de reatividade do composto de platina, logo, quanto mais lábil seu grupo de saída, mais reativo o complexo será e, conseqüentemente, resultará em mais efeitos colaterais (OUN *et al.*, 2018). Além disso, as células tumorais podem apresentar resistência intrínseca ou adquirida à cisplatina, diminuindo a eficácia do tratamento. Os mecanismos de resistência relacionados podem ocorrer por reparo do DNA ou pela ligação com grupos sulfidrilas, como por exemplo glutatona ou cisteína, que estão presentes nos aminoácidos ou peptídeos. Assim, os adutos formados vão auxiliar na expulsão do fármaco da célula (DILRUBA *et al.*, 2016).

Motivados pela busca de melhoria da eficácia e toxicidade dos medicamentos à base de platina(II), vários complexos análogos foram desenvolvidos, porém apenas alguns obtiveram aprovação para uso clínico (Figura 5). Logo, a carboplatina e oxaliplatina são aprovadas mundialmente, enquanto a nedaplatina, heptaplatina e lobaplatina são aprovados para uso regional em alguns países da Ásia (KHOURY *et al.*, 2020)

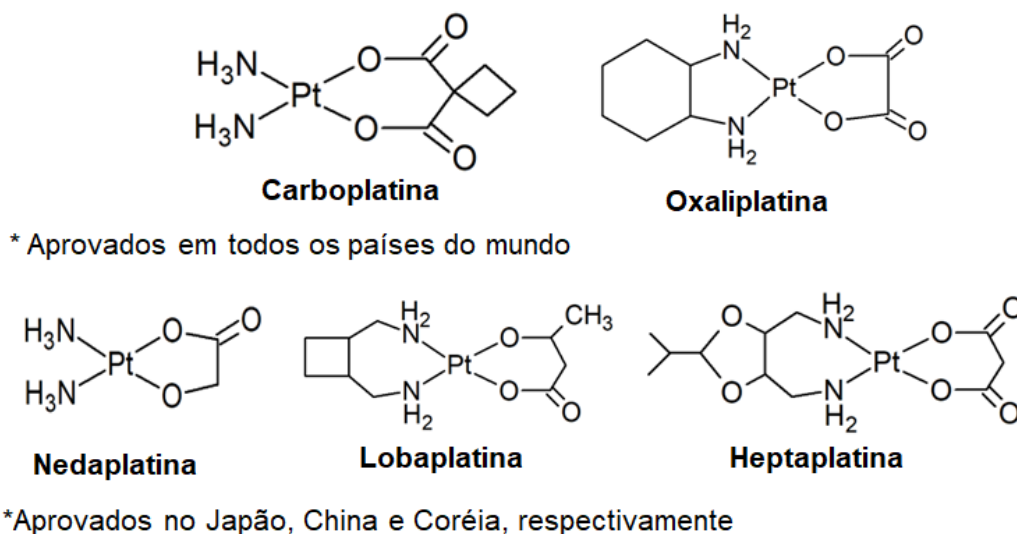


Figura 5: Principais compostos baseados em platina. **Fonte:** Autor.

1.3 Busca por novos metalo-fármacos

Dado os sucessos e as limitações dos complexos à base de platina, diversos íons metálicos também têm sido investigados como alternativa para o tratamento do câncer, pois oferecem uma ampla variedade de estruturas com mecanismos de ação diferentes, com menores taxas de toxicidade e resistência dos compostos à base de platina. As propriedades únicas de cada metal combinado com ligantes orgânicos podem gerar propriedades fotoquímicas e fotofísicas, cinética de troca de ligantes, estado de oxidação variáveis e capacidade de formar interações específicas com biomoléculas, as quais são propriedades impossíveis de serem replicadas por compostos puramente orgânicos (MANZANO *et al.*, 2022). Dentre os complexos metálicos que estão sendo estudados para este propósito, destaca-se os de prata(I).

1.3.1 Potencialidades Medicinais dos complexos de Ag(I)

Há séculos, a prata e seus compostos são conhecidos por suas propriedades biológicas, principalmente antibacteriana. No século passado, os sais de prata eram usados para purificação de água potável e para prevenção de infecção oculares em recém-nascidos. Vale destacar também, o uso de proteínatos de prata no tratamento contra gonorreia, como por exemplo, o Protargol (combinação de prata com 8% de albumina), que era muito utilizado antes do aparecimento dos antibióticos. Outro exemplo de proteínato de prata usado no tratamento dessa enfermidade é o Arginol,

que foi introduzido em 1902 e tem sido utilizado até os dias de hoje. Como também, já foi usado para tratar infecções em órgãos revestidos por membranas mucosas ou para evitar cegueira causada pela gonorreia e outras condições oftalmológicas em recém-nascidos (MÉDICI *et al.*, 2016; 2019).

Apesar da eficácia desses tratamentos, com o surgimento da penicilina e outros antibióticos, o uso da prata como agente antibacteriano diminuiu significativamente. No entanto, o amplo uso desses medicamentos acarretou o surgimento de diversas cepas resistentes, que levou a novos estudos de compostos antibacterianos baseados em prata. Logo em seguida, veio o desenvolvimento da sulfadiazina de prata, que desde 1968 tem sido utilizada no tratamento de queimaduras e infecções até os dias atuais (JOHNSON *et al.*, 2017). Embora o mecanismo de ação da sulfadiazina de prata não ser totalmente esclarecido, sugere-se que o mesmo se liga a membrana celular, causando danos à célula e assim produzindo sua ação bactericida (FOX; MODAK, 1974).

A prata pode apresentar estados de oxidação 2+ e 3+, porém estes são pouco estáveis, logo, as formas mais comuns são 0 e 1+. A prata(I) tem configuração eletrônica d^{10} , sendo assim, possui uma esfera de coordenação flexível, podendo adotar diferentes geometrias principalmente linear, trigonal planar e tetraédrica (Figura 6). A formação da geometria linear, por exemplo, pode ser explicada pela formação de dois orbitais híbridos $5s$ e $4d_{z^2}$. Como a densidade eletrônica dos lóbulos d_{z^2} é deslocada para outro orbital, isso reduz a densidade eletrônica ao longo do eixo z , que pode ser ocupado pelos pares isolados de dois ligantes (DI BERNARDO *et al.*, 2007).

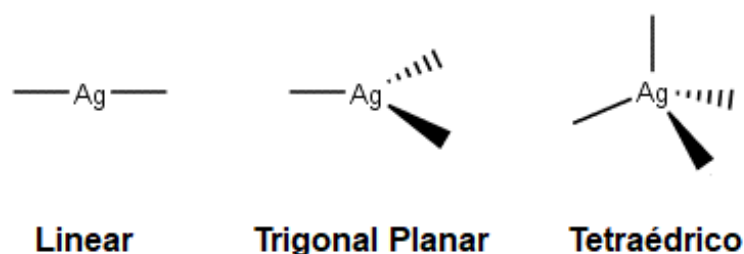


Figura 6: Geometrias mais comuns para complexos de Ag(I). **Fonte:** Autor.

Segundo a teoria ácido-base de Pearson, a prata é considerada um ácido macio, logo, tem preferência em formar ligações com bases macias como enxofre, nitrogênio e fósforo. No entanto, a prata forma complexos lábeis devido a energia de estabilização do campo cristalino (EECC) ser igual a 0 (GSCHWIND, F.; FROMM, K.

M., 2012). Assim, a coordenação com ligantes quelantes é uma alternativa interessante para melhorar a estabilidade dos complexos de prata.

1.3.2 Mecanismo de ação dos íons Ag^{I}

Apesar do mecanismo de ação dos compostos de prata não serem completamente elucidados, estudos mostram que a espécie biologicamente ativa é a forma catiônica $\text{Ag}^{\text{+}}$, que é liberada no organismo por meio de sais de prata, complexos ou nanopartículas. Portanto, o mecanismo de ação dos íons prata é baseado em danos causados pelo $\text{Ag}^{\text{+}}$ às células bacterianas e tumorais, como ilustrado na Figura 7 (MÉDICI *et al.*, 2016; 2019).

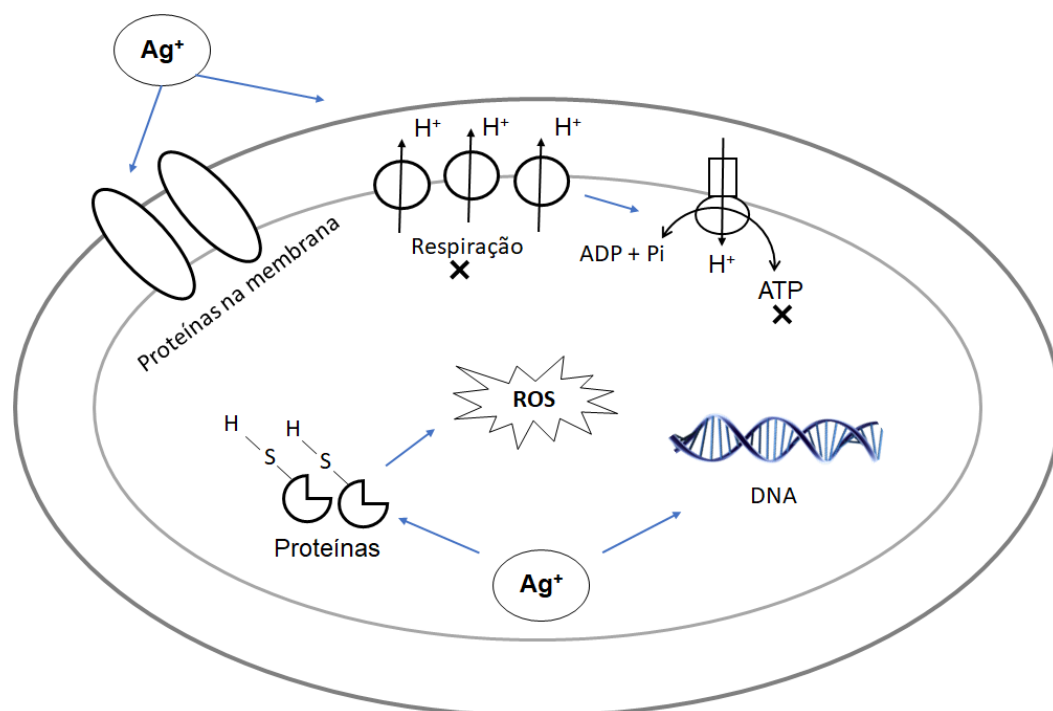


Figura 7: Representação do mecanismo de ação dos íons $\text{Ag}^{\text{+}}$. **Fonte:** Adaptado de MIJNENDONCKX *et al.*, 2013.

Assim, a prata pode atuar na superfície dos microrganismos e interagir com grupos sulfidrilas presentes. Logo, ocorre uma substituição dos átomos de H, causando um bloqueio na respiração e transferência de elétrons e, conseqüentemente, levando à morte celular. Da mesma forma, pode ocorrer um vazamento de prótons através da membrana. A ruptura da membrana celular resulta na entrada dos íons $\text{Ag}^{\text{+}}$ no citoplasma, causando diversos efeitos adicionais. Os íons

Ag^+ também são capazes de ligar-se aos ácidos nucleicos (ao invés do fosfato), assim interrompendo os processos de replicação celular. Também pode interagir fortemente com peptídeos e proteínas, formando complexos principalmente com os grupos tiol e fosfato, que alteram a estrutura da proteína ou enzima inativando suas funções enzimáticas e a desnaturação da proteína. Em um desses processos, pode gerar espécies reativas de oxigênio (ROS) que leva a apoptose. Além disso, recentemente, foi relatado na literatura um mecanismo denominado “efeito zumbi”. Nesse caso, os íons Ag^+ vão causar a morte de uma bactéria (por algum mecanismo relatado anteriormente) e essa bactéria vai se comportar como um reservatório de íons, que quando em contato com bactérias vivas, transfere esses íons e sua ação tóxica (MIJNENDONCKX *et al.*, 2013; MÉDICI *et al.*, 2016; 2019).

Portanto, a ação citotóxica da prata é baseada em mecanismos de ação diferente daqueles relatados para compostos à base de platina, em termos de interação com o DNA, perturbação da membrana mitocondrial, inibição de múltiplos alvos e indução de apoptose. Evidenciando a importância desse metal no planejamento de novos metalo-fármacos (MÉDICI *et al.*, 2016).

1.4 Planejamento de complexos de Ag(I) para fins biológicos

Sabendo-se que a espécie ativa dos compostos de prata é o íon Ag^+ , é necessário controlar sua taxa de liberação no meio biológico, levando em consideração a presença de íons cloreto e glutatona no meio, além da estabilidade em meio aquoso, lipofilicidade e capacidade redox. Portanto, a escolha do ligante é muito importante, pois essas propriedades podem ser moduladas, por meio das características estéricas e eletrônicas do mesmo, que podem conferir o efeito quelato termodinâmico e o efeito quelato cinético (MÉDICI *et al.*, 2016; 2019).

Quando os íons metálicos são introduzidos no meio biológico, tendem a sofrer reações de troca de ligante antes mesmo de atingir seu alvo terapêutico. Assim, para diminuir a velocidade de substituição, o uso de ligantes quelantes é uma estratégia muito empregada, que visa tornar a troca de ligantes mais lenta dos complexos e reduzir a chance do complexo se dissociar completamente antes de atingir o alvo. Isso ocorre, pois, a reação de substituição de ligantes quelatos é mais lenta em relação a ligantes monodentados, já que para a dissociação completa do ligante quelante é

necessário a dissociação do primeiro átomo seguido pela reorganização do mesmo para se afastar do íon metálico. Contudo, a reação inversa ocorre rapidamente, devido a aproximação do átomo ao metal, Figura 8. (MIESLER *et al.*, 2014).

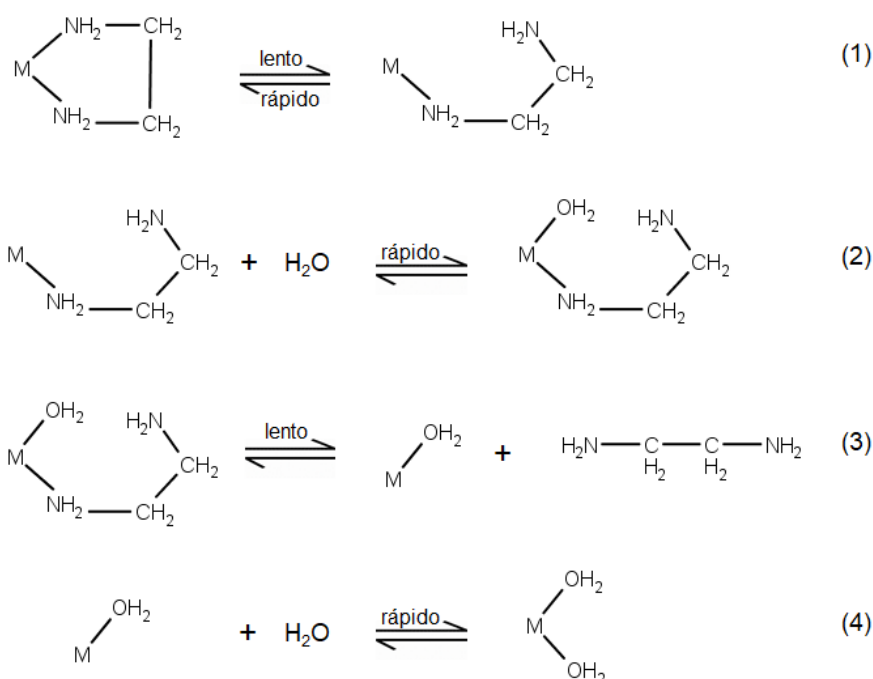


Figura 8: Etapas da reação de hidrólise de ligantes quelantes. **Fonte:** Adaptado de MIESLER *et al.*, 2014.

Além disso, esses ligantes também conferem maior estabilidade termodinâmica, devido ao aumento da entropia do sistema. Sendo assim, quanto maior a constante de equilíbrio de uma reação, mais termodinamicamente estável será o produto, como por exemplo na Figura 9, onde a constante de estabilidade global da reação é 10^{10} vezes maior em relação ao ligante monodentado (RODGERS, 2018)

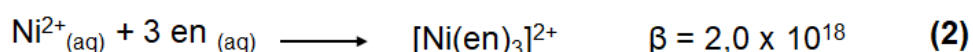
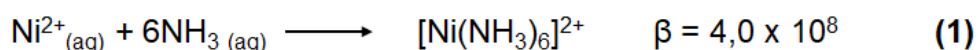


Figura 9: Constantes de estabilidade global para reações de formação complexos de Ni(II) com ligantes monodentado e bidentado (en = etilenodiamina). **Fonte:** Adaptado de Rodgers, 2018.

Portanto, uma estratégia interessante é escolher ligantes que, além de ajudar na estabilização do complexo, já tenham alguma atividade biológica. Para complexos de prata, é importante a escolha de ligantes com grupos doadores macios como N, S e P, pois estes formam ligações mais fortes e mais termodinamicamente estáveis com esse centro metálico. Outro fator a ser considerado é a capacidade do complexo de atravessar a membrana celular, a qual depende de dois fatores: lipofilicidade e hidrofiliicidade. Logo, a escolha de ligantes lipofílicos, podem auxiliar para que o composto possa atravessar a membrana celular e atingir o alvo biológico.

1.5 1,10-fenantrolina

A 1,10-fenantrolina pertence à família das α - α' -diiminas e é um ligante heteroaromático, planar, rígido e hidrofóbico, que exerce excelente atividade antimicrobiana *in vitro* contra diversos patógenos bacterianos e fúngicos. Sua atividade antimicrobiana está associada às suas propriedades como quelante e sua capacidade de sequestrar íons metálicos em sistemas biológicos. Além disso, essa atividade pode ser modulada por meio de modificações estruturais, como por exemplo: estendendo sua espinha dorsal na posição 5,6 (posições demonstradas na Figura 10) ou pela substituição dos prótons aromáticos por substituintes adequados (BENCINI; LIPPOLIS, 2010; VIGANON *et al.*, 2017).

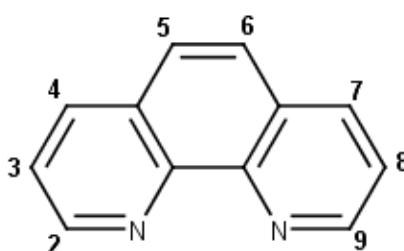


Figura 10: Estrutura da 1,10-fenantrolina com número dos substituintes. **Fonte:** Autor.

Em virtude das características estruturais da 1,10-fenantrolina, a mesma apresenta capacidade de interação com o DNA e RNA, por meio da intercalação ou ligação nos sulcos, pois sua estrutura planar favorece a inserção da região aromática entre os pares de bases do DNA (BENCINI; LIPPOLIS, 2010). Ademais, também é capaz de formar complexos com uma variedade de metais e esses complexos têm-se

mostrado potenciais agentes anticancerígenos, antivirais e antimicrobianos (VIGANON *et al.*, 2017).

Nesse contexto, no trabalho de Jaros *et al.* (2019) foi descrito a síntese e estudo da atividade antitumoral *in vitro* de complexos de fórmula geral $[Ag(R)(PTA)(NO_3)]$, onde PTA = 1,3,5-triaza-7-fosfadamantano; R = 2,2';6',2"-terpiridina e 1,10-fenantrolina-5,6-diona frente às células tumorais A549 (pulmão), MCF7 (mama) e HeLa (colo de útero). Os compostos (Figura 11), mostraram-se mais ativos que os ligantes livres frente à todas as células testadas. A atividade antiproliferativa foi de 10 a 40 vezes maior que a cisplatina, sendo o complexo $[Ag(diona)(PTA=S)(NO_3)]$ o mais ativo, com IC_{50} variando de $0,82 \pm 0,10$ a $3,29 \pm 0,42 \mu M$.

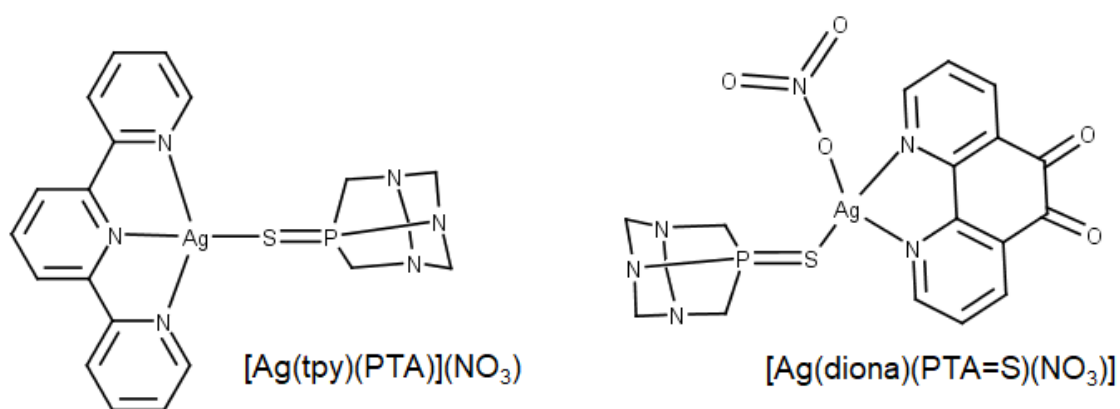


Figura 11: Complexos $[Ag(R)(PTA)(NO_3)]$ sintetizados por Jaros *et al.* **Fonte:** Autor.

Duric *et al.* (2020), sintetizaram dois complexos diferentes de fórmula $[Ag(1,10\text{-phen})_2]CF_3COO \cdot H_2O$ e $[Ag(CF_3COO)(5,6\text{-epoxy-}1,10\text{-phen})]_2$, onde 1,10-phen = 1,10-fenantrolina; 5,6-epoxi-1,10-phen = 5,6-epoxi-5,6-dihidro-1,10-fenantrolina (Figura 12). A atividade citotóxica desses complexos foi testada frente às linhagens tumorais A549 (pulmão), MDA-MB 231 (mama) e MIA PaCa-2 (pâncreas) e não tumoral MRC-5 (pulmão), no qual o complexo $[Ag(1,10\text{-phen})_2]CF_3COO \cdot H_2O$ foi o mais citotóxico com $IC_{50} = 1,4 - 7,8 \mu M$, enquanto o complexo $[Ag(CF_3COO)(5,6\text{-epoxy-}1,10\text{-phen})]_2$ apresentou $IC_{50} = 17,1 - 38,2 \mu M$, mostrando que a presença do epóxido na estrutura do ligante afeta significativamente a atividade citotóxica dos complexos.

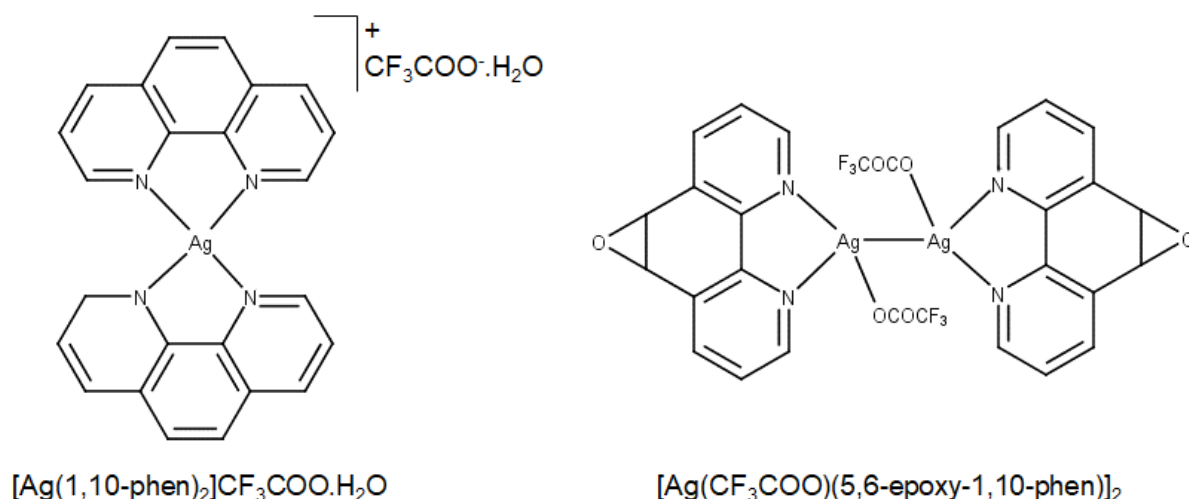
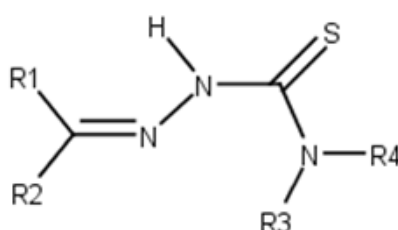


Figura 12: Complexos de Ag(I) sintetizados por Duric *et al.* **Fonte:** Autor.

1.6 Tiossemicarbazonas

As tiossemicarbazonas (Figura 13) constituem uma importante classe de ligantes *N,S*-doadores, que têm despertado interesse na química inorgânica medicinal, devido às suas propriedades químicas e biológicas, assim podendo atuar como agentes antitumorais, antivirais, antifúngicos, antibacterianos e antimaláricos. São sintetizados a partir de uma reação de condensação entre um aldeído ou cetona com uma tiossemicarbazida. Uma das principais vantagens das tiossemicarbazonas, além das suas propriedades biológicas, é a sua versatilidade de obtenção, baixo custo e alto rendimento (LOBANA *et al.*, 2009; TENÓRIO; GÓES, 2005).



R_1, R_2, R_3 e $R_4 = H, \text{alquil ou aril}$

Figura 13: Estrutura da tiossemicarbazona. **Fonte:** Autor.

Além disso, as tiossemicarbazonas podem existir como tautômeros tiona-tiol (Figura 14) e podem se coordenar ao íon metálico de forma neutra ou aniônica, resultando em uma variedade de modos de coordenação diferentes, podendo se

coordenar de modo monodentado, bidentado ou polidentado (LOBANA *et al.*, 2009; TENÓRIO; GÓES, 2005). Ressalta-se que, por meio do efeito quelato, a coordenação das tiossemicarbazonas de forma bidentada ou polidentada pode favorecer a liberação lenta de íons Ag(I) no meio biológico. Assim, os íons Ag(I) conseguem atingir o alvo biológico sem reagir com outras espécies presentes no meio como, peptídeos/proteínas ou íons Cl⁻.

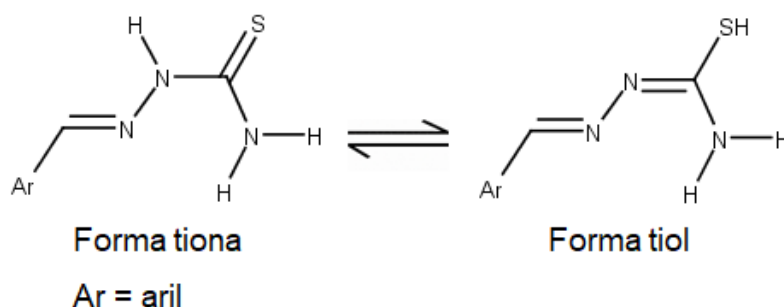


Figura 14: Formas tautoméricas das tiossemicarbazonas. **Fonte:** Adaptado de TENÓRIO; GÓES, 2005.

O mecanismo de ação das tiossemicarbazonas ainda não é totalmente conhecido, mas estudos mostram que sua ação citotóxica ocorre principalmente pela inibição da ribonucleotídeo redutase (RR), enzima necessária para síntese do DNA ou pela inibição da topoisomerase (top), responsável por regular a topologia do DNA durante a divisão celular (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

A inserção de grupos funcionais na molécula da tiossemicarbazona, tem sido amplamente explorada, a fim de modificar sua estrutura e obter novos agentes terapêuticos. Dentre eles, destaca-se a unidade estrutural de isatina e seus derivados (Figura 15a), que apresentam uma variedade de propriedades biológicas, mostrando-se promissores agentes antitumorais (SARANYA *et al.*, 2019). Um exemplo é o Sunitinib (Figura 15b), um medicamento à base de isatina inibidor da atividade catalítica de quinase, que foi aprovado pelo FDA (*US Food and Drug Administration*) para o tratamento de tumores estromal gastrointestinal e carcinoma de células renais (PAIVA *et al.*, 2021).

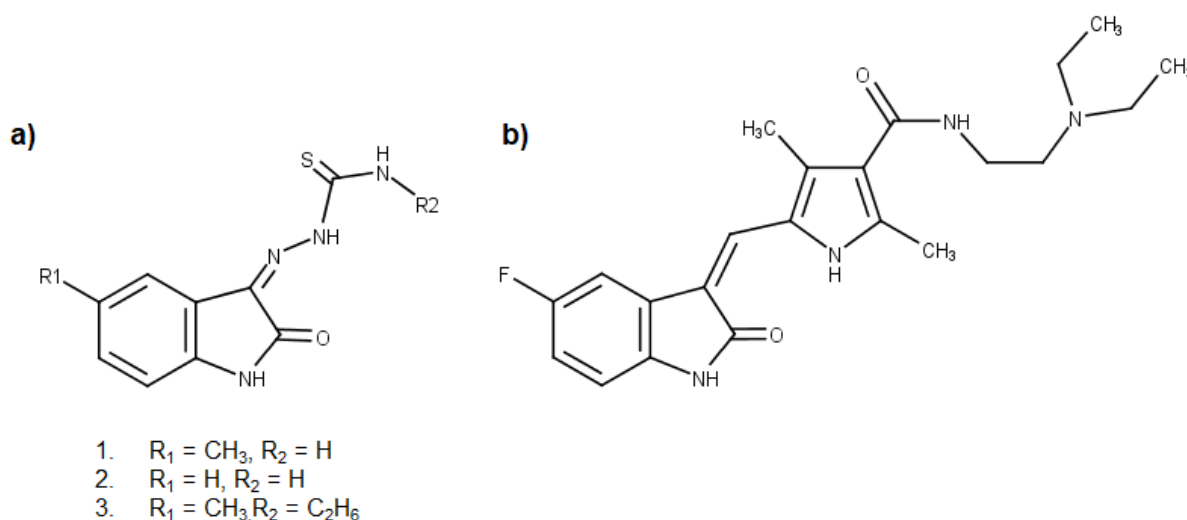


Figura 15: (a) Estrutura de tiossemicarbazonas derivada da isatina; **(b)** Estrutura do Sunitinib. **Fonte:** Autor.

Assim, os derivados de tiossemicarbazonas são considerados ligantes versáteis, que conferem melhor tendência de coordenação, seletividade e estabilidade para uma ampla variedade de íons metálicos. (PRAJAPATI; PATEL, 2019). Destacando-se o íon metálico de prata, que devido a presença de átomos doadores macios como S e um nitrogênio intermediário (C=N), as tiossemicarbazonas podem favorecer ligações mais termodinamicamente estáveis com a Ag(I).

Nesse contexto, são relatados na literatura diversos complexos de prata(I) com derivados de tiossemicarbazonas como potenciais agentes antitumorais. No entanto, apesar das potencialidades da isatina, complexos de Ag(I) com isatina-tiossemicarbazona ainda é uma área inexplorada.

Khan *et al.* (2020) investigaram a atividade biológica de uma série de complexos de prata(I) de fórmula geral [AgX(aTSC)(PPh₃)], onde X = Cl, Br; PPh₃ = trifenilfosfina e aTSC = antraldeído tiossemicarbazona (Figura 16). Os complexos apresentaram elevada citotoxicidade frente às linhagens de células tumorais de ovário (PA-1), próstata (DU-145) e colo de útero (HeLa), apresentando um IC₅₀ na faixa de 6,02 a 7,14 μM. Vale ressaltar, que os complexos não afetaram a viabilidade celular da célula não tumoral HEK-293 (IC₅₀ > 50 μM), mostrando-se seletivos. A interação com DNA e albumina (HSA) foi examinada para os complexos [AgCl(aTSC)(PPh₃)] e [AgBr(aTSC)(PPh₃)], os quais mostraram uma forte interação com essas biomoléculas sugerindo que esses podem ser possíveis alvos biológicos.

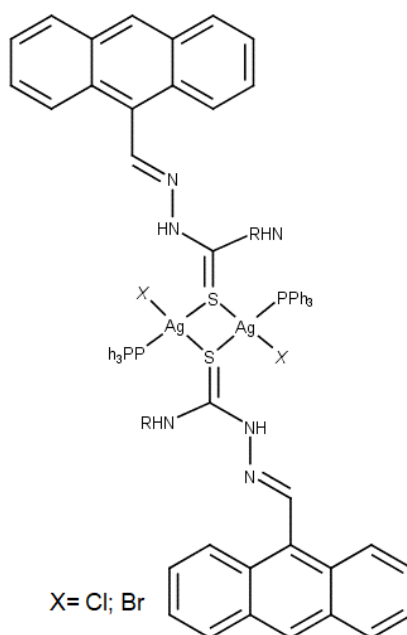


Figura 16: Complexos de Ag(I) com antraldeído tiossemicarbazona e trifenilfosfina sintetizado por Khan *et al.* **Fonte:** Autor.

Recentemente, Biswas e colaboradores (2022) sintetizaram um complexo de prata(I) com fórmula geral $[Ag(L)(PPh_3)]_2(NO_3)_2$, onde L = 2-acetilpiridina- N(4)-metil-3-tiossemicarbazona e PPh_3 = trifenilfosfina. A atividade antitumoral foi avaliada *in vitro* frente às células BRL-3A (fibroblasto de fígado) e Hepa1-6 (tumor de fígado murino) com $IC_{50} < 2 \mu M$. O mecanismo de ação desses complexos está relacionado à sua capacidade de alterar o potencial da membrana mitocondrial e induzir a resposta de ROS.

Abdul Halim *et al.* (2019), relataram a síntese e estudo da atividade biológica de uma série de complexos de prata(I) de fórmula geral $[Ag_2(L)_2(TSC)_4](NO_3)_2$, onde L = difenil(*p*-toluolil)fosfina e TSC = tiossemicarbazona (Figura 17). Todos os complexos apresentaram elevada citotoxicidade frente às linhagens tumorais MDA-MB-231 (mama), HT- 29 (colorretal) e MCF-7 (pulmão) com IC_{50} variando de 2,20 a 4,66 μM , sendo mais elevados em relação à cisplatina ($IC_{50} \text{ cisplatina} = 5,28 - 35 \mu M$). No entanto, o mecanismo de ação e possíveis alvos biológicos não foram investigados.

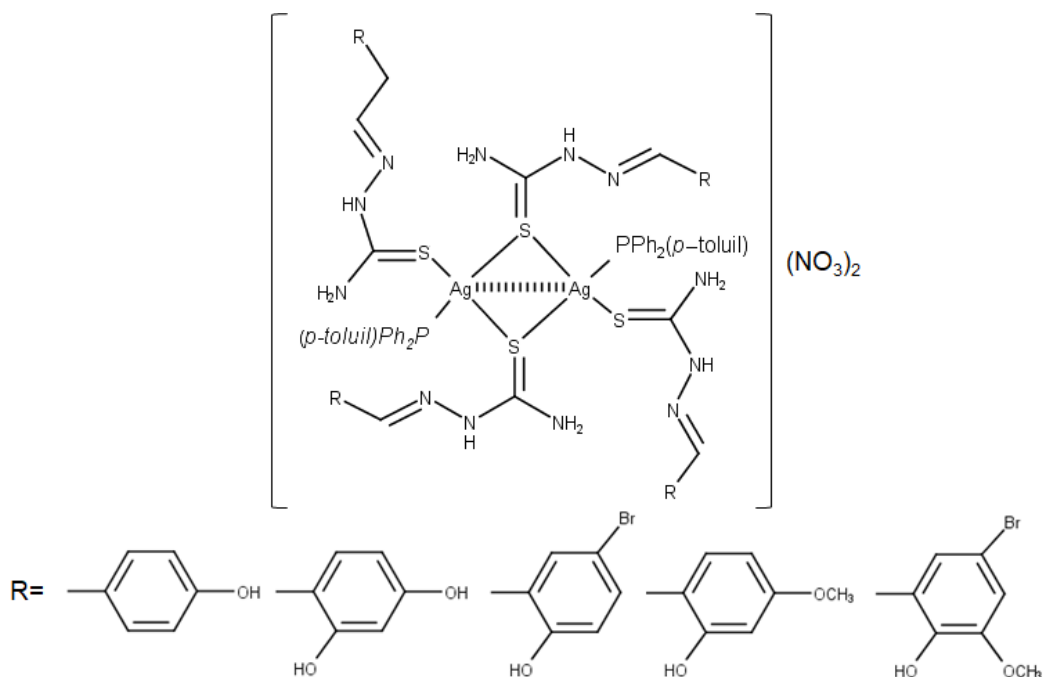
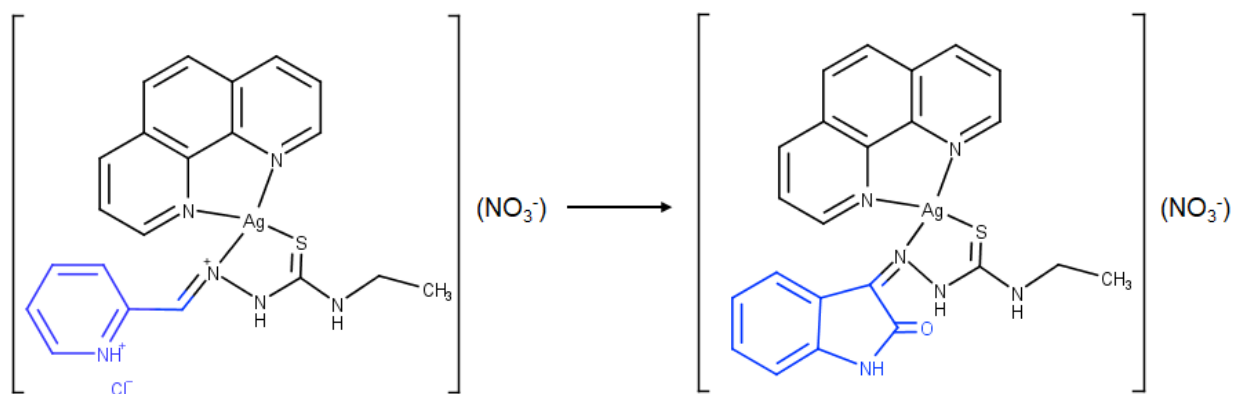


Figura 17: Complexos de Ag(I) com tiossemicarbazona e difenil(*p*-toluíl)fosfina sintetizados por Abdul Halim *et al.* **Fonte:** Autor.

2 HIPÓTESE

Recentemente, Silva *et al.* (2020) descreveu atividade citotóxica promissora de um composto de prata de fórmula geral $[Ag(\text{phen})(L)]NO_3$, onde phen = 1,10-fenantrolina e L = 2-formilpiridina-*N*(4)-etil-tiossemicarbazona. O complexo demonstrou elevada citotoxicidade para as linhagens celulares tumorais A549, MCF-7, MDA-MB-231 e MCF-10A, os quais foram mais elevadas em relação à cisplatina. O complexo apresentou maior seletividade (IS = 3,1) para as células de câncer de mama triplo negativo (MDA-MB-231) comparado à cisplatina (IS = 0,6) nas mesmas condições experimentais. Além disso, apresentou interação fraca com o DNA, indicando um mecanismo de ação diferente do fármaco à base de platina.

Inspirados nos resultados deste trabalho, nosso grupo tem se motivado em intensificar os estudos nesta classe de compostos ternários, visando estabelecer relações estrutura-atividade. Assim, substituiu-se o ligante 2-formilpiridina-*N*(4)-etil-tiossemicarbazona do composto protótipo pela isatina-3-etil-tiossemicarbazona, para fazer uma correlação dessa modificação com a atividade citotóxica do complexo protótipo.



Composto protótipo

IC_{50} (μM)

A549: $2,27 \pm 0,16$

MCF-7: $11,07 \pm 0,35$

MDA-MB-231: $3,87 \pm 0,33$

MCF-10A: $12,00 \pm 0,15$

IC_{50} Cisplatina (μM)

A549: $26,36 \pm 0,42$

MCF-7: $49,60 \pm 3,69$

MDA-MB-231: $43,85 \pm 2,4$

MCF-10A: $28,81 \pm 5,84$

IC_{50} (μM)

A549: ???

MCF-7: ???

A2780 cis: ???

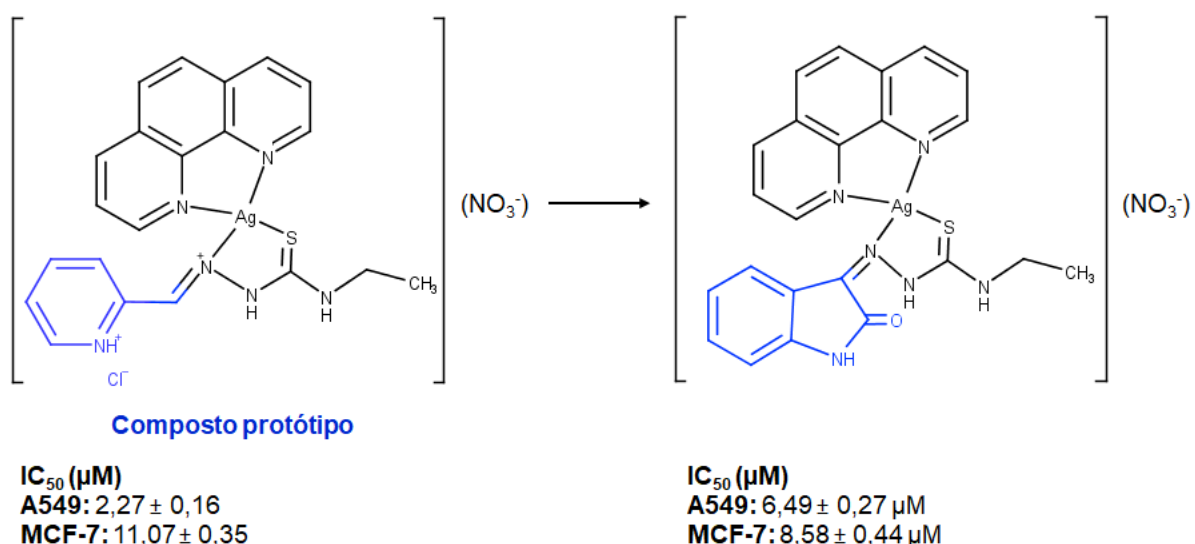
MRC-5: ???

Esquema 1: Planejamento do complexo de prata(I). **Fonte:** Autor.

6. CONCLUSÃO

O complexo $[Ag(ITSC-Et)(phen)]NO_3$ foi sintetizado a partir do protótipo $[Ag(TSC)(phen)]NO_3$ reportado por Silva *et al.* (2020) e a atividade antiproliferativa foi comparada frente às linhagens celulares tumorais A549 (pulmão) e MCF-7 (mama) (Esquema 4). Para as células tumorais A549, notou-se que a substituição da 2-formilpiridina-*N*(4)-etil-tiossemicarbazona ($IC_{50} = 2,27 \pm 0,16 \mu M$) pela isatina-3-etil-tiossemicarbazona ($6,49 \pm 0,27 \mu M$) resultou em uma diminuição da citotoxicidade, enquanto que para a célula MCF-7 ($IC_{50} = 11,07 \pm 0,35 \mu M$) a citotoxicidade do complexo $[Ag(ITSC-Et)(phen)]NO_3$ aumentou ($IC_{50} = 8,58 \pm 0,44 \mu M$), mostrando que a modificação da tiossemicarbazona está relacionado com a atividade citotóxica do complexo. Apesar de ter ocorrido uma diminuição da citotoxicidade em uma das linhagens tumorais, o complexo $[Ag(ITSC-Et)(phen)]NO_3$ foi muito ativo frente à todas as linhagens tumorais testadas, incluindo a linhagem resistente a cisplatina A2780cis, mostrando-se muito promissor.

Além disso, os estudos com DNA demonstraram que o complexo $[Ag(ITSC-Et)(phen)]NO_3$ foi capaz de interagir fracamente com essa biomolécula, logo, supõe-se que o DNA não é o principal alvo farmacológico desse complexo, sendo necessários outros experimentos para a investigação do seu mecanismo de ação.



Esquema 4: Comparação da citotoxicidade entre o composto protótipo e o $[Ag(ITSC-Et)(phen)]NO_3$. **Fonte:** Autor.

REFERÊNCIAS

AKINCHAN, N. T.; DROZDZEWSKI, M. P.; HOLZER, W. *Syntheses and spectroscopic studies on zinc(II) and mercury (II) complexes of isatin-3-thiosemicarbazone*. **Journal of Molecular Structure**, v. 641, p. 17 – 22, 2002.

ABDUL HALIM, S. N. A.; NORDIN, F. J.; RAZAK, M. R. M. A.; SOFYAN, N. R. F. M.; HALIM, S. N. A.; RAJAB, N. F.; SARIP, R. *Synthesis, characterization, and evaluation of silver(I) complexes with mixed-ligands of thiosemicarbazones and diphenyl(p-tolyl)phosphine as biological agents*. **Journal Of Coordination Chemistry**, v. 72, n. 5-7, p. 879-893, 2019.

ALI, A. Q.; TEOH, S. G.; ELTAYEB, N. E.; AHAMED, M. B. K.; MAJID, A. A. *Synthesis of nickel(II) complexes of isatin thiosemicarbazone derivatives: in vitro anti-cancer, DNA binding, and cleavage activities*. **Journal Of Coordination Chemistry**, v. 67, n. 20, p. 3380-3400, 2014.

BARRA, C. V.; NETTO, A. V. *Interações entre Complexos Antitumorais e o DNA e suas Ferramentas de Análise: um Enfoque nos Metalintercaladores*. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 6, p. 1998-2016, 2015.

BENCINI, A.; LIPPOLIS, V. *1,10-Phenanthroline: a versatile building block for the construction of ligands for various purposes*. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 254, n. 17-18, p. 2096-2180, 2010.

BERNERS-PRICE, S. J.; JOHNSON, R. K.; GIOVENELLA, A. J.; FAUCETTE, L. F.; MIRABELLI, C. K.; SADLER, P. J. *Antimicrobial and anticancer activity of tetrahedral, chelated, diphosphine silver(I) complexes: comparison with copper and gold*. **Journal Of Inorganic Biochemistry**, v. 33, n. 4, p. 285-295, 1988.

BISWAS, C.; CHATTERJEE, A.; VIJAYAN, V.; PUROHIT, C. S.; KIRAN, M. S.; GHOSH, R. *Synthesis, structural characterization and selective anticancer activity of $[Ag(L)(PPh_3)]_2(NO_3)_2$ [L = N(4)-substituted 2-acetylpyridine-N(4)-methyl-3-*

thiosemicarbazone]. *Inorganic Chemistry Communications*, v. 136, p. 109178, 2022.

BORGES, Alice P. **Complexos de Cu¹ e Ag¹ com tiossemicarbazidas derivadas da *p*-toluenosulfonohidrazida: Síntese, Caracterização e Estudos de luminescência e Atividade Biológica**. 2017. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM, Uberaba, 2017.

BOUDALIS, A. K.; NASTOPOULOS, V.; PERLEPES, S. P.; RAPTOPOULOU, C. P.; TERZIS, A. *Reactions of 2,2'-bipyridine (bpy) and 1,10-phenanthroline (phen) with yttrium(III) nitrate: preparation, X-ray crystal structures and spectroscopic characterization of the bis-bpy and bis-phen complexes*. *Transition Metal Chemistry*, v. 26, p. 276-281, 2001.

BROWNING, R. J.; REARDON, P. J. T.; PARHIZKAR, M.; PEDLEY, R. B.; EDIRISINGHE, M.; KNOWLES, J. C.; STRIDE, E. *Drug Delivery Strategies for Platinum-Based Chemotherapy*. *Acs Nano*, v. 11, n. 9, p. 8560-8578, 2017.

BUCEVIČIUS, J.; LUKINAVIČIUS, G.; GERASIMAITĖ, R. *The Use of Hoechst Dyes for DNA Staining and beyond*. *Chemosensors*, v. 6, n. 2, p. 18, 2018.

CAMARGO, B. A. F.; SILVA, D. E. S.; SILVA, A. N.; CAMPOS, D. L.; RIBEIRO, T. R. M.; MIELI, M. J.; ZANATTA, M. B. T.; SILVA, P. B.; PAVAN, F. R.; MOREIRA, C. G. *New Silver(I) Coordination Compound Loaded into Polymeric Nanoparticles as a Strategy to Improve In Vitro Anti-Helicobacter pylori Activity*. *Molecular Pharmaceutics*, v. 17, n. 7, p. 2287-2298, 2020.

CHEN, J. WANG, J.; DENG, Y.; LI, B.; LI, C.; LIN, Y.; YANG, D.; ZHANG, H.; CHEN, L.; WANG, T. *Novel cyclometalated Ru(II) complexes containing isoquinoline ligands: synthesis, characterization, cellular uptake and in vitro cytotoxicity*. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, v. 203, p. 112562, 2020.

CROTTI, A. E. M. Espectrometria de massas com ionização por “electrospray”: Processos químicos envolvidos na formação de íons de substâncias orgânicas de baixo peso molecular. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 287-292, 2006.

DI BERNARDO, P.; MELCHIOR, A.; PORTANOVA, R.; TOLAZZI, M.; ZANONATO, P. *Complex formation of N-donor ligands with group 11 monovalent ions.* **Coordination Chemistry Reviews**, v. 252, n. 10-11, p. 1270-1285, 2008.

DÍAZ-TORRES, R.; ALVAREZ, S. *Coordinating ability of anions and solvents towards transition metals and lanthanides.* **Dalton Transactions**, v. 40, p. 10742, 2011.

DILRUBA, S.; KALAYDA, G. V. *Platinum-based drugs: past, present and future.* **Cancer Chemotherapy And Pharmacology**, v. 77, n. 6, p. 1103-1124, 2016.

ĐURIĆ, S. Ž.; MOJICEVIC, M.; VOJNOVIC, S.; WADEPOHL, H.; ANDREJEVIĆ, T. P.; STEVANOVIĆ, N. L.; NIKODINOVIC-RUNIC, J.; DJURAN, M. I.; GLIĀIĆ, B. Đ. *Silver(I) complexes with 1,10-phenanthroline-based ligands: the influence of epoxide function on the complex structure and biological activity.* **Inorganica Chimica Acta**, v. 502, p. 119357, 2020.

FARES, J.; FARES, M. Y.; KHACHFE, H. H.; SALHAB, H. A.; FARES, Y. *Molecular Principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited.* **Signal Transduction and Target Therapy**, v. 5, n. 28, p. 1-17, 2020.

FARIAS, R.L.; POLEZ, A.M.R.; SILVA, D.E.S.; ZANETTI, R.D.; MOREIRA, M.B.; BATISTA, V.S.; REIS, B.L.; NASCIMENTO-JÚNIOR, N.M.; ROCHA, F.V.; LIMA, M.A. OLIVEIRA, A. B.; ELLENA, J.; SCARIM, C. B.; ZAMBOM, C. R.; BRITO, L. D.; GARRIDO, S. S.; MELO, A. P.; BRESOLIN, L. TIRLONI, B.; PEREIRA, J. C. M.; NETTO, A. V. G. *In vitro and in silico assessment of antitumor properties and biomolecular binding studies for two new complexes based on Ni(II) bearing k²N,S-donor ligands.* **Materials Science And Engineering: C**, v. 121, p. 111815, 2021.

FOX, C. L.; MODAK, S.M. *Mechanism of silver sulfadiazine action on burns wound infections. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy***, v. 2, n. 6, p. 582-588, 1974.

GAO, E.; ZHU, M.; LIU, Lei; HUANG, Y.; WANG, L.; SHI, C.; ZHANG, W.; SUN, Y. *Impact of the Carbon Chain Length of Novel Palladium(II) Complexes on Interaction with DNA and Cytotoxic Activity. **Inorganic Chemistry***, v. 49, n. 7, p. 3261-3270, 2010.

GSCHWIND, F.; FROMM, K. M. *Effect of increasing ligand length on the structure of silver complexes. **Crystengcomm***, v. 14, n. 11, p. 4008, 2012.

GUARRA, F.; BUSTO, N.; GUERRI, A.; MARCHETTI, L.; MARZO, T.; GARCÍA, B.; BIVER, T.; GABBIANI, C. *Cytotoxic Ag(I) and Au(I) NHC-carbenes bind DNA and show TrxR inhibition. **Journal Of Inorganic Biochemistry***, v. 205, p. 110998, 2020.

GUTOWSKA, N.; PASTERNAK, B.; SELIGER, P.; ANDRIJEWSKI, G. *Studies of the complexation behavior of tetramorpholinyllo-PNP-lariat ether with Ag(i), Ca(ii), Cd(ii), Cu(ii) and Pb(ii) using Electrospray Ionization Mass Spectrometry. **New Journal Of Chemistry***, v. 39, n. 3, p. 1761-1772, 2015.

INCA – Instituto Nacional do Câncer. **Incidência do câncer no Brasil (Estimativa 2020)**. 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao>> Acesso em 26 de abril de 2022.

INCA – Instituto Nacional do Câncer. **Causas e prevenção do câncer**. 2022. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/o-que-caoa-cancer>> Acesso em 26 de abril de 2022.

JAROS, S. W.; ŚLIWIŃSKA-HILL, U.; BIAŁOŃSKA, A.; NESTEROV, D. S.; KUROPKA, P.; SOKOLNICKI, J.; BAŚANÓW, B.; SMOLEŃSKI, P. *Light-stable polypyridine silver(i) complexes of 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane (PTA) and 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane-7-sulfide (PTA=S): significant antiproliferative*

activity of representative examples in aqueous media. **Dalton Transactions**, v. 48, n. 30, p. 11235-11249, 2019.

JOHNSON, N. A.; SOUTHERLAND, M. R.; YOUNGS, W. J. *Recent Developments in the Medicinal Applications of Silver-NHC Complexes and Imidazolium Salts*. **Molecules**, v. 22, n. 8, p. 1263, 2017.

KELLETT, A.; MOLPHY, Z.; SLATOR, C.; MCKEE, V.; FARRELL, N. P. *Molecular methods for assessment of non-covalent metallodrug–DNA interactions*. **Chemical Society Reviews**, v. 48, n. 4, p. 971-988, 2019.

KENNY, R. G.; MARMION, C. J. *Toward Multi-Targeted Platinum and Ruthenium Drugs – A New Paradigm in Cancer Drug Treatment Regimens?* **Chemical Reviews**, v. 119, n. 2, p. 1058-1137, 2019.

KHAN, A.; JASINSKI, J. P.; SMOLEASKI, V. A.; PAUL, K.; SINGH, G.; SHARMA, R. *Synthesis, structure and cytotoxicity evaluation of complexes of N1-substituted-isatin-3-thiosemicarbazone with copper(I) halides*. **Inorganica Chimica Acta**, v. 449, p. 119-126, 2016.

KHAN, A.; PAUL, K.; SINGH, I.; JASINSKI, J. P.; SMOLENSKI, V. A.; HOTCHKISS, E. P.; KELLEY, P. T.; SHALIT, Z. A.; KAUR, M.; BANERJEE, S. *Copper(I) and silver(I) complexes of anthraldehyde thiosemicarbazone: synthesis, structure elucidation, in vitro anti-tuberculosis/cytotoxic activity and interactions with DNA/HSA*. **Dalton Transactions**, v. 49, n. 47, p. 17350-17367, 2020.

KHOURY, A.; DEO, K. M.; ALDRICH-WRIGHT, J. R. *Recent advances in platinum-based chemotherapeutics that exhibit inhibitory and targeted mechanisms of action*. **Journal Of Inorganic Biochemistry**, v. 207, p. 111070, 2020.

KIM, Jong Hyun; REEDER, Evan; PARKIN, Sean; AWUAH, Samuel G. *Gold(I/III)-Phosphine Complexes as Potent Antiproliferative Agents*. **Scientific Reports**, v. 9, p. 12335, 2019.

KLAUNIG, J. E.; WANG, Z.; PU, X.; ZHOU, S. *Oxidative stress and oxidative damage in chemical carcinogenesis. Toxicology And Applied Pharmacology*, v. 254, n. 2, p. 86-99, 2011.

LAZZARINI, Ana Beatriz. **Novos complexos de paládio(II) contendo tiossemicarbazonas: citotoxicidade, estudos de interação com proteínas e avaliação do potencial antitumoral. 2019.** Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Química) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, Araraquara, 2019.

LAZZARINI, Ana Beatriz. **Síntese, caracterização, investigação da atividade antiproliferativa e da interação com o DNA de um novo composto de prata(I) contendo 1,10-fenantrolina e a tiossemicarbazona derivada do cinamaldeído.** Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, Araraquara, 2022.

LIANG, X.; LUAN, S.; YIN, Z.; HE, M.; HE, C.; YIN, L.; ZOU, Y.; YUAN, Z.; LI, L.; SONG, X. *Recent advances in the medical use of silver complex. European Journal Of Medicinal Chemistry*, v. 157, p. 62-80, 2018.

LOBANA T. S.; SHARMA R.; BAWA G.; KHANNA S. *Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals-An overview. Coordination Chemistry Reviews*, v. 253, p. 977–1055, 2009.

LOZANO-PÉREZ, A. A.; GIL, A. L.; PÉREZ, S. A.; CUTILLAS, N.; MEYER, H.; PEDREÑO, M.; AZNAR-CERVANTES, S. D.; JANIÁK, C.; CENIS, J. L.; RUIZ, J. *Antitumor properties of platinum(IV) prodrug-loaded silk fibroin nanoparticles. Dalton Transactions*, v. 44, n. 30, p. 13513-13521, 2015.

MANZANO, C. M.; NAKAHATA, D. H.; PAIVA, R. E. F. *Revisiting metallodrugs for the treatment of skin cancers. Coordination Chemistry Reviews*, v. 462, p. 214506, 2022.

MEDICI, S.; PEANA, M.; CRISPONI, G.; NURCHI, V. M.; LACHOWICZ, J. I.; REMELLI, M.; ZORODDU, M. A. *Silver coordination compounds: a new horizon in medicine. **Coordination Chemistry Reviews***, v. 327-328, p. 349-359, 2016.

MEDICI, S.; PEANA, M.; NURCHI, V. M.; ZORODDU, M. A. *Medical Uses of Silver: history, myths, and scientific evidence. **Journal Of Medicinal Chemistry***, v. 62, n. 13, p. 5923-5943, 2019.

MIESSLER, G. L.; FISCHER, P.J; TARR, D. A. **Química Inorgânica**. 5 ed. São Paulo: Pearson *Education*, 2014.

MIJNENDONCKX, K.; LEYS, N.; MAHILLON, J.; SILVER, S.; VAN HOUDT, R. *Antimicrobial silver: uses, toxicity and potential for resistance. **Biometals***, v. 26, n. 4, p. 609-621, 2013.

MOURA, T. R.; ZANETTI, R. D.; SILVA, D. E. S.; FARIAS, R. L.; MAURO, A. E.; PEREIRA, J. C. M.; SOUZA, A. A.; SIQUEIRA, F. S.; JÚDICE, W. A. S.; LIMA, M. A.; ROCHA, F. V.; DEFLON, V. M.; NETTO, A. V. G. *Palladium(ii) complexes bearing 1-iminothiolate-3,5-dimethylpyrazoles: synthesis, cytotoxicity, dna binding and enzymatic inhibition studies. **New Journal Of Chemistry***, v. 44, n. 45, p. 19891-19901, 2020.

MUJAHID, M.; TREDAFILOVA, N.; ARFA-KIA, A. F.; ROSAIR, G.; KAVANAGH, K.; DEVEREUX, M.; WALSH, M.; MCCLEAN, S.; CREAVEN, B. S.; GEORGIEVA, I. *Novel silver(I) complexes of coumarin oxyacetate ligands and their phenanthroline adducts: biological activity, structural and spectroscopic characterisation. **Journal Of Inorganic Biochemistry***, v. 163, p. 53-67, 2016.

MUNIKUMARI, G.; KONAKANCHI, R.; NISHTALA, V. B.; RAMESH, G.; KOTHA, L. R.; CHANDRASEKHAR, K. B.; RAMACHANDRAIAH, C. *Palladium(II) complexes of 5-substituted isatin thiosemicarbazones: synthesis, spectroscopic*

characterization, biological evaluation and in silico docking studies. **Synthetic Communications**, v. 49, n. 1, p. 146-158, 2019.

MURALISANKAR, M.; SUJITH, S.; BHUVANESH S.P, N.; SREEKANTH, A. *Synthesis and crystal structure of new monometallic and bimetallic copper(II) complexes with N-substituted isatin thiosemicarbazone ligands: effects of the complexes on dna/protein-binding property, dna cleavage study and in vitro anticancer activity.* **Polyhedron**, v. 118, p. 103-117, 2016.

NAKAMOTO, K. ***Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds***, John Wiley & Sons, New York, 1978.

NIH – National Cancer Institute. **Angiogenesis Inhibitors**. 2018. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/angiogenesis-inhibitors-fact-sheet>> Acesso em 28 de abril de 2022.

NIH – National Cancer Institute. **The "Accidental" Cure - Platinum-based Treatment for Cancer: The Discovery of Cisplatin**. 2014. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/research/progress/discovery/cisplatin>> Acesso em: 20 de maio de 2022.

OLIVEIRA, C. G.; ROMERO-CANELÓN, I.; SILVA, M. M.; COVERDALE, J. P. C.; MAIA, P. I. S.; BATISTA, A. A.; CASTELLI, S.; DESIDERI, A.; SADLER, P. J.; DEFLON, V. M. *Palladium(ii) complexes with thiosemicarbazones derived from pyrene as topoisomerase IB inhibitors.* **Dalton Transactions**, v. 48, n. 44, p. 16509-16517, 2019.

ONCOLONGIA (ONG). **Tratamentos do Câncer**. 2018. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamentos/77/50/>> Acesso em 28 de abril de 2022.

OUN, R.; MOUSSA, Y. E.; WHEATE, N. J. *The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. Dalton Transactions*, v. 47, n. 19, p. 6645-6653, 2018.

PAGES, B. J.; ANG, D. L.; WRIGHT, E. P.; ALDRICH-WRIGHT, J. R. *Metal complex interactions with DNA. Dalton Transactions*, v. 44, n. 8, p. 3505-3526, 2015.

PAIVA, R. E. F.; VIEIRA, E. G.; SILVA, D. R.; WEGERMANN, C. A.; FERREIRA, A. M. C. *Anticancer Compounds Based on Isatin-Derivatives: strategies to ameliorate selectivity and efficiency. Frontiers In Molecular Biosciences*, v. 7, p. 1-24, 2021.

PATRA, M.; JOSHI, T.; PIERROZ, V.; INGRAM, K.; KAISER, M.; FERRARI, S.; SPINGLER, B.; KEISER, J.; GASSER, G. *DMSO-Mediated Ligand Dissociation: renaissance for biological activity of N-heterocyclic-[Ru(η^6 -arene)Cl₂] drug candidates. Chemistry - A European Journal*, v. 19, n. 44, p. 14768-14772, 2013.

POPP, Prank D. *The Chemistry of Isatin. Advances In Heterocyclic Chemistry*, v. 18, p. 1-58, 1975.

POTGIETER, K.; ENGELBRECHT, Z.; NAGANAGOWDA, G.; CRONJÉ, M. J.; MEIJBOOM, R. *Anticancer activity of silver(I) cyclohexyldiphenylphosphine complexes toward SNO cancer cells. Journal Of Coordination Chemistry*, v. 70, n. 15, p. 2644-2658, 2017.

PRAJAPATI, N. P.; PATEL, H. D. *Novel thiosemicarbazone derivatives and their metal complexes: recent development. Synthetic Communications*, p. 1-38, 2019.

QI, Y.; GAN, Q.; LIU, Y.; XIONG, Y.; MAO, Z.; LE, X. *Two new Cu(II) dipeptide complexes based on 5-methyl-2-(2'-pyridyl)benzimidazole as potential antimicrobial and anticancer drugs: special exploration of their possible anticancer mechanism. European Journal Of Medicinal Chemistry*, v. 154, p. 220-232, 2018.

REHMAN, S. U.; SARWAR, T.; HUSAIN, M. A.; ISHQI, H. M.; TABISH, M. *Studying non-covalent drug–DNA interactions. Archives Of Biochemistry And Biophysics*, v. 576, p. 49-60, 2015.

RODGERS, G. E. **Química inorgânica descritiva, de coordenação e de estado sólido**. 3ª ed. São Paulo, 2018.

ROSENBERG, B., VAN CAMP, L., KRIGAS, T. *Inhibition of Cell Division in Escherichia coli by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. Nature*, v. 205, p. 698–699, 1965.

SARANYA, S.; HARIBABU, J.; PALAKKEEZHILLAM, V. N. V.; JEROME, P.; GOMATHI, K.; RAO, K. K.; BABU, V. H. H. S.; KARVEMBU, R.; GAYATHRI, D. *Molecular structures, Hirshfeld analysis and biological investigations of isatin based thiosemicarbazones. Journal Of Molecular Structure*, v. 1198, p. 126904, 2019.

SCATTOLIN, T.; VOLOSHKIN, V. A.; VISENTIN, F.; NOLAN, S. P. *A critical review of palladium organometallic anticancer agents. Cell Reports Physical Science*, v. 2, n. 6, p. 100446, 2021.

SEGURA, Daniel F. **Síntese, caracterização e estudo da atividade biológica de complexos de prata(I) contendo ligantes baseados na 1,10-fenantrolina e tiouréia**. 2014. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, Araraquara, 2014.

SHAHABADI, N.; SHIRI, F.; NOROUZIBAZAZ, M.; FALAH, A. *Disquisition on the interaction of ibuprofen–Zn(II) complex with calf thymus DNA by spectroscopic techniques and the use of Hoechst 33258 and Methylene blue dyes as spectral probes. Nucleosides, Nucleotides And Nucleic Acids*, v. 37, n. 3, p. 125-146, 2018.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; FUCHS, H. E.; JEMAL, A. *Cancer statistics, 2022. CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 72, n. 1, p. 7-33, 2022.

SILVA, D. E. S.; BECCENERI, A. B.; SOLCIA, M. C.; SANTIAGO, J. V. B.; MOREIRA, M. B.; GOMES NETO, J. A.; PAVAN, F. R.; COMINETTI, M. R.; PEREIRA, J. C. M.; NETTO, A. V.G. *Cytotoxic and apoptotic effects of ternary silver(i) complexes bearing 2-formylpyridine thiosemicarbazones and 1,10-phenanthroline. Dalton Transactions*, v. 49, n. 16, p. 5264-5275, 2020.

SIRAJUDDIN, M.; ALI, S.; BADSHAH, A. *Drug–DNA interactions and their study by UV–Visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltametry. Journal Of Photochemistry And Photobiology B: Biology*, v. 124, p. 1-19, 2013

SIS – *Scientific Instrument Services. Isotope Distribution Calculator and Mass Spec Plotter*. Disponível em: <<https://www.sisweb.com/mstools/isotope.htm>> Acesso em 18 de abril de 2022.

SUN, C.; SU, R.; BIE, J.; SUN, H.; QIAO, S.; MA, X.; SUN, R.; ZHANG, T. *Label-free fluorescent sensor based on aptamer and thiazole orange for the detection of tetracycline. Dyes And Pigments*, v. 149, p. 867-875, 2018.

SUSS, O.; MOTIEI, L.; MARGULIES, D. *Broad Applications of Thiazole Orange in Fluorescent Sensing of Biomolecules and Ions. Molecules*, v. 26, n. 9, p. 2828, 2021.

TENÓRIO, R. P; GÓES A. J. S. Tiossemicarbazonas: Métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. *Química Nova*, v. 28, n. 6, p. 1030-1037, 2005.

TINOCO JR, I.; SAUER, K.; WANG, J. C.; PUGLISI, J. D.; HARBISON, G.; ROVNYAK, D. *Physical Chemistry: Principles and applications in biological sciences*. 5th Ed., Pearson, 2013.

VAN MEERLOO, J.; KASPERS, G. J. L.; CLOOS, J. *Cell Sensitivity Assays: the MTT assay. Methods In Molecular Biology*, p. 237-245, 2011.

VELHO, R. G. **Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico**. 2006. Dissertação (Mestrado em Química) – Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos – UFSCar, São Carlos, 2006.

VIGANON, L.; HOWE, O. L.; MECCARRON, M.; MCCANN, M.; DEVEREUX, M. *The antibacterial activity of metal complexes containing 1,10-phenanthroline: Potential as alternative therapeutics in the era of antibiotic resistance*. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, n. 17, p. 1280-1302, 2017.

VOET, D.; VOET, J.G.; PRATT, C.W. **Fundamentals of Biochemistry: Life At The Molecular Level**, 5th ed., Wiley, Hoboken, NJ, 2016.

WANG, H.; LAUGHTON, C. A. *Evaluation of molecular modelling methods to predict the sequence-selectivity of DNA minor groove binding ligands*. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 11, n. 45, p. 10722, 2009.

WHEATE, N. J.; BRODIE, C. R.; COLLINS, J. G.; KEMP, S.; ALDRICH-WRIGHT, J. R. *DNA Intercalators in Cancer Therapy: organic and inorganic drugs and their spectroscopic tools of analysis*. **Mini-Reviews In Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 6, p. 627-648, 2007.

WHO – World Health Organization. **Cancer**. 2022. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>> Acesso em 26 de abril de 2022.

ZHENG, W.; ZHENG, Q.; CHEN, C.; WANG, H. *Multinuclear silver N-heterocyclic carbene complexes provoke potent anticancer activity via mitochondrial dysfunction and cell necrosis induction*. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 5, n. e6544, p. 1-11, 2021.