

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 18/12/2027.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO” (UNESP)

INSTITUTO DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ANALÍTICA, FÍSICO-QUÍMICA E INORGÂNICA

Ana Beatriz Lazzarini

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTITUMORAL
DE NOVOS COMPLEXOS METÁLICOS CONTENDO LIGANTES IMÍNICOS**

ARARAQUARA

2025

ANA BEATRIZ LAZZARINI

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTITUMORAL
DE NOVOS COMPLEXOS METÁLICOS CONTENDO LIGANTES IMÍNICOS**

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

Orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Angelica Ellen Graminha

ARARAQUARA

2025

L432s	Lazzarini, Ana Beatriz Síntese, caracterização e avaliação do potencial antitumoral de novos complexos metálicos contendo ligantes imínicos / Ana Beatriz Lazzarini. -- Araraquara, 2025 232 f. : il., tabs. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara Orientador: Adelino Vieira de Godoy Netto Coorientadora: Angelica Ellen Graminha 1. Câncer. 2. Quimioterapia. 3. Compostos de prata. 4. Compostos de paládio. 5. Potencial citotóxico. I. Título.
-------	---

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE:

"Síntese, caracterização e avaliação do potencial antitumoral de novos complexos metálicos contendo ligantes imínicos"

AUTORA: ANA BEATRIZ LAZZARINI

ORIENTADOR: ADELINO VIEIRA DE GODOY NETTO

COORIENTADORA: ANGELICA ELLEN GRAMINHA VERONI

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

Documento assinado digitalmente
 ADELINO VIEIRA DE GODOY NETTO
Data: 17/12/2025 01:02:14-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

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

Documento assinado digitalmente
 MARIETE BARBOSA MOREIRA
Data: 17/12/2025 19:23:53-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a. MARIETE BARBOSA MOREIRA (Participação Virtual)
Departamento de Química Inorgânica / Universidade Estadual de Londrina - UEL - Londrina

Documento assinado digitalmente
 WENDELL GUERRA
Data: 17/12/2025 08:42:58-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. WENDELL GUERRA (Participação Virtual)
Centro de Ciências Exatas e Tecnologia / Instituto de Química - UFU - Uberlândia

Documento assinado digitalmente
 VAGNER ROBERTO DE SOUZA
Data: 17/12/2025 08:12:33-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. VAGNER ROBERTO DE SOUZA (Participação Virtual)
Departamento de Química / Centro de Ciências Exatas - UEM - Maringá

Documento assinado digitalmente
 ALEXANDRE CUIN
Data: 19/12/2025 12:11:58-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. ALEXANDRE CUIN (Participação Virtual)
Departamento de Química / Instituto de Ciências Exatas - UFJF - Juiz de Fora

Araraquara, 17 de dezembro de 2025.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Este trabalho propõe a síntese, caracterização e avaliação do potencial citotóxico frente a células tumorais e não-tumorais de novos complexos metálicos à base de prata(I) e paládio(II) contendo ligantes imínicos, portanto este estudo pode impactar, sobretudo, as áreas relacionadas à saúde.

POTENCIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

This work englobes the synthesis, characterization, and cytotoxicity potential evaluation towards tumor and non-tumor cell lines of novel silver(I) and palladium(II)-based complexes bearing iminic ligands. Therefore, this study may impact, particularly, health-related fields.

DADOS CURRICULARES

IDENTIFICAÇÃO

Nome: Ana Beatriz Lazzarini

Nome em citações bibliográficas: LAZZARINI, A. B.

Endereço profissional: Departamento de Analítica, Físico-Química e Inorgânica,
Instituto de Química UNESP Araraquara.

Av. Prof. Francisco Degni, nº 55, Jardim Quitandinha, Araraquara, SP, Brasil.

CEP: 14800-900.

Endereço eletrônico: bia.lazzarini@hotmail.com / ana.lazzarini@unesp.br

FORMAÇÃO ACADÊMICA

2022 – 2025 Doutorado em Química

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

Projeto: Síntese, caracterização e avaliação do potencial antitumoral
de novos complexos metálicos contendo ligantes imínicos.

Orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto

Co-orientador: Prof^a. Dr^a. Angelica Ellen Graminha

Bolsista: CNPq

2020 – 2022 Mestrado Acadêmico em Química

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

Projeto: 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.

Orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto

Co-orientador: Dr. Cauê Benito Scarim

Bolsista: CNPq

2016 – 2019 Bacharelado em Química

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

Projeto: Novos complexos de paládio(II) contendo tiossemicarbazonas: citotoxicidade, estudos de interação com proteínas e avaliação do potencial antitumoral.

Orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto

Supervisor Científico: Renan Lira de Farias

Bolsista: PIBIC, CNPq

FORMAÇÃO COMPLEMENTAR

2024 Professora PAADES na disciplina “Química Inorgânica Experimental I” do curso de Engenharia Química.

Docentes responsáveis: Prof. Dr. Marcelo Nalin, Prof. Dr. Douglas Faza Franco, Prof. Dr. José Clayston Melo Pereira.

2021 Estagiária à Docência na disciplina "Química Inorgânica Descritiva" do curso de Bacharelado em Química.

Docente responsável: Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto.

2021 Curso de Alemão II

Centro de Línguas e Desenvolvimento de Professores (CLDP), Faculdade de Ciências e Letras (FCL), UNESP Araraquara

Carga Horária: 36h

2021 Curso de Alemão I

Centro de Línguas e Desenvolvimento de Professores (CLDP), Faculdade de Ciências e Letras (FCL), UNESP Araraquara

Carga Horária: 36h

2019 Iniciação Científica em Química Inorgânica Medicinal.

Projeto: Novos complexos de paládio(II) contendo tiossemicarbazonas: citotoxicidade, estudos de interação com proteínas e avaliação do potencial antitumoral

Orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto.

Bolsista: PIBIC, CNPq

2019 Monitora na disciplina "Espectroanalítica" do curso de Bacharelado em Química.

Docente responsável: Prof^a. Dr^a. Edilene Cristina Ferreira.

2017-2018 Iniciação Científica.

Área de estudo: Espectroscopia eletrônica de compostos de coordenação: terras raras e metais da 1^a série de transição

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Cebim.

2017 Monitora na disciplina "Química Fundamental" do curso de Bacharelado em Química.

Docente responsável: Prof. Dr. Marco Aurélio Cebim.

PRÊMIOS E TÍTULOS

2024 "Best Poster Award" no congress 17th European Conference on Biological Inorganic Chemistry (EuroBIC-17) em Münster, Alemanha.

SUPERVISÃO CIENTÍFICA

2022 – 2025 Arielly Samara Perez

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

Projeto: Síntese, caracterização e avaliação do potencial antitumoral de compostos de prata

Bolsista: Cope conecta

2022 – 2025: Pedro Sêneda Silveira

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

Projeto: Complexos de prata contendo tiossemicarbazonas: síntese, caracterização, avaliação da citotoxicidade e estudo da interação com biomoléculas.

Bolsista: CNPq e FAPESP

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

Artigos completos publicados em periódicos

1. **LAZZARINI, A. B.**; SAMPAIO, C. P.; GONCALVES, V. S.; NASCIMENTO, E. R. F.; PEREIRA, F. M. V.; FRANCA, V. V. Mulheres Na Ciência: Papel da educação sem desigualdade de gênero. **Revista Ciência Em Extensão**, v. 14, n. 2, p. 188-194, 2018.
2. POLEZ, A. M. R.; FARIAS, R. L.; LIMA, A. A.; **LAZZARINI, A. B.**; MOURA, T. R.; VELASQUES, J. M.; SOUZA, J. C.; ROCHA, F. V.; LIMA, M. A.; ELLENA, J. A.;

MIRANDA, V. M.; DEFLON, V. M.; MOREIRA, M. B.; NETTO, ADELINO V.G. Oxime-derived palladacycles bearing 2,6-lutidine: Synthesis, cytotoxicity evaluation and interactions with biomolecules. **Journal Of Molecular Structure**, v. 1321, p. 140232, 2025.

3. PENAFIEL, M. P.; BELENO, L.; MENDOZA, C.; FREIRE, F.; LIMA, M. A.; TEIXEIRA, T.; ROCHA, F. V.; ZOLIN, G.; GARRIDO, S. S.; **LAZZARINI, A. B.**; NETTO, A. V. G.; HADDAD, F.; JOAO, E.; SANTOS, J.; SCARIM, C.; FARIAS, R. L.; AUCELIO, R. *In vitro* and *ex vivo* biocompatibility, biomolecular interactions, and characterization of graphene quantum dots and its glutathione-modified variant for qualitative cell imaging. **ACS Omega**, v. 10, n. 16, p. 16194-16206, 2025.
4. **LAZZARINI, A. B.**; LIMA A. A.; POLEZ, A. M. R.; SILVEIRA, P. H. S.; ZANETTI, R. D.; GRAMINHA, A. E.; PEREIRA, J. C. M.; LIMA, M. A. ROCHA, F. V.; FARIAS, R. L.; MOREIRA, M. B.; NETTO, A. V. G. Novel silver complexes bearing trans-cinnamaldehyde-derived thiosemicarbazones: Synthesis, characterization, and effects against tumour cell lines. **Transition Metal Chemistry** (*aceito para publicação*).

Apresentação oral em eventos científicos

1. **LAZZARINI, A. B.**; MOURA, T. R.; GRAMINHA, A. E.; LIMA, A. A.; PEREIRA, J. C. M.; SANTIAGO, P. H. O.; ELLENA, J. A.; MOREIRA, M. B.; SOUZA, V. R.; SANTOS, J. J.; CAETANO, W.; NETTO, A. V. G. Synthesis, characterization, and preliminary biological studies of novel Pd(II)-based complexes towards breast tumor cell lines. 2024. (17th European Conference on Biological Inorganic Chemistry (EuroBIC-17)).
2. **LAZZARINI, A. B.**; LIMA, A. A.; GRAMINHA, A. E.; PEREIRA, J. C. M.; LIMA, M. A.; ROCHA, F. V.; NETTO, A. V. G. Antiproliferative effects and topoisomerase II inhibitory activity of a novel silver compound containing thiosemicarbazone. 2023. (46ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química (SBQ)).

Apresentação de trabalhos em eventos científicos

1. PEREZ, A. S.; VELASQUES, J. M.; **LAZZARINI, A. B.**; NETTO, A. V. G. A novel thiosemicarbazone for the design of new bioactive metal complexes. 2025. (48^a Reunião da Sociedade Brasileira de Química (SBQ)).
2. **LAZZARINI, A. B.**; MOURA, T. R.; GRAMINHA, A. E.; LIMA, A. A.; PEREIRA, J. C. M.; SANTIAGO, P. H. O.; ELLENA, J. A.; MOREIRA, M. B.; SOUZA, V. R.; SANTOS, J. J.; CAETANO, W.; NETTO, A. V. G. Synthesis, characterization, and preliminary biological studies of novel Pd(II)-based complexes towards breast tumor cell lines. 2024. (17th European Conference on Biological Inorganic Chemistry (EuroBIC-17)).
3. NETTO, A. V. G.; LIMA, A. A.; **LAZZARINI, A. B.**; GRAMINHA, A. E.; PEREIRA, J. C. M.; LIMA, M. A.; ROCHA, F. V. Antiproliferative effects and topoisomerase II inhibitory activity of a novel Ag compound containing isatin-3-ethyl-thiosemicarbazone. 2024. 17th European Conference on Biological Inorganic Chemistry (EuroBIC-17)).
4. **LAZZARINI, A. B.**; LIMA, A. A.; GRAMINHA, A. E.; PEREIRA, J. C. M.; LIMA, M. A.; ROCHA, F. V.; NETTO, A. V. G. Antiproliferative effects and topoisomerase II inhibitory activity of a novel silver compound containing thiosemicarbazone. 2023. (46^a Reunião da Sociedade Brasileira de Química (SBQ)).
5. LIMA, A. A.; **LAZZARINI, A. B.**; ZANETTI, R. D.; LIMA, M. A.; ROCHA, F. V.; NETTO, A. V. G. Silver(I) complex of isatinthiosemicarbazone: synthesis, cytotoxicity and DNA binding studies. 2023. (46^a Reunião da Sociedade Brasileira de Química (SBQ)).
6. POLEZ, A. M. R.; FARIAS, R. L.; LIMA, A. A.; **LAZZARINI, A. B.**; MIRANDA, V. M.; DEFLON, V. M.; LIMA, M. A.; ROCHA, F. V.; NETTO, A. V. G. Orthopalladated oximes compounds containing 2,6-lutidine: Synthesis, structure, DNA binding studies and cytotoxic assays. 2023. (46^a Reunião da Sociedade Brasileira de Química (SBQ)).

7. SILVEIRA, P. H. S.; **LAZZARINI, A. B.**; NETTO, A. V. G. Síntese e caracterização de tiossemicarbazona derivada da zingerona e estudo da sua reatividade frente à prata(I). 2023. (XXXV Congresso de Iniciação Científica da UNESP).
8. PEREZ, A. S.; **LAZZARINI, A. B.**; LIMA, A. A.; NETTO, A. V. G. Estudo da reatividade de tiossemicarbazonas frente ao íon prata(I) visando obter novos compostos bioativos. 2023. (XXXV Congresso de Iniciação Científica da UNESP).
9. BALTAR, J. A.; POLEZ, A. M. R.; BADARO, W. P. D.; **LAZZARINI, A. B.**; NETTO, A. V. G. Estudo da interação entre Hidroximetilnitrofurais, *ct*-DNA e sais metálicos. 2023. (XXXV Congresso de Iniciação Científica da UNESP).
10. POLEZ, A. M. R.; FARIAS, R. L.; LIMA, A. A.; **LAZZARINI, A. B.**; MIRANDA, V. M.; DEFLON, V. M.; LIMA, M. A.; ROCHA, F. V.; NETTO, A. V. G. Síntese, caracterização, avaliação da atividade antiproliferativa e interação com DNA de oximas ciclopaladadas. 2023. (XXXV Congresso de Iniciação Científica da UNESP).
11. **LAZZARINI, A. B.**; LIMA, A. A.; ZANETTI, R. D.; NETTO, A. V. G. Synthesis, characterization, and DNA binding studies of cinnamaldehyde thiosemicarbazone silver(I) complex. 2022. (8th Latin American Symposium on Coordination and Organometallic Chemistry).
12. CARLO, D. M.; **LAZZARINI, A. B.**; RIBEIRO, C. M.; PAVAN, F. R.; OLIVEIRA, A. B.; NETTO, A. V. G.; FARIAS, R. L.; MOREIRA, M. B. *In vitro* anti-MTB activity of Zinc (II) thiosemicarbazone complexes, and their interactions with DNA. 2022. (8th Latin American Symposium on Coordination and Organometallic Chemistry).
13. **LAZZARINI, A. B.**; FARIAS, R. L.; SILVA, D. E. S.; PEREIRA, J. C. M.; NETTO, A. V. G. Novo complexo de Pd(II) contendo ligante quelante k^2N,S -doador tiossemicarbazona e trifenilfosfina: ensaio antiproliferativo e estudos de interação de ligação com DNA/HSA. 2019. (XXXI Congresso de Iniciação Científica da UNESP).

14. **LAZZARINI, A. B.**; CASTRO, P. R.; BIM, L. F. B.; CEBIM, M. A. Energy transfer in trivalent europium diphenylphospinate matrix associated with a B-diketone ligand. 2018. (41ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química (SBQ)).

Traduções

1. **LAZZARINI, A. B.**; SILVA, S. F.; SOTÉRIO, C. Fontes, propriedades e aplicações do amido, 2022 (IYCN 2021).

ENTREVISTAS, MESAS REDONDAS, PROGRAMAS E COMENTÁRIOS NA MÍDIA

1. **LAZZARINI, A. B.**; SAMPAIO, R. Doutoranda do IQ é premiada por pesquisa relacionada ao câncer. 2024.

ORGANIZAÇÃO DE EVENTOS

1. FRANCA, V. V.; **LAZZARINI, A. B.** Pint of Science Araraquara. 2019.
2. FARIA, F. A.; NASCIMENTO, E. R. F.; FRANCA, V. V.; TELES, R. S.; **LAZZARINI, A. B.** IV Mostra dos Trabalhos de Extensão da Unesp. 2017.
3. BARROSO, S.; **LAZZARINI, A. B.** Explorando e descobrindo a Matemática. 2017.

Dedico esse trabalho à Ana do passado, que sonhou, e à Ana do presente, que o alcançou.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, primeiramente, a Deus, pelo dom da vida, pela sua infinita bondade e amor. Obrigada por todas as bênçãos. Existem quatro estações no ano e apenas uma é primavera; o solo precisa descansar (Música *Let the Ground Rest* - Chris Renzema). O Senhor sabe de tudo e seus frutos são maravilhosos.

Em segundo lugar, gostaria de expressar minha eterna gratidão à minha família. Meus pais, Luciana e Darli, e meus irmãos, Gustavo, Penélope e Frank, são inspirações para mim. Também gostaria de incluir o meu marido incrível, Jonatas, e nosso filho de quatro patas, Sebastian. Vocês fazem os meus dias mais felizes. Obrigada por nunca desistirem de mim e a sempre me inspirarem a ser o meu melhor.

Também gostaria de dizer meu muito obrigado aos meus avós, Darli, Ercília, Lúcia e Joel, e à minha nova família, Aline, Claudenir, Djavan, Doralice, Gabriel, Jéssica, Joice, Luiza, Maria Aparecida e Sophia. Vocês são incríveis!

Obrigada a todos os colegas de laboratório e a todos do grupo de Química de Coordenação e Organometálicos que passaram pela minha vida desde a Iniciação Científica até o presente momento. Em especial, ao Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto e pelo convite para integrar ao mesmo, pela sua orientação e amizade. Além disso, Prof. Dr. Renan Lira de Farias e Prof^a. Dr^a. Angelica Ellen Graminha Veroni, que foram meus co-orientadores em diferentes etapas da vida científica.

À UNESP e ao Instituto de Química por toda a infraestrutura oferecida e por serem a minha segunda casa desde 2016, quando ingressei no Bacharelado em Química. A todos os amigos que fiz durante os anos e às oportunidades concedidas.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelas bolsas concedidas desde a Iniciação Científica, destacando o processo 140589/2022-8, referente ao meu doutorado. Além disso, o presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brasil, com o projeto “Planejamento e investigação do potencial

antitumoral de complexos metálicos contra células metastáticas e/ou quimiorresistentes” (2022/14041-0).

Obrigada a todo mundo que contribuiu na minha vida de alguma forma!

E por fim, a mim, por nunca ter desistido dos meus sonhos!

“All lights turned off can be turned on.”

Call your mom - Noah Kahan

RESUMO

Destacando o tratamento do câncer por meio da quimioterapia, tem-se, em 50% dos casos, metalofármacos à base de platina(II). Contudo, uma vez que essas espécies apresentam o DNA como principal alvo biológico, o baixo índice de seletividade e os consequentes efeitos colaterais se mostram uma limitação. Ademais, a resistência intrínseca e/ou adquirida de células tumorais também corresponde a um entrave para a sua utilização. Neste contexto, ligantes quelantes são empregados a fim de diminuir a cinética de troca de ligantes em complexos contendo centros metálicos lábeis, como paládio(II) e prata(I). Além disso, a própria complexação de espécies bioativas pode ser uma estratégia promissora no desenvolvimento de novos potenciais agentes antitumorais. Face ao exposto, neste trabalho, foram sintetizados novos complexos de Ag(I) de fórmula geral $[Ag(phen)(R-cTSC)]NO_3$, sendo $R-cTSC$ = tiossemicarbazona derivada do cinamaldeído, R = H, metil, fenil (**Ag1-Ag3**). Além disso, sintetizou-se também compostos inéditos de Pd(II), sendo a primeira série de compostos referente à fórmula geral $[PdCl(mTdmPz)(PPh_3-R)]$, na qual **mtdmPz** = *N*,3,5-trimetil-1H-pirazol-1-carbotioamida e R = metil, flúor, metóxi (**P1-Pd3**); além do composto $[PdCl(L4)(PPh_3)]$ (**Pd4**), no qual **L4** = 5-hidroxi-3,5-dimetil-*N*-(4-nitrofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbotioamida. Todos os compostos tiveram suas respectivas estruturas elucidadas por diversas técnicas, e.g. infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear (RMN), espectrometria de massas com ionização por electrospray (ESI-MS), análise elementar (%CHN), condutividade molar (Λ_M) e difração de raios-X de monocristal (DRX). A avaliação do potencial citotóxico das espécies foi avaliada *in vitro* contra linhagens celulares humanas de ovário (A2780, A2780cis), pulmão (A549, MRC-5) e mama (MCF-7, MDA-MB-231, MCF-10A). Posteriormente, análises de interação com biomoléculas foram conduzidas a fim de avaliar possíveis alvos biológicos no organismo. **Pd1** e **Pd4** demonstraram interação frente à albumina do soro humano (HSA) com diferentes mecanismos de supressão da fluorescência, sendo dinâmico e estático, respectivamente; resultado refletivo no valor de constante de ligação (K_b) estabelecidos com a proteína, equivalendo, na mesma ordem, a 10^4 mol L⁻¹ e 10^6 mol L⁻¹). Estudos adicionais de competição com as sondas varfarina (VAR) e ibuprofeno (Ibu) indicam possível interação de **Pd1** no sítio I de Sudlow. Em adição, acredita-se que as catepsinas B e L possam não ser responsáveis pelos valores obtidos de viabilidade celular para **Pd1-Pd3**, uma vez que os valores de concentração inibitória a 50% (IC₅₀) obtidos não corroboram com as faixas determinadas frente a células tumorais. Por fim, visto o potencial do composto previamente sintetizado por Lazzarini, A. B. ¹ de fórmula $[Ag(Et-cTSC)(phen)]NO_3.H_2O$ (**Ag4**), avaliou-se inibição da topoisomerase II α (TOP2A) a partir de concentrações superiores a 1 μM . Estudos *in silico* indicam possível interação entre o fragmento 1,10-

fenantrolina do complexo à base de prata(I) e o bolsão hidrofóbico da região *N*-terminal da enzima.

Palavras-chave: câncer; quimioterapia; compostos de prata; compostos de paládio; potencial citotóxico.

ABSTRACT

Among all the different types of treatment of cancer, chemotherapy stands out as one of the most extensively utilized approaches. In 50% of the cases, platinum(II)-based metallodrugs are employed. However, it is observed that these compounds, which have DNA as their main biological target, show limitations, since they present not only a low level of selectivity but also significant side effects for the patient as a consequence. Furthermore, the intrinsic and/or acquired resistance of tumour cells also represents an obstacle to the use of such compounds. In this context, chelating ligands are adopted in order to reduce the ligand-exchange kinetics of labile species, e.g. palladium(II) and silver(I). Moreover, the complexation of bioactive species itself can be a promising strategy for the development of new promising antineoplastic agents. Herein, we synthesized new Ag(I) complexes of general formulae $[\text{Ag}(\text{phen})(R\text{-cTSC})]\text{NO}_3$, in which $R\text{-cTSC}$ = cinnamaldehyde derived thiosemicarbazone, R = H, methyl, phenyl (**Ag1-Ag3**). In addition, novel Pd(II) species were divided into two categories: (i) compounds of general formulae $[\text{PdCl}(\text{mTdmPz})(\text{PPh}_3\text{-}R)]$, in which **mtdmPz** = *N*,3,5-trimethyl-1H-pyrazole-1-carbothioamide e R = methyl, fluorine, methoxy (**P1-Pd3**); (ii) compound **Pd4** of formulae $[\text{PdCl}(\text{L4})(\text{PPh}_3)]$, in which **L4** = 5-hidroxy-3,5-dimethyl-*N*-(4-nitrophenyl)-4,5-dihidro-1H-pyrazole-1-carbothioamide. All the molecules were characterized with techniques such as infrared, nuclear magnetic resonance, electrospray ionization mass spectrometry, elemental analysis, molar conductivity, and single crystal X-ray diffraction. The evaluation of the cytotoxic profile of the compounds was conducted *in vitro* towards human cell lines of ovarian (A2780, A2780cis), lung (A549, MRC-5), and breast (MCF-7, MDA-MB-231, MCF-10A). Interaction studies with biomolecules were also carried out. **Pd1** and **Pd4** demonstrated different affinities with human serum albumin (HSA). In the first case, **Pd1** displaces HSA in a dynamic quenching mechanism with magnitude of 10^4 mol L^{-1} , whilst **Pd4** interacts with the protein in a static quenching mechanism with magnitude of 10^6 mol L^{-1} . Competitive binding assays were performed using warfarin (VAR) and ibuprofen (Ibu) as HSA probes. It showed that **Pd1** binds preferentially via Sudlow site I. Furthermore, we suggest that cathepsins B and L could not be responsible for the obtained cytotoxic results of **Pd1-Pd3**, due to the fact that the inhibitory activity was not proportional with the cell viability data obtained. Finally, owing to the potential of the previously synthesized compound described by Lazzarini, A. B. ¹ of formulae $[\text{Ag}(\text{Et-cTSC})(\text{phen})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**Ag4**), here we report the inhibition of the silver(I) complex against topoisomerase II α (TOP2A) at $> 1 \text{ }\mu\text{M}$. *In silico* studies suggest possible interaction between the 1,10-phenanthroline group of **Ag4** and the hydrophobic pocket of the enzyme (TOP2A), located in *N*-terminal strap.

Keywords: cancer; chemotherapy; silver-based compounds; palladium-based compounds; cytotoxic potential.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fórmulas estruturais de metalofármacos aprovados para uso clínico. A) Cisplatina, B) Carboplatina, C) Oxaliplatina, D) Nedaplatina, E) Lobaplatina e F) Heptaplatina.	43
Figura 2 – Mecanismo de ação geral para metalofármacos à base de platina(II), exemplificado pela cisplatina.	44
Figura 3 – Reações de troca de ligantes por um A) ligante monodentado e B) ligante bidentado, sendo en = etilenodiamina ⁷¹	47
Figura 4 – Fórmula estrutural geral de tiossemicarbazonas. R₁-R₅ = H, alquil, aril.	48
Figura 5 – Tautomerismo tiona-tiol em tiossemicarbazonas (TSCs) ^{74; 79} . R₁-R₅ = H, alquil, aril.	48
Figura 6 - Fórmula estrutural geral de tiocarbamoilpirazóis (TdmPz). R₁-R₅ = H, alquil, aril.	51
Figura 7 – Fórmula estrutural da 1,10-fenantrolina (phen).	52
Figura 8 – Ângulo de cone de Tolman para ligantes fosfínicos.	54
Figura 9 - Modificações estruturais propostas para os complexos metálicos A) de Ag(I) com base nos compostos reportados por Silva et al. ¹⁰⁵ e Lazzarini, A. B. ¹ ; B) de Pd(II) fundamentados pelos descritos por Moura et al. ¹²⁹	57
Figura 10 - Espectro vibracional na região do infravermelho para os ligantes A) H-cTSC, B) Me-cTSC e C) Ph-cTSC.	78
Figura 11 – Comparação do efeito indutivo retirador de densidade eletrônica pelos átomos mais eletronegativos nos fragmentos da hidrazona (azul) e tioamida (verde). R = H, alquil, aril.	79
Figura 12 – Espectro de RMN para o ligante H-cTSC . A) ¹ H, B) ¹³ C DEPTQ, C) ¹ H- ¹³ C HSQC e D) ¹ H- ¹³ C HMBC.	80
Figura 13 - Espectro de RMN ¹ H para o ligante Me-cTSC	84
Figura 14 - Espectro de RMN para o ligante Ph-cTSC . A) ¹ H, B) 1D NOESY incidindo em 9,9 ppm, C) TOCSY 1D incidindo em 7,6 ppm, D) ¹³ C DEPTQ, E) ¹ H- ¹³ C HSQC e F) ¹ H- ¹³ C HMBC.	85
Figura 15 – Formas canônicas de ressonância dos fragmentos da tioamida e hidrazona. R₁ e R₂ = H, alquil, aril ^{123; 165}	89
Figura 16 - Espectro vibracional na região do infravermelho para os complexos A) Ag1, B) Ag2 e C) Ag3.	92

Figura 17 - Reação de dissociação proposta para complexos do tipo [Ag(phen)(R-cTSC)]NO ₃ .H ₂ O em DMSO. R = H, metil, etil, fenil.	95
Figura 18 - Espectro de ESI-MS dos compostos A) Ag1 , B) Ag2 e C) Ag3 em uma mistura de DMSO e ACN.	96
Figura 19 - Espectro teórico proposto pela plataforma Scientific Instrument Services (SIS) by Adaptas Solutions ¹⁷⁸ de ESI-MS para os compostos A) Ag1 , B) Ag2 e C) Ag3	98
Figura 20 – Espectro de ressonância magnética nuclear em DMSO-d ₆ para Ag1 . A) ¹ H, B) ¹³ C DEPTQ, C) ¹ H- ¹³ C HSQC e D) ¹ H- ¹³ C HMBC.	99
Figura 21 - Espectro de ressonância magnética nuclear em DMSO-d ₆ para Ag2 . A) ¹ H, B) ¹³ C DEPTQ, C) ¹ H- ¹³ C HSQC e D) ¹ H- ¹³ C HMBC.	101
Figura 22 - Espectro de ressonância magnética nuclear em DMSO-d ₆ para Ag3 . A) ¹ H, B) ¹³ C DEPTQ, C) ¹ H- ¹³ C HSQC e D) ¹ H- ¹³ C HMBC.	103
Figura 23 – Espectro de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ para Ag1 em A) 0h, B) 24h e C) 48h.	112
Figura 24 - Espectro de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ para Ag3 em A) 0h, B) 24h e C) 48h.	113
Figura 25 - Espectro de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ e tampão tris-HCl (pH 7,3; proporção 4:1) para Ag2 em A) 0h, B) 24h e C) 48h.	113
Figura 26 – Fórmula estrutural do complexo metálico [Ag(Et-cTSC)(phen)]NO ₃ .H ₂ O (Ag4) ¹	114
Figura 27 - Espectro de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ para Ag4 em A) 0h, B) 24h e C) 48h.	115
Figura 28 - Espectro de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ e tampão tris-HCl (pH 7,3; proporção 4:1) para Ag4 em A) 0h, B) 24h e C) 48h.	115
Figura 29 - Espectros vibracionais na região do infravermelho para os ligantes A) mtdmPz e B) L4	116
Figura 30 – Fórmulas estruturais dos ligantes mtdmPz e L4	118
Figura 31 - Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ para o ligante mtdmPz	119
Figura 32 – A) Numeração de hidrogênios (letras em azul) e carbonos (números em vermelho) para o ligante L4 . Espectros de RMN em DMSO-d ₆ para L4 B) ¹ H, C) ¹³ C DEPTQ, D) ¹ H- ¹³ C HSQC e E) ¹ H- ¹³ C HMBC.	120

Figura 33 - Estrutura molecular do complexo Pd1 , identificando os átomos e suas organizações espaciais por meio de elipsoides com 50% de nível de probabilidade. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização.	127
Figura 34 - Estrutura molecular do complexo Pd2 , identificando os átomos e suas organizações espaciais por meio de elipsoides com 50% de nível de probabilidade. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização.	127
Figura 35 - Estrutura molecular do complexo Pd3 , identificando os átomos e suas organizações espaciais por meio de elipsoides com 50% de nível de probabilidade. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização.	128
Figura 36 – Enfraquecimento das ligações Pd-S e Pd-P devido à competição pela densidade eletrônica quando o enxofre e o fósforo estão trans um ao outro. R = metil, flúor, metóxi.....	129
Figura 37 - Planos ideais para o complexo Pd1 que passam pelos átomos não-hidrogenóides dos fragmentos S1/Pd1/N1 (plano em azul) e P1/Pd1/Cl1 (plano em vermelho). Os hidrogênios foram omitidos para melhor visualização.	131
Figura 38 - Planos ideais para o complexo Pd2 que passam pelos átomos não-hidrogenóides dos fragmentos S1/Pd1/N1 (plano em azul) e P1/Pd1/Cl1 (plano em vermelho). Os hidrogênios foram omitidos para melhor visualização.	131
Figura 39 - Planos ideais para o complexo Pd3 que passam pelos átomos não-hidrogenóides dos fragmentos S1/Pd1/N1 (plano em azul escuro), P1/Pd1/Cl1 (plano em vermelho), S1A/Pd1A/N1A (plano em azul claro) e P1A/Pd1A/Cl1A (plano em rosa). Os hidrogênios foram omitidos para melhor visualização.	132
Figura 40 - Espectro vibracional na região do infravermelho para os complexos Pd1-Pd3	133
Figura 41 – Numeração de hidrogênios e carbonos para os complexos Pd1-Pd3 . Hidrogênio: A) Pd1 B) Pd2 C) Pd3 . Carbonos: D) Pd1 E) Pd2 F) Pd3	136
Figura 42 - Espectro de RMN em DMSO-d ₆ para o complexo Pd1 . A) ¹H, B) ¹³C DEPTQ, C) ³¹P, D) ¹H-¹³C HSQC, E) ¹H-¹³C HMBC	137
Figura 43 - Espectro de RMN em DMSO-d ₆ para o complexo Pd2 . O círculo preto representa DMSO residual. A) ¹H, B) ¹³C DEPTQ, C) ³¹P, D) ¹H-¹³C HSQC, E) ¹H-¹³C HMBC	139
Figura 44 - Espectro de RMN em DMSO-d ₆ para o complexo Pd3 . O círculo preto representa DMSO residual. A) ¹H, B) ¹³C DEPTQ, C) ³¹P, D) ¹H-¹³C HSQC, E) ¹H-¹³C HMBC	141

Figura 45 - Espectro de RMN ^1H em DMSO- d_6 para o complexo Pd1 em A) 0h, B) 24h e C) 48h.....	145
Figura 46 - Espectro de RMN ^1H em DMSO- d_6 para o complexo Pd2 em A) 0h, B) 24h e C) 48h.....	146
Figura 47 - Espectro de RMN ^1H em DMSO- d_6 para o complexo Pd3 em A) 0h, B) 24h e C) 48h.....	146
Figura 48 - Espectro de RMN ^1H em DMSO- d_6 e tampão fosfato (pH = 7,3; proporção de 9:1) para o complexo Pd1 em A) 0h, B) 24h e C) 48h.	147
Figura 49 - Espectro de RMN ^1H em DMSO- d_6 e tampão fosfato (pH = 7,3; proporção de 9:1) para o complexo Pd2 em A) 0h, B) 24h e C) 48h.	147
Figura 50 - Espectro de RMN ^1H em DMSO- d_6 e tampão fosfato (pH = 7,3; proporção de 9:1) para o complexo Pd3 em A) 0h, B) 24h e C) 48h.	148
Figura 51 - Estrutura molecular do complexo Pd4 , identificando os átomos e suas organizações espaciais por meio de elipsoides com 50% de nível de probabilidade. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização.	149
Figura 52 - Planos ideais para o complexo Pd4 que passam pelos átomos não-hidrogenóides dos fragmentos S(003)/Pd(01)/N(009) (plano em azul escuro), P(2)/Pd(01)/Cl(06) (plano em vermelho), S(004)/Pd(02)/N(00F) (plano em azul claro) e P(1)/Pd(02)/Cl(06) (plano em rosa). Os hidrogênios foram omitidos para melhor visualização.....	151
Figura 53 - Espectro vibracional na região do infravermelho para o complexo Pd4	152
Figura 54 - Espectro de ressonância magnética nuclear em DMSO- d_6 para Pd4 . A) ^1H , B) ^{13}C DEPTQ, C) ^{31}P , D) ^1H - ^{13}C HSQC e E) ^1H - ^{13}C HMBC.	154
Figura 55 - Espectro de RMN ^1H em DMSO- d_6 para o complexo Pd4 em A) 0h, B) 24h e C) 48h.....	159
Figura 56 - Espectro de RMN ^{31}P em DMSO- d_6 para o complexo Pd4 em A) 0h, B) 24h e C) 48h.....	159
Figura 57 – Conversão do MTT em Formazan em células viáveis.....	161
Figura 58 – Morfologia de células A2780cis na ausência (controle) e presença de Ag4 (1,0 – 12,0 μM). A cisplatina (17,0 – 34,0 μM) foi utilizada como referência.	167
Figura 59 - Morfologia de células MCF-7 na ausência (controle) e presença de Pd1 (2,0 – 12,0 μM). A cisplatina (38,0 μM) foi utilizada como referência.....	167

Figura 60 - Morfologia de células A2780 na ausência (controle) e presença de Pd4 (0,78 – 6,28 μM). A cisplatina (4,54 μM) foi utilizada como referência.	168
Figura 61 – A) Número e B) tamanho de colônias de células A2780cis na ausência (controle) e presença de Ag4 (0,6 – 1,1 μM) após incubação de 10 dias. A cisplatina (17 μM) foi utilizada como referência.	169
Figura 62 - A) Número e B) tamanho de colônias de células A2780 na ausência (controle) e presença de Pd4 (0,78 – 1,57 μM) após incubação de 10 dias. A cisplatina (4,0 μM) foi utilizada como referência. ns = não significativo; *** muito significativo.	170
Figura 63 – Experimento de inibição da enzima topoisomerase utilizando gel eletroforese.	173
Figura 64 – A) Estudos de inibição da TOP2A pelo complexo Ag4 (1 – 100 μM) por meio de gel eletroforese; C- = DNA superenrolado e C+ = mistura de DNA superenrolado com TOP2A. B) Quantificação de DNA superenrolado na ausência (C- e C+) e presença de Ag4 (1 – 100 μM). Para análise estatística, *p < 0,05; ***p < 0,0006 e ****p < 0,0001.	174
Figura 65 – Melhor pose de docking para Ag4 na região N-terminal da TOP2A (PDB 1ZXM), sendo o centro metálico de Ag(I) representado em laranja, enxofre em amarelo, nitrogênio em azul, oxigênio em vermelho e carbono em cinza. Os hidrogênios foram omitidos para melhor visualização. A) Ligante phen do complexo Ag4 interagindo com a TOP2A por meio dos resíduos Lys157 e Arg98. B) Nuvem eletrônica de caráter apolar da TOP2A que está envolvida na interação com Ag4	176
Figura 66 – Estrutura da albumina do soro humano (HSA).	179
Figura 67 – Espectro de fluorescência da HSA a 298 K e 310 K na ausência e presença (1,67 – 15,0 μM) de A) Pd1 e B) Pd4	181
Figura 68 – Gráficos de Stern-Volmer para a A) Pd1 e B) Pd4 a 298K e 310 K.	182
Figura 69 - Gráficos de Stern-Volmer modificado para a A) Pd1 e B) Pd4 a 298K e 310 K.	184
Figura 70 - Espectros de emissão de fluorescência para os sistemas A) Ibuprofeno livre (Ibu; $1,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$), mistura binária equimolar de HSA e Ibuprofeno ($1,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$), adições crescentes de Pd1 ($1,0 \times 10^{-6}$ – $8,33 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$) B) Varfarina livre (Var; $1,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$), mistura binária equimolar de HSA e Varfarina ($1,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$), adições crescentes de Pd1 ($1,0 \times 10^{-6}$ – $8,33 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$).	188

Figura 71 - Formas canônicas de ressonância da ligação peptídica, sendo **R** e **R'** = H, alquil, aril ²⁸⁸. 189

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Atribuição dos sinais de absorção na região do infravermelho para os ligantes R-cTSC .	78
Tabela 2 – Valores de deslocamento e suas respectivas atribuições de hidrogênio e carbono para o ligante H-cTSC .	83
Tabela 3 - Valores de deslocamento e suas respectivas atribuições de hidrogênio para o ligante Me-cTSC .	84
Tabela 4 - Valores de deslocamento e suas respectivas atribuições de hidrogênio para o ligante Ph-cTSC .	88
Tabela 5 – Valores de %CHN calculados e experimentais para os complexos Ag1-Ag3 .	91
Tabela 6 - Atribuição dos sinais de absorção na região do infravermelho para os complexos Ag1-Ag3 .	92
Tabela 7 – Valores de condutividade molar (Λ_M) para os complexos Ag1-Ag3 (1×10^{-3}) em DMSO.	94
Tabela 8 – Relação m/z experimental para o íon molecular $[M^+]$ dos complexos Ag1-Ag3 .	97
Tabela 9 - Valores de deslocamento e suas respectivas atribuições de hidrogênio para Ag1 .	105
Tabela 10 - Valores de deslocamento e suas respectivas atribuições de carbono para Ag1 .	106
Tabela 11 - Valores de deslocamento e suas respectivas atribuições de hidrogênio para Ag2 .	107
Tabela 12 - Valores de deslocamento e suas respectivas atribuições de carbono para Ag2 .	108
Tabela 13 - Valores de deslocamento e suas respectivas atribuições de hidrogênio para Ag3 .	109
Tabela 14 - Valores de deslocamento e suas respectivas atribuições de carbono para Ag3 .	110
Tabela 15 - Atribuição dos sinais de absorção na região do infravermelho para os ligantes mtdmPz e L4 .	117
Tabela 16 - Valores de deslocamento e suas respectivas atribuição de hidrogênio para o ligante mtdmPz .	119

Tabela 17 - Valores de deslocamento e suas respectivas atribuição de hidrogênio e carbono para o ligante L4	123
Tabela 18 – Interação entre hidrogênio H _r e oxigênio (função álcool) em L4	124
Tabela 19 - Valores de CHN% para os complexos 1-3	125
Tabela 20 – Comparação entre distâncias de ligação Pd-P para sistemas de fórmula geral [PdCl(mtdmPz)(PPh ₃ R)].	130
Tabela 21 - Atribuição dos sinais de absorção na região do infravermelho para os complexos Pd1-Pd3	134
Tabela 22 - Valores de condutividade molar (Λ_M) para os complexos Pd1-Pd3 em DMSO.	135
Tabela 23 - Valores de deslocamento de ¹ H, ¹³ C e ³¹ P e suas respectivas atribuições de hidrogênio, carbono e fósforo para os complexos Pd1-Pd3	143
Tabela 24 - Atribuição dos sinais de absorção na região do infravermelho para o complexo Pd4	152
Tabela 26 - Valores de deslocamento e suas respectivas atribuição de hidrogênio e carbono para o complexo Pd4	157
Tabela 27 - Valores de IC ₅₀ para R-cTSC (R = H; fenil), Ag1 e Ag3	161
Tabela 28 – Valores de IC ₅₀ para Ag4 determinados por Lazzarini, A. B. ¹	163
Tabela 29 - Valores de IC ₅₀ para Pd1-Pd3	164
Tabela 30 – Valores de IC ₅₀ para L4 e Pd4	165
Tabela 31 – Valores de K _{SV} e K _q para HSA na presença de Pd1 ou Pd4 a 298 K e 310 K.....	182
Tabela 32 – Valores de K _b , número de sítios de ligação (n) e grandezas termodinâmicas (entalpia, entropia e energia de Gibbs) para a interação entre HSA e Pd1 ou Pd4	185
Tabela 33 – Ordem de grandeza de K _b para sistemas análogos a Pd1 e Pd4	186
Tabela 34 - Valores de constante de ligação (K _b) entre Pd1 e HSA na ausência (sem sonda) e presença de Ibuprofeno ou Varfarina.	188
Tabela 35 – Valores de IC ₅₀ frente a catepsinas B e L na ausência e presença de heparina.	192
Tabela 36 – Porcentagem de inibição das catepsinas B e L pelos compostos reportados por Moura et al. ¹²⁹ a 10 μ M e na ausência de heparina.	193

LISTA DE TABELAS – APÊNDICE

Tabela AP1 - Dados do cristal, da coleta e do refinamento para os complexos Pd1-Pd3	219
Tabela AP2 - Distância de ligações na esfera de coordenação para os compostos Pd1-Pd3	221
Tabela AP3 - Ângulos na esfera de coordenação para os compostos Pd1-Pd3	223
Tabela AP4 - Dados do cristal, da coleta e do refinamento para o complexo Pd4 .	225
Tabela AP5 - Distância de ligações na esfera de coordenação para o composto Pd4	226
Tabela AP6 - Ângulos na esfera de coordenação para o composto Pd4	227

LISTA DE TABELAS – ANEXO

Tabela AN1 - Distância de ligações na esfera de coordenação para compostos de fórmula geral $[\text{PdCl}(\text{N,S-})(\text{PPh}_3)]$ reportados na literatura.....	228
Tabela AN2 - Ângulos na esfera de coordenação para compostos de fórmula geral $[\text{PdCl}(\text{N,S-})(\text{PPh}_3)]$ reportados na literatura.....	230
Tabela AN3 – Deslocamento de RMN ^{31}P para compostos de fórmula geral $[\text{PdCl}(\text{tdmPz})(\text{PPh}_3)]$ reportados na literatura.....	232

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2008: linhagem celular tumoral de ovário

3-AP: triapina; 3-aminopiridina-2-carboxaldeído tiossemicarbazona

A2780: linhagem celular tumoral de ovário

A2780cis: linhagem celular tumoral de ovário resistente à cisplatina

A431: linhagem celular tumoral de pele

A549: linhagem celular tumoral de pulmão

ACN: acetonitrila

ANP: adenosina-5'-(b,c-imido)trifosfato

ATP: trifosfato de adenosina

B_0 : campo magnético estático

B_1 : campo magnético induzido

B_{eff} : campo magnético efetivo

ca.: cerca

$CDCl_3$: clorofórmio deuterado

DMEM: meio de cultura *Dulbecco's Modified Eagle Medium*

DMEM/F12: mistura dos meios de cultura DMEM e *Ham's F12*

DMSO: dimetilsulfóxido

$DMSO-d_6$: dimetilsulfóxido deuterado

DNA: Ácido desoxirribonucleico

DNA OC: DNA circular relaxado

DNA SC: DNA superenrolado

Dp44mT: di-2-piridilcetona-4,4-dimetil-3-tiossemicarbazona

DpC: di-2-piridilcetona-4-cicloexil-4-metil-3-tiossemicarbazona

DRX: difração de raios-X

DU-145: linhagem celular tumoral de próstata

e.g.: por exemplo

EGF: Fator de Crescimento Epidérmico

ESI-MS: espectrometria de massas com ionização por electrospray

FBS: soro fetal bovino

FDA: *Food and Drug Administration*

H28: linhagem celular tumoral de pulmão

H2052: linhagem celular tumoral de pulmão

HCT-15: linhagem celular tumoral de cólon e reto

HS: soro equino

HSA: albumina do soro humano

HSAB: teoria ácido-base de Pearson

HT-29: linhagem celular tumoral de cólon

IC₅₀: concentração inibitória de 50% da viabilidade celular

i.g.: isto é

I.S.: índice de seletividade

IUPAC: *International Union of Pure and Applied Chemistry*

IV: infravermelho

K: condutividade elétrica

K_b: constante de ligação

KB: linhagem celular tumoral oral

L1210: linhagem celular tumoral de leucemia

LLC: linhagem celular tumoral de pulmão

LM3: linhagem celular tumoral de mama murino

LP07: linhagem celular tumoral de pulmão murino

[M⁺]: íon molecular

m/z: relação massa-carga

MCF-7: linhagem celular tumoral de mama

MCF-7R: linhagem celular tumoral de mama resistente à cisplatina

MCF-10A: linhagem celular não-tumoral de mama

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

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

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

ORTEP: *Oak Ridge Thermal Ellipsoid Program*

phen: 1,10-fenantrolina

PDB: *Protein Data Bank*

PPh₃: trifenilfosfina

PSN-1: linhagem celular tumoral de pâncreas

RMN: ressonância magnética nuclear

RMSD: desvio médio quadrático

RNA: ácido ribonucleico

ROS: espécies reativas de oxigênio

RPMI-1640: meio de cultura *Roswell Park Memorial Institute*

RR: ribonucleotide redutase

SIS: *Scientific Instrument Services*

TdmPz: tiocarbamoilpirazol

TOP: topoisomerase

TOP1: topoisomerase I

TOP1A: topoisomerase I α

TOP1B: topoisomerase I β

TOP2: topoisomerase II

TOP2A: topoisomerase II α

TOP2B: topoisomerase II β

TSC: tiossemicarbazona

λ : comprimento de onda

δ (IV): deformação angular no plano

δ (RMN): deslocamento

Λ_M : condutividade molar

%CHN: análise elementar

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	40
1.1	Câncer	40
1.2	Quimioterápicos à base de platina(II): uma ferramenta para a cura do câncer	41
1.3	Estratégias para o <i>design</i> de novos complexos metálicos bioativos	45
1.4	Ligantes quelato biologicamente ativos	47
1.5	Complexos à base de prata(I) e paládio(II)	53
1.6	Hipótese	56
2	OBJETIVOS	58
2.1	Objetivo Geral	58
2.2	Objetivos Específicos	58
3	METODOLOGIA	59
3.1	Instrumentação	59
3.2	Síntese	59
3.2.1	Ligantes <i>trans</i> -cinamaldeído- <i>N</i> (4)- <i>R</i> -tiossemicarbazona (<i>R</i> -cTSC)	59
3.2.2	Complexos de fórmula [Ag(phen)(<i>R</i> -cTSC)]NO ₃ .H ₂ O (Ag1-Ag3)	61
3.2.3	Ligante <i>N</i> ,3,5-trimetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbotioamida (mtdmPz)	63
3.2.4	Ligante 5-hidroxi-3,5-dimetil- <i>N</i> -(4-nitrofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbotioamida (L4)	64
3.2.5	Complexos de fórmula [PdCl(mtdmPz)PPh ₃] <i>R</i> (Pd1-Pd3)	65
3.2.6	Complexo de fórmula [PdCl(L4)PPh ₃] (Pd4)	67
3.3	Caracterização	68
3.4	Estudos de estabilidade em solução	68
3.5	Ensaio biológicos	68
3.5.1	Cultivo celular e ensaio de MTT	68

3.5.2 Ensaio de Morfologia Celular.....	69
3.5.3 Ensaio Clonogênico.....	69
3.5.4 Ensaio de Inibição da Topoisomerasella.....	70
3.5.5 Ensaios de Interação com HSA	71
3.5.6 Ensaios de Inibição das Catepsinas B e L.....	73
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	75
4.1 Química.....	75
4.1.1 Compostos de prata(I)	75
4.1.2 Compostos de paládio(II)	75
4.2 Caracterização	76
4.2.1 Compostos de prata(I)	76
4.2.2 Compostos de paládio(II)	116
4.3 Ensaios Biológicos	160
4.3.1 Ensaio de MTT.....	160
4.3.2 Ensaio de Morfologia Celular.....	166
4.3.3 Ensaio Clonogênico.....	168
4.3.4 Ensaio de Inibição da Topoisomerasella.....	171
4.3.5 Ensaios de Interação com HSA	177
4.3.6 Ensaios de Inibição das Catepsinas B e L.....	189
4 CONCLUSÃO.....	194
REFERÊNCIAS.....	196
APÊNDICE.....	219
ANEXO.....	228

1 INTRODUÇÃO

1.1 Câncer

Todas as doenças que são resultantes de uma mutação genética irreversível e que ocasiona na proliferação celular de forma desordenada ²⁻⁵. Além de fatores hereditários, esta mutação genética é consequência do contato contínuo com espécies denominadas agentes carcinogênicos ^{3; 6; 7}. A American Chemical Society ⁸ reúne diversos agentes carcinogênicos já descritos na literatura, como tabaco, radiação ionizante, óleos minerais sem o tratamento adequado e asbesto, o qual é comumente conhecido como amianto. Outros fatores que podem corroborar para o aumento da incidência mundial da doença são aumentos da longevidade da população e da densidade demográfica ²⁸. Uma vez que o tempo de contato com agentes carcinogênicos é diretamente proporcional ao aumento da probabilidade de desenvolver a doença, pessoas idosas representam um grupo de risco maior.

Carcinogênese é o termo utilizado para descrever o desenvolvimento de um tumor ⁶. Inicialmente, células saudáveis são inicializadas ao apresentarem alterações em sua expressão gênica por agentes carcinogênicos (inicialização) ⁹. Em seguida, o lento e gradual contato com o agente carcinogênico promove a célula iniciada em maligna (promoção) ⁹. Na última etapa (progressão), tem-se a formação de um tumor pela reprodução desenfreada das células malignas ⁹.

Algumas importantes biomoléculas relacionadas à formação de tumores são as proteínas Rb e p53 ¹⁰⁻¹³. A proteína Rb é chave para a regulação do ciclo celular, logo atividades anômalas da mesma são vinculadas ao aumento da reprodução das células ^{10; 11}. Por sua vez, a perda das funções proteicas de p53 pode ocasionar na diminuição de morte celular, pois sua principal função deve-se à resposta ao estresse celular, ao controle do reparo do DNA e à apoptose ^{10; 13-15}. É relatado que 50% - 60% dos casos de câncer reportados apresentam mutação genética do p53 ^{15; 16}.

Como um dos principais problemas de saúde pública, acredita-se que 20% da população mundial poderá apresentar caso clínico de câncer ¹⁷⁻¹⁹. Em 2022, foram registrados quase 20 milhões de novos casos de câncer, compreendendo 49,2% na Ásia, 22,4% na Europa, 21,2% na América, 5,9% na África e 1,3% na Oceania ²⁰.

Quando se trata de mortalidade, no mesmo período, houve cerca de 10 milhões de óbitos, sendo 56,1% na Ásia, 20,4% na Europa, 14,9% na América, 7,8% na África e 0,76% na Oceania ²¹.

Estima-se que seja reportado um aumento de 47% (28,4 milhões) a mais de novos casos de câncer até 2040 em âmbito global, além de ocorrer, nesse período, cerca de 16,3 milhões de óbitos ²²⁻²⁴. Ademais, há a projeção de um aumento de 60% na incidência de câncer até 2045 em comparação com os valores reportados em 2022 na América ¹⁹. Para os Estados Unidos em 2025, são estimados cerca de 2 milhões de novos casos de câncer e 600 mil óbitos ¹⁸. Por sua vez, no cenário brasileiro, tem-se a expectativa de 704 mil novos casos da doença entre 2023 e 2025, sendo as regiões Sul e Sudeste predominantemente afetadas, representando 70% de toda a incidência nacional ¹⁷. Em 2022, foram registrados valores superiores a 600 mil novos casos e 200 mil óbitos no Brasil ²⁵.

Devido à pandemia do COVID-19, oriunda do coronavírus SARS-CoV-2, houve um atraso tanto no diagnóstico quanto no tratamento de pacientes ^{18; 26}. Como consequência, é esperado que haja mais diagnósticos além dos previstos durante vários anos subsequentes ¹⁸. Estima-se que pode haver um aumento de 4.000 a 7.000 óbitos mundialmente devido ao câncer colorretal até 2040.

Como também representa um problema econômico, o câncer gerou um ônus em torno de US\$ 200 bilhões para os Estados Unidos em 2020, o que corresponde a um aumento de 10% dos valores onerados em 2015 ²⁹.

Neste contexto, diversas formas de tratamento foram desenvolvidas, como cirurgia, radioterapia e quimioterapia ^{3; 30; 31}.

1.2 Quimioterápicos à base de platina(II): uma ferramenta para a cura do câncer

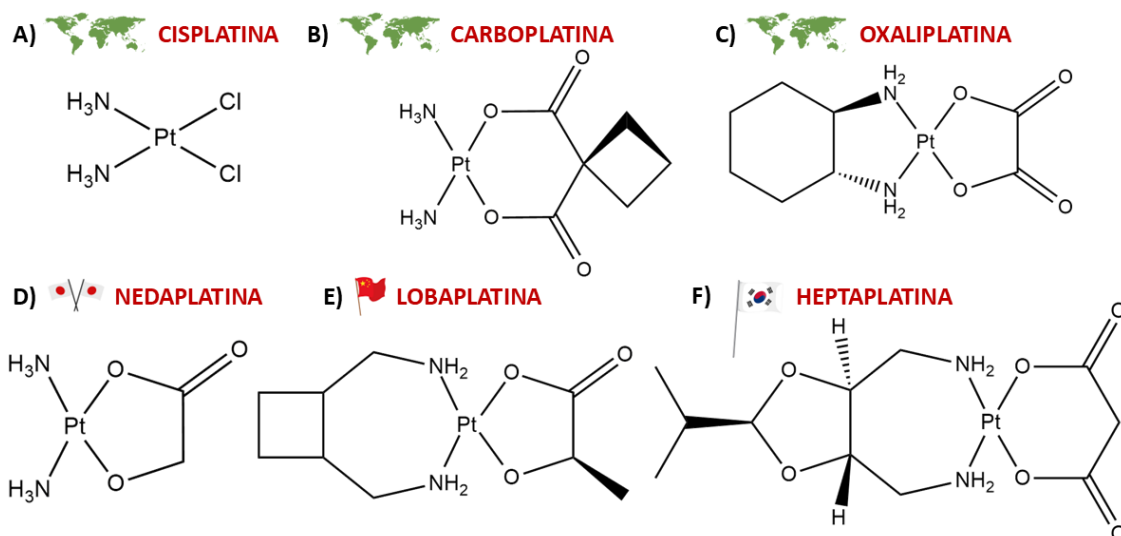
A quimioterapia engloba todas as formas de tratamento que são caracterizadas pela administração de fármacos a fim de combater uma doença ³². Este termo foi primeiramente empregado no início do século XX por Paul Ehrlich ao desenvolver

compostos frente a doenças infecciosas ³³. Quando aplicado a doenças não-infecciosas, como o câncer, após a Primeira Guerra Mundial, utilizou-se de derivados da mostarda nitrogenada (bis(2-cloroetil)amina) a fim de reduzir linfoma ^{34; 35}. Atualmente, a quimioterapia ainda se destaca como um dos principais pilares na luta contra o câncer ³⁶.

Em 50% dos tratamentos com quimioterapia, são utilizados metalofármacos à base de platina(II) ^{30; 31; 37}. A principal representante destes compostos é a cisplatina (Figura 1a) ³⁸. A *cis*-diamindicloridoplatina(II) teve suas propriedades biológicas reportadas por Barnett Rosenberg em 1965 ^{30; 38; 39}. Um sistema à base de eletrodos de Pt e solução de íons amônio e cloreto, ao ser submetido a uma corrente elétrica, resultava na inibição bacteriana da *Escherichia coli* ^{40; 41}. Posteriormente, determinou-se que o efeito era causado pela formação da cisplatina ⁴⁰. Dessa forma, percebeu-se o poder de inibição da bactéria de estudo e, posteriormente, células de sarcoma 180 e L1210 (leucemia) ^{30; 42}. Em 1978, aprovou-se o seu uso para fins terapêuticos pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos ^{38; 42; 43}. No ano seguinte, teve autorização para uso clínico na União Europeia e Reino Unido ³⁸.

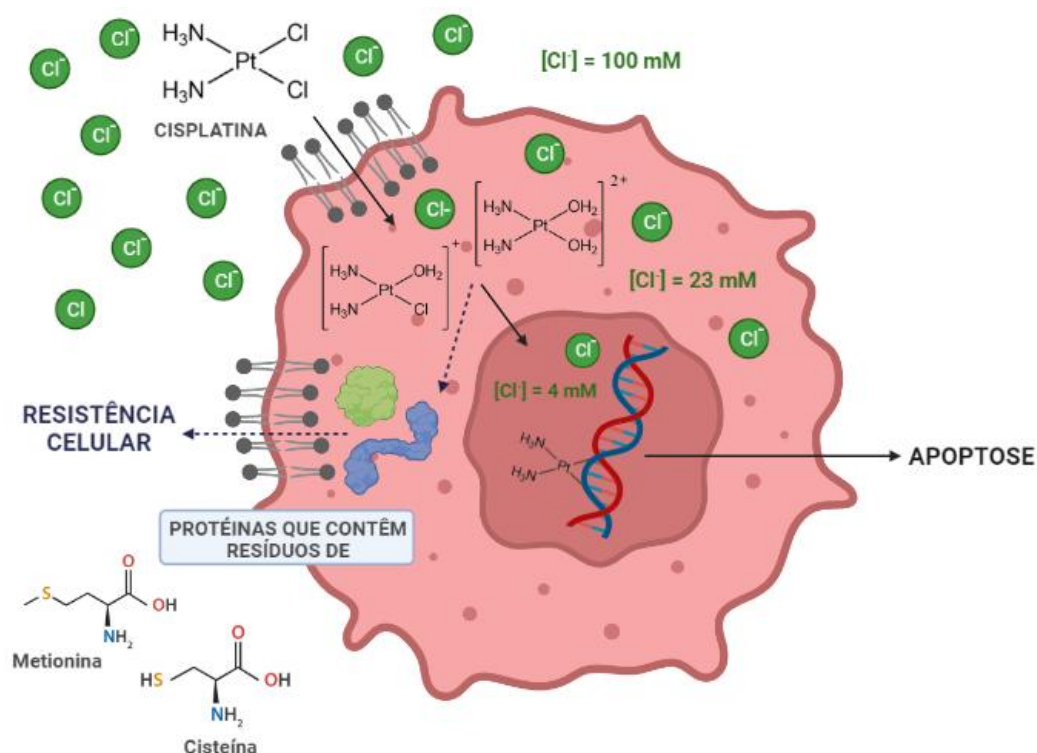
Oriundo dos esforços relacionados à obtenção de novos agentes antineoplásicos contendo o centro metálico de platina(II), foram desenvolvidos diferentes complexos ao redor do mundo, conhecidos como compostos de 2ª e 3ª geração. Alguns exemplos que se destacam são carboplatina e oxaliplatina, as quais são comercializadas a âmbito global, nedaplatina no Japão, lobaplatina na China e heptaplatina na Coreia do Sul (Figura 1b-f) ^{44; 45}. A aprovação da carboplatina pelo FDA ocorreu em 1989 e da oxaliplatina em 2002 ^{30; 42; 44}.

Figura 1 – Fórmulas estruturais de metalofármacos aprovados para uso clínico. **A)** Cisplatina, **B)** Carboplatina, **C)** Oxaliplatina, **D)** Nedaplatina, **E)** Lobaplatina e **F)** Heptaplatina.



Todos os compostos análogos à cisplatina apresentam estrutura quadrática planar ^{46; 47}. Na cisplatina, o melhor grupo de saída é o ligante clorido, enquanto em outras espécies tem-se o ligante carboxilato ⁴⁵. De forma geral, o complexo é hidrolisado, isto é, os ligantes lábeis são substituídos por moléculas de H₂O e, como consequência, o composto neutro se torna catiônico (Figura 2) ^{30; 39; 46-48}. Essa reação é possível apenas no meio intracelular devido à mudança de concentração de íons cloreto no meio. Ao passo que o meio extracelular apresenta em torno de 100 mmol L⁻¹ de Cl⁻, o citoplasma e o núcleo contêm 23 mmol L⁻¹ e 4 mmol L⁻¹ respectivamente ^{30; 39; 43}. Inevitavelmente, os compostos positivamente carregados são eletrostaticamente atraídos por nucleófilos, e.g. proteínas e DNA ^{38; 46; 47}.

Figura 2 – Mecanismo de ação geral para metalofármacos à base de platina(II), exemplificado pela cisplatina.



Fonte: Lazzarini, A. B. ¹.

O DNA é reconhecido como o alvo biológico primário dos compostos descritos ^{30; 39; 49-51}. As moléculas de água são substituídas pela ligação do centro metálico à biomacromolécula ³⁸. Dentre diversas possibilidades de adutos formados, destacam-se aqueles que apresentam ligações do tipo 1,2-intrafito ^{46; 49; 52}. A ligação direta entre a platina(II) e o nitrogênio N(7) de duas guaninas adjacentes representam 65% de todos os adutos formados ^{45; 46; 49; 51}. Como consequência, há uma alteração conformacional do DNA, inviabilizando replicação celular e induzindo morte da mesma via apoptose ⁴⁵.

De acordo com a teoria ácido-base de Pearson (HSAB) ⁵³, ácidos macios estabelecem ligações fortes com bases macias. Aplicando esse conhecimento no contexto descrito, proteínas como a glutatona e metalotioneína, que contêm resíduos de cisteína ou metionina se tornam alvos secundários para os metalofármacos de Pt(II), pois contêm um grupo tiol disponível ^{30; 39; 45; 48}. Estima-se que nas primeiras

24h após a administração da cisplatina, ca. 65 – 95% do composto interaja com proteínas do plasma sanguíneo ^{30; 54}. Esta forma de interação caracteriza um dos mecanismos de resistência celular.

A resistência intrínseca e/ou adquirida de células tumorais frente à cisplatina e análogos representa uma das principais limitações de sua utilização ^{23; 39; 45; 46; 52; 54}. Além disso, os compostos de 1ª e 2ª geração podem ocasionar na formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), resultando na desfuncionalização da célula ^{47; 48; 51}. Em adição, o baixo índice de seletividade (I.S.) acarreta a interação dos compostos com ambas as linhagens celulares tumorais e não-tumorais, levando a diversos efeitos colaterais ^{45; 55}. Dentre eles, são frequentemente reportados toxicidade gastrointestinal, ototoxicidade, nefrotoxicidade, neurotoxicidade, mielossupressão e hepatotoxicidade ^{30; 45-47; 56}. Mashayekhi-Sardoo *et al.* ⁵⁶ relatam que cerca de 23% a 35% dos pacientes que entraram em contato com a cisplatina tiveram diminuição de sua função renal.

Face ao exposto, o desenvolvimento de novos agentes antineoplásicos se mostra de grande valia.

1.3 Estratégias para o *design* de novos complexos metálicos bioativos

O arcabouço molecular de um composto pode ser determinante para as suas propriedades resultantes ⁵⁷. A coordenação de diferentes ligantes a diversos centros metálicos pode conferir espécies que apresentem lipofilicidades, solubilidade em água, propriedades biológicas e redox divergentes entre si ⁵⁸⁻⁶². Isso é possível, pois geometrias moleculares, tipos de interação com alvos biológicos, assim como fatores cinéticos e termodinâmicos podem ser modulados ^{57; 60; 63}. Destaca-se que mecanismos de resistência celular podem ser superados por meio da complexação ⁵⁹.

O metal pode desempenhar diferentes papéis no organismo, sendo eles funcional, estrutural e transportador ⁶⁴. No primeiro caso, o alvo biológico se liga diretamente ao metal, exemplificado pelo mecanismo da cisplatina e análogos ⁶⁴.

Quando ele possibilita a geometria molecular necessária para a interação com uma biomolécula, ele desempenha papel estrutural ⁶⁴. Finalmente, ao carrear um ligante biologicamente ativo ao alvo biológico, ele age como um transportador ⁶⁴.

Portanto, o tipo de ligação formada entre o ligante e o centro metálico afeta diretamente as propriedades dos compostos de coordenação e do papel do centro metálico. Conforme mencionado anteriormente, a teoria HSAB de Pearson explica o motivo de ácidos e bases de mesma natureza formarem ligações fortes entre si ⁵³. Utilizando essa abordagem, se o metal apenas transporta o ligante ao alvo biológico ou se liga na biomolécula, é fundamental que a ligação seja possivelmente clivada, logo espera-se que a ligação seja apenas moderavelmente forte.

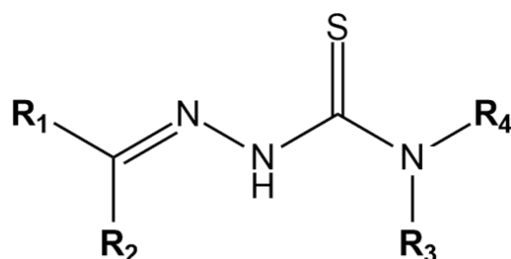
Alguns exemplos de ácidos macios são platina(II), paládio(II), prata(I) e cádmio(II) ⁶⁵⁻⁶⁷. Em contraste, magnésio(II), cálcio(II), titânio(II) e estrôncio(II) representam alguns ácidos duros ⁶⁵. Por fim, o estanho(II), níquel(II), cobre(II) e zinco(II) compõe um grupo que se enquadra na fronteira entre ambas as classificações ⁶⁵. No caso de ácidos macios, há a preferência por bases macias, e.g. enxofre, fósforo e nitrogênio ⁶⁷.

Um segundo efeito importante a serem levado em consideração é o efeito quelato, o qual pode ser classificado em dois vieses: cinético e termodinâmico. Eles ocorrem ao complexar ligantes quelato, i.g. que apresentem 2 ou mais pontos de coordenação, a centros metálicos ⁶⁸.

O efeito quelato termodinâmico abrange o aumento da estabilidade termodinâmica conferida a um sistema devido à variação no número de espécies de produtos de uma reação com os reagentes ⁶⁹⁻⁷². Quanto maior for a variação do número de espécies entre produtos e reagentes, tem-se um aumento da entropia do sistema e, como consequência, percebe-se que o mesmo se torna mais termodinamicamente estável ⁷¹.

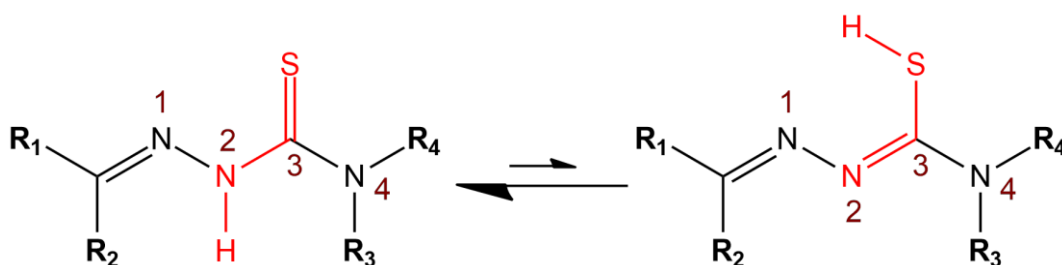
desenvolver uma rica gama de compostos estruturalmente divergentes entre si ⁷⁶. Em adição, também se destaca a facilidade de sua obtenção e o baixo custo relacionado à sua rota sintética ¹. Em suma, as TSCs são oriundas do ataque nucleofílico de uma tiossemicarbazida em aldeídos e cetonas ⁷⁵⁻⁷⁸.

Figura 4 – Fórmula estrutural geral de tiossemicarbazonas. R_1 - R_5 = H, alquil, aril.



Uma característica interessante das TSCs deve-se ao tautomerismo tiona-tiol (Figura 5) ^{74; 79}. O hidrogênio do fragmento hidrazona é altamente ácido, logo a sua desprotonação resulta na ligação C=N, formada pelo carbono tioamídico e o nitrogênio da hidrazona. Como consequência, a ligação entre o carbono e o enxofre perde seu caráter π resultando no do grupo tiol.

Figura 5 – Tautomerismo tiona-tiol em tiossemicarbazonas (TSCs) ^{74; 79}. R_1 - R_5 = H, alquil, aril.



Dentre a grande gama de aplicações do uso de TSCs na área farmacêutica, são destacadas suas ações frente a microorganismos e células tumorais ^{75; 76; 80-82}. Acredita-se que dois principais alvos das tiossemicarbazonas no organismo de mamíferos sejam as enzimas ribonucleotídeo reductase (RR) e topoisomerasas (TOP) ⁸³⁻⁸⁵. Além disso, TSCs são capazes de gerar ROS, diminuir a disponibilidade de ferro para células, sobretudo as tumorais, e induzir apoptose ⁷⁸.

Algumas tiossemicarbazonas estão em estudos avançados para uso clínico. A primeira que ganha destaque é a triapina (3-AP; 3-aminopiridina-2-carboxaldeído tiossemicarbazona) ^{77; 83; 86; 87}. Ela foi aprovada nas fases clínicas I e II e para casos de câncer de mama, próstata, cervical e leucemia ^{86; 87}. Determinou-se que a sua atividade biológica é proveniente da inibição da RR ⁸⁸. Em segundo lugar, a DpC (di-2-piridilcetona 4-cicloexil-4-metil-3-tiossemicarbazona) apresenta menor toxicidade cardíaca e maior eficácia contra tumores mais agressivos ^{81; 89-92}. A DpC encontra-se na fase clínica I ^{81; 90}. Não menos importante, tem-se a Dp44mT (di-2-piridilcetona-4,4-dimetil-3-tiossemicarbazona), a qual é responsável pela ativação do gene NDRG1 e a subsequente inibição do processo metastático ^{89; 91}. O composto se mostrou promissor para superar mecanismos de resistência celular ⁹³. Por esses motivos, a Dp44mT é encontrada na fase pré-clínica ⁹³.

Como um ligante bioativo, as tiossemicarbazonas podem apresentar atividade biológica potencializada ao se coordenar a um centro metálico, além de demonstrarem, em geral, menor toxicidade em relação à molécula puramente orgânica ^{75; 76; 85; 87}. Hernández e colaboradores ⁸² desenvolveram cinco complexos metálicos bisquelatos inéditos de tiossemicarbazonas à base de Pd(II). Os ligantes livres apresentaram baixa atividade antiproliferativa, atingindo valores de IC₅₀ de 26,45 – >250 µM, 25,46 – >250 µM e 25,73 – >250 µM para de células tumorais humanas de próstata (DU145), mama (MCF-7) e cólon (HT-29) respectivamente ⁸². Por sua vez, os compostos se mostraram promissores, compreendendo, na mesma ordem de linhagens celulares, 0,01 – 8,27 µM, 0,13 – 6,95 µM e 0,05 – 8,20 µM, logo a coordenação foi fundamental para a atividade biológica resultante ⁸².

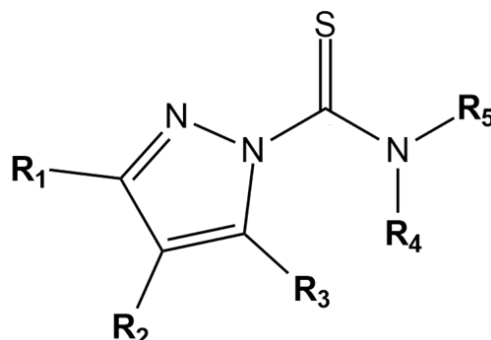
Miglioli *et al.* ⁹⁴ reportaram novos complexos metálicos à base de níquel(II), cobre(II) e zinco(II). Enquanto os ligantes tiossemicarbazonas se mostraram inativas

(>100 μM) frente a células tumorais HCT-15 (colorretal), 2008 (ovário), PSN-1 (pâncreas), A431 (pele), MCF-7 (mama) e MDA-MB-231 (mama; triplo-negativo), os compostos de Ni(II) e Cu(II) demonstraram atividade significativa contra as mesmas linhagens, exibindo valores de IC_{50} compreendendo a faixa de 0,2 – 8,3 μM , 4,7 – 10,3 μM , 1,4 – 11,2 μM , 0,7 – 9,3 μM respectivamente ⁹⁴. Estudos adicionais com os compostos de cobre **4** ($[\text{Cu}(\text{HL}^4)]_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) e **5** e ($[\text{Cu}(\text{HL}^5)]_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$), sendo $\text{NaH}_2\text{L}^4 = 2,3$ -dihidroxi-5-sulfonato-benzaldeído-3-tiossemicarbazona de sódio e $\text{NaH}_2\text{L}^5 = 2,3$ -dihidroxi-3-metoxi-5-sulfonato-benzaldeído-4-etil-3-tiossemicarbazona, revelaram que eles induzem morte celular por um mecanismo que não compreende apoptose ⁹⁴. Por fim, ensaios *in vivo* indicaram redução de 83,4% do tumor causado por células LLC (pulmão) em ratos após tratamento com o complexo **5** ⁹⁴.

Um exemplo adicional é referente ao trabalho desenvolvido por Scaccaglia e colaboradores ⁹⁵, no qual a complexação de ligantes inativos (>100 μM) frente a diversas linhagens tumorais humanas de pulmão (A549, H28 e H2052) foram coordenados ao ouro(III) e os compostos resultantes apresentaram IC_{50} na faixa de 1 – 33 μM . Ensaios de interação com biomoléculas revelam a possível interação das espécies com o DNA, sobretudo o composto 2, o qual contém dois grupos lábeis coordenados ao centro metálico ⁹⁵. Ademais, experimentos *in vitro* sugerem morte celular por apoptose e a geração de estresse oxidativo ⁹⁵.

Uma segunda família de ligantes orgânicos que é promissora na luta contra o câncer compreende os tiocarbamoilpirazóis (TdmPz; Figura 6) ⁹⁶. Os TdmPz são considerados análogos às tiossemicarbazonas, portanto apresentam várias propriedades em comum ⁹⁷. Além disso, além dos pirazóis já serem moléculas biologicamente ativas, ao serem hidrolisadas, pode ser obtida a pirazolina, cuja atividade biológica também tem sido fortemente reportada ^{96; 97; 98; 99; 100}. Ressalta-se também que, por apresentarem capacidade de quelar metais por meio dos átomos de enxofre e nitrogênio imínico, tais compostos se tornam mais estáveis com a formação de um anel de cinco membros entre o metal e o ligante ⁹⁶.

Figura 6 - Fórmula estrutural geral de tiocarbamoilpirazois (TdmPz). R_1 - R_5 = H, alquil, aril.



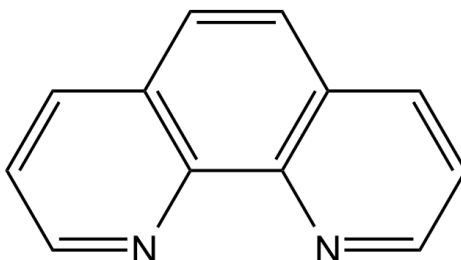
Barra *et al.*⁹⁷ relatou o desenvolvimento de 4 novos compostos de coordenação contendo o *N'*-metil-3,5-dimetil-1-tiocarbamoilpirazol (mtdmPz) coordenado ao centro metálico de paládio(II)⁹⁷. Em adição ao arcabouço molecular, há dois ligantes lábeis, sendo clorido (**1**), bromido (**2**), iodido (**3**) e ciano (**4**)⁹⁷. Ao passo que o ligante mtdmPz se mostrou inativo ($>140 \mu\text{M}$) frente às células tumorais murinas de mama (LM3) e pulmão (LP07), os compostos apresentaram atividade proliferativa relevante para ambos os tecidos, atingindo valores de IC_{50} equivalentes a $2,47 - 3,84 \mu\text{M}$ e $1,21 - 2,7 \mu\text{M}$ respectivamente⁹⁷. Nas mesmas condições, a cisplatina exibiu valores de $30,3 \pm 3,72 \mu\text{M}$ (LM3) e $4,3 \pm 0,45 \mu\text{M}$ (LP07)⁹⁷. Ademais, por meio da investigação de possíveis modos de interação entre os compostos e a guanosina e DNA superenrolado, sugere-se que possa haver outros alvos biológicos adicionais que conferem a atividade determinada *in vitro*⁹⁷.

Por sua vez, a 1,10-fenantrolina (phen; Figura 7) é classificada como um ligante *N*-heteroarene com elevada estabilidade redox e facilidade de funcionalização¹⁰¹. Na Química de Coordenação, são altamente vantajosas, pois são fortes σ -doadoras e π -aceitadoras¹⁰¹. Além disso, são ligantes quelantes por ambos os átomos de nitrogênio (*N,N*-)¹⁰¹.

Diversas moléculas análogas à phen apresentam atividade biológica substancial, sobretudo frente a células tumorais¹⁰². É reportado que suas propriedades no organismo podem ser provenientes da sua estrutural planar e a consequente interação com o DNA como agente intercaladora entre pares de bases

nitrogenadas ¹⁰²⁻¹⁰⁴. Um segundo mecanismo possível deve-se a interações de tipo hidrofóbicas com o sulco menor da dupla hélice ¹⁰⁴.

Figura 7 – Fórmula estrutural da 1,10-fenantrolina (phen).



Em um estudo recente do grupo, Silva *et al.* ¹⁰⁵ reportou três complexos metálicos inéditos contendo Ag(I), 1,10-fenantrolina e 2-formilpiridina-*N*(4)-*R*-tiossemicarbazona (L; *R* = H, metil e etil). Os compostos de fórmula geral [Ag(phen)L]NO₃ se mostraram altamente ativos frente às linhagens celulares humanas tumorais A549, MCF-7 e MDA-MB-231, demonstrando valores de IC₅₀ variando entre 1,49 – 2,64 μM, 11,07 – 20,90 μM, e 3,87 – 9,54 μM respectivamente. Por sua vez, a cisplatina, nas mesmas condições, apresentou IC₅₀ equivalente a 38,37 ± 2,05 μM, >50 μM e 48,84 ± 0,29 μM. Com a espécie que apresentou o maior índice de seletividade (I.S. = 5,1) usando a linhagem não tumoral de mama (MCF-10A), fizeram-se estudos mais aprofundados que sugerem a indução de morte celular via apoptose nas células MDA-MB-231, assim como a alteração do potencial de membrana mitocondrial e o aumento de ROS. Ademais, propõe-se que os complexos metálicos interajam fracamente com a molécula de DNA e que o mecanismo das espécies seja divergente ao apresentado pela cisplatina e seus derivados de 2^a e 3^a geração.

Dessa forma, a investigação de tiossemicarbazonas, tiocarbamoilpirazóis e 1,10-fenantrolina frente a diferentes centros metálicos pode resultar em respostas interessantes para o desenvolvimento de compostos que apresentem atividade antitumoral.

1.5 Complexos à base de prata(I) e paládio(II)

A rica química do paládio tem feito o mesmo se destacar em diversas áreas, como catálise, baterias e desenvolvimento de possíveis fármacos ^{66; 106}. Quando se trata da Química Inorgânica Medicinal, as semelhanças estruturais com compostos análogos de platina(II) resultam em potenciais arquiteturas moleculares no desenvolvimento de um potencial agente antineoplásico ¹⁰⁷⁻¹¹².

O Pd(II), assim como a Pt(II), forma compostos diamagnéticos de geometria quadrática planar ^{64; 113}. Além disso, ambos os ácidos são classificados como macios, o que confere boa estabilidade termodinâmica ao se ligar a bases igualmente macias (e.g. *S*, *N*, *P*) ^{60; 108}. Destaca-se que eles também apresentam raio iônico similar, exibindo valores equivalentes a 64 pm e 60 pm para o Pd(II) e Pt(II), respectivamente, quando considerado número de coordenação 4 ¹¹⁴. Isso ocorre visto à contração lantanídica do segundo metal, a qual é proveniente da blindagem ineficiente dos orbitais internos e preenchidos 4*f* para com os mais externos ¹¹⁵.

Por outro lado, podem ser observados diferentes cinéticas e, consequentemente, mecanismos de ação divergentes para compostos de Pd(II) e Pt(II) ¹¹⁶. São destacadas interações com enzimas como catepsinas e topoisomerases ¹¹⁷. Dessa forma, são esperados compostos que supere os entraves resultantes dos complexos à base de platina(II).

Três complexos de Pd(II) inéditos foram reportados por Barra *et al.* ¹¹⁸, apresentando fórmula geral $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tu}^*)_2]^{2+}$, sendo *tu** equivalente a derivados de tioureia. Os compostos apresentaram excelente inibição celular frente às células tumorais MCF-7, MCF-7R (mama; resistente à cisplatina) e KB (oral), além de ser indicado que os compostos apresentem modo de interação divergente ao apresentado pela cisplatina, visto que não interagem com a guanosina e exibem valores de constante de ligação K_b com o DNA na ordem de 10^4 M^{-1} ¹¹⁸. Como foi observada interação com a enzima topoisomerase II, acredita-se que a mesma possa ser um dos alvos biológicos ¹¹⁸.

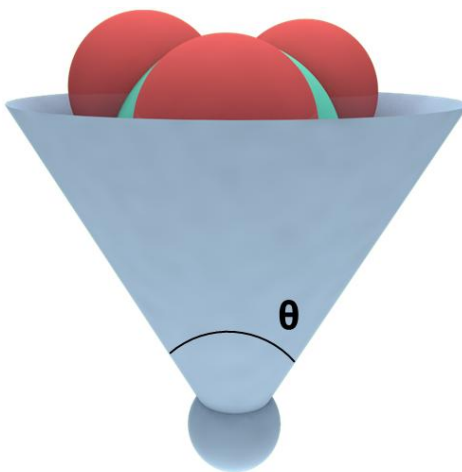
Contudo, indo de encontro às vantagens advindas da utilização de Pd(II) no *design* de novas espécies antitumorais, as mesmas tendem a reagir na ordem de 10^5

vezes mais rápido do que os de Pt(II) ^{108-110; 119}. Como consequência à elevada cinética de troca de ligantes, pode ocorrer a formação de subespécies antes que o composto chegue no alvo biológico ^{109; 120; 121}.

Uma estratégia promissora deve-se à utilização de ligantes quelantes a fim de advir benefícios provenientes do efeito quelato ^{96; 112; 116; 121; 122}. Além disso, o estabelecimento de ligações fortes se mostra de grande valia ^{102; 122}. Por fim, a inserção de ligantes volumosos e estericamente impedidos pode dificultar com que ocorra possíveis reações indesejadas ^{108; 116; 122; 123}. Isso ocorre, pois complexos quadrático planares apresentam troca de ligantes por meio do mecanismo associativo, ou seja, há a formação de um intermediário pentacoordenado de maior energia ¹²⁴⁻¹²⁶. Neste contexto, a inserção de um ligante fosfínico pode se mostrar uma estratégia interessante ^{62; 123}.

Uma forma de mensurar o impedimento estérico da trifenilfosfina (PPh₃) e de moléculas similares é por meio do ângulo formado entre o metal e a extremidade do ligante fosfínico ^{114; 127}. Esta medida é conhecida como Ângulo de Cone de Tolman (Figura 8) ^{114; 127}. Espera-se que conforme maior for o ângulo obtido, maior seja o impedimento estérico e, como consequência, menor a velocidade de substituição de ligantes ¹¹⁴. A PPh₃ apresenta ângulo de cone aproximado a 145° ¹¹⁴.

Figura 8 – Ângulo de cone de Tolman para ligantes fosfínicos.



Fonte: Lazzarini, A. B. ¹²⁸.

Também é necessário ressaltar que a trifenilfosfina e seus análogos podem aumentar a lipofilicidade do composto resultante, interferindo diretamente na concentração do mesmo que adentra a célula e assim, na atividade biológica resultante ^{62; 112; 123}.

Para os compostos reportados por Rocha *et al.* ¹¹², todos exibiram atividade antiproliferativa superior à da cisplatina contra a linhagem celular LM3, demonstrados pelos valores de IC₅₀ 2,21 – 11,64 µM (compostos **2-5**) e 30,3 ± 3,7 µM (cisplatina). Estudos adicionais indicam possível interação com o DNA ¹¹². Em um trabalho recente, Moura *et al.* ¹²⁹ investigaram o efeito citotóxico de complexos de fórmula [PdCl(RtdmPz)(PPh₃)] (RtdmPz = 1-iminotiolato-3,5-dimetilpirazóis). Apesar de ser moderadamente ativo contra células MCF-7, o complexo [PdCl(ftdmPz)(PPh₃)] (ftdmPz = *N*-fenil-1-iminotiolato-3,5-dimetilpirazol) foi capaz de inibir a atividade das catepsinas B e L para 58 e 39%, respectivamente, sob uma concentração de 10 µM ¹²⁹.

Entretanto, um segundo metal também tem sido amplamente estudado. A prata é empregada em produtos eletrônicos, células fotovoltaicas, materiais nanoparticulados e na área da saúde ⁶⁷. Neste último aspecto, tem-se a Ag(I) sendo conhecida por suas potencialidades anti-inflamatórias, em reduzir tumores e em inibir colônias bacterianas ¹³⁰⁻¹³². Já há um fármaco à base de Ag(I) sendo comercializado, a sulfadiazina de prata, cuja principal recomendação é seu uso em tratamentos de infecções antimicrobianas em queimaduras ^{131; 133}.

Acredita-se que o íon Ag(I) seja a principal espécie ativa frente a alvos biológicos ^{134; 135}. Em adição, propõe-se que os mecanismos de ação em bactérias e células tumorais sejam similares ¹³⁴. São reportados múltiplos alvos biológicos no organismo, tais quais coordenação com grupos tiol provenientes na membrana e no interior de células, interação com ácidos nucleicos do DNA e geração de ROS ^{131; 134}.

Bresciani e colaboradores ¹³⁶ relatam um novo composto de Ag(I) contendo ligantes bidentados de fórmula [Ag(OCNEt₂)] e que exibe elevada citotoxicidade frente à linhagem celular A2780 (câncer de ovário; IC₅₀ = 0,4 ± 0,1 µM). Sugere-se que a atividade observada seja resultado da indução à apoptose devido à disfunção mitocondrial e a consequente produção exacerbada de ROS ¹³⁶.

Destaca-se que os compostos de prata(I) não sejam fortemente tóxicos a células não-tumorais ¹³². Para este fim, os compostos precisam ter solubilidade em água, estabilidade, lipofilicidade e habilidades redox adequadas para que os íons de Ag(I) sejam adequadamente liberados no organismo ¹³⁰. Isso pode ser uma barreira encontrada no desenvolvimento de potenciais agentes antineoplásicos utilizando este metal, uma vez que a prata(I) é um metal de camada preenchida (d^{10}), o que acarreta uma energia de estabilização do campo cristalino nula ^{114; 137}. Este fato é observado na sua alta labilidade e a formação de compostos com diferentes geometrias moleculares ¹¹⁴. Neste contexto, estratégias como as apresentadas para diminuir a cinética de troca de ligantes para complexos de Pd(II) também podem ser empregadas para compostos à base de Ag(I).

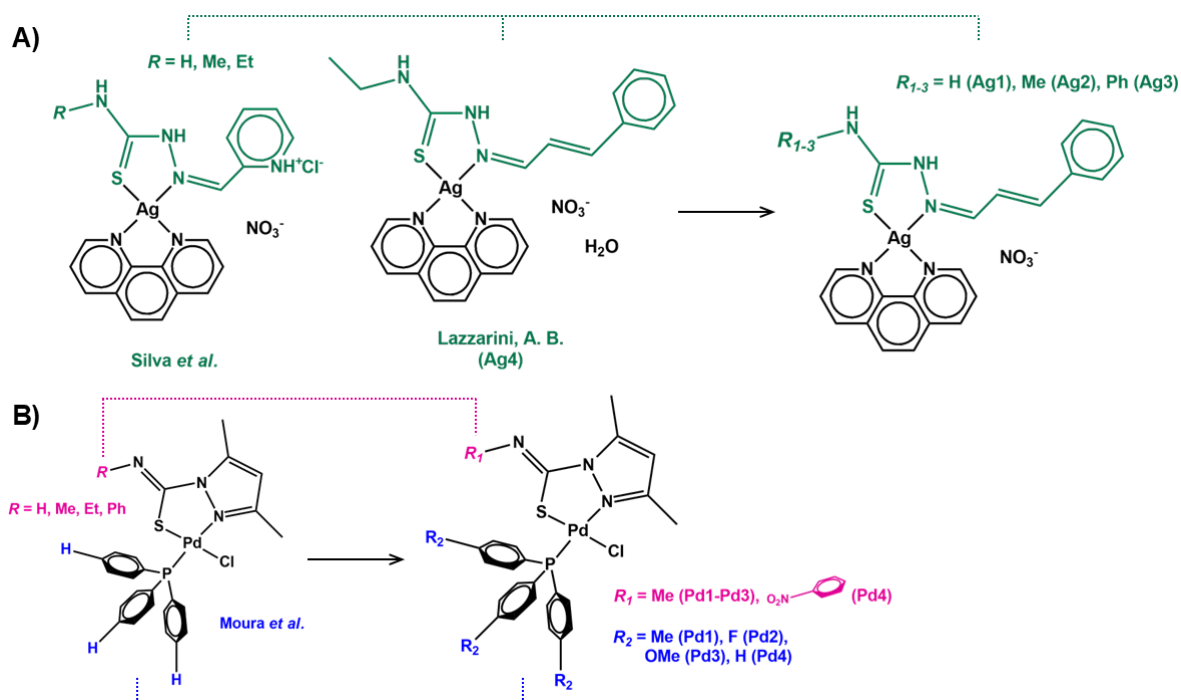
Silva *et al.* ¹³⁸ desenvolveram três novos compostos de fórmula geral $[AgCl(PPh_3)_2(L_n)]$, sendo L_n = 3-metoxi-4-hidroxibenzaldeído tiossemicarbazona (L1), 3-metoxi-4-[2-(morfolina-1-il)-etoxi]benzaldeído tiossemicarbazona (L2), e 3-metoxi-4-[2-(piperidina-1-il)etoxi]benzaldeído tiossemicarbazona (L3). Os ligantes se mostraram inativos frente às linhagens A549 (pulmão), MCF-7 (mama) e MDA-MB-231 (mama; triplo-negativa), enquanto os complexos apresentaram atividade antiproliferativa promissora na faixa de $5,63 \pm 0,13 \mu M$ a $18,80 \pm 0,63 \mu M$ ¹³⁸. Ensaios *in vitro* indicam que o complexo contendo o ligante L1 induz a apoptose e a mudança do potencial de membrana mitocondrial, indicando assim a mitocôndria como um possível alvo biológico da molécula de estudo ¹³⁸.

1.6 Hipótese

Face ao exposto e a fim de obter maior entendimento entre a mudança estrutural dos compostos reportados por Silva *et al.* ^{105; 138} e as respectivas atividades biológicas, assim como continuar os estudos iniciados por Lazzarini, A. B. ¹, propõe-se a síntese, a caracterização e a avaliação do potencial antitumoral de ligantes e complexos metálicos inéditos à base de prata(I), tiossemicarbazonas e 1,10-fenantrolina (Figura 9a). Ademais, motivados pelos resultados descritos por Moura *et al.* ¹²⁹, estudou-se também sistemas à base de paládio(II) contendo tiocarbamoilpirazóis e ligantes fosfínicos (Figura 9b).

Destaca-se que, com exceção do composto **Ag4**, todos os demais complexos metálicos são inéditos. Ademais, o ligante **L4** também é, neste trabalho, reportado pela primeira vez na literatura.

Figura 9 - Modificações estruturais propostas para os complexos metálicos **A)** de Ag(I) com base nos compostos reportados por Silva *et al.*¹⁰⁵ e Lazzarini, A. B.¹; **B)** de Pd(II) fundamentados pelos descritos por Moura *et al.*¹²⁹.



2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Objetivando obter maior entendimento acerca da relação estrutura-atividade de sistemas contendo ligantes imínicos, o objetivo geral desse projeto envolve a síntese, a caracterização e a avaliação do potencial da atividade antitumoral de complexos metálicos inéditos à base de paládio(II) e prata(I), assim como a sua capacidade em interagir com biomoléculas, e.g. DNA.

2.2 Objetivos Específicos

- Síntese e caracterização dos ligantes tiossemicarbazonas (**R-cTSC**) e tiocarbamoilpirazois (**mtdmPz** e **L4**);
- Síntese e caracterização dos complexos metálicos à base de prata(I) de fórmula geral $[Ag(phen)(R-cTSC)]NO_3$, sendo $R = H$, metil, fenil (**Ag1-Ag4**);
- Síntese e caracterização dos complexos metálicos à base de paládio(II) de fórmula geral $[Pd(mTdmPz)(PPh_3-R)]$, sendo $R = \text{metil, flúor, metóxi}$ (**P1-Pd3**);
- Síntese e caracterização do complexo metálico $[Pd(L4)(PPh_3)]$ (**Pd4**);
- Avaliação da atividade antiproliferativa frente a linhagens celulares de alto impacto (e.g. A2780, A2780cis, A549, MRC-5, MCF-7, MDA-MB-231 e MCF-10A);
- Avaliação *in vitro* do perfil morfológico de células tumorais pelos compostos mais promissores e do seu potencial como agente citotóxico e citostático;
- Avaliação do potencial inibitório de **Ag4** com a enzima topoisomerase II α (TOP2A) e estudos de interação entre as espécies *in silico*;
- Investigação da interação entre **Pd1** e **Pd4** com a proteína albumina do soro humano (HSA);
- Avaliação do potencial inibitório entre **Pd1-Pd3** com a enzimas catepsinas B e L.

REFERÊNCIAS

- ¹ LAZZARINI, A. B. **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.** 2022. Dissertação (Mestrado). Instituto de Química. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho'.
- ² NATIONAL CANCER INSTITUTE. **What is Cancer?** 2021. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>>. Acesso em: 17 Nov. 2025.
- ³ WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer.** 2025. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>. Acesso em: 17 Nov. 2025.
- ⁴ EL TEKLE, G.; GARRETT, W. S. Bacteria in cancer initiation, promotion and progression. **Nature Reviews Cancer**, v. 23, n. 9, p. 600-618, 2023.
- ⁵ INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **O que é câncer?** 2022. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>. Acesso em: 17 Nov. 2025.
- ⁶ WIJETUNGA, N. A. *et al.* The head and neck cancer genome in the era of immunotherapy. **Oral Oncology**, v. 112, p. 105040, 2021.
- ⁷ CANCER RESEACRH UK. **Genes, DNA and cancer.** 2023. Disponível em: <<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/what-is-cancer/genes-dna-and-cancer>>. Acesso em: 17 Nov. 2025.
- ⁸ AMERICAN CANCER SOCIETY. Known and Probable Human Carcinogens. 2024. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/understanding-cancer-risk/known-and-probable-human-carcinogens.html>>. Acesso em: 17 Nov. 2025.
- ⁹ INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Como surge o câncer?** 2022. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer>>. Acesso em: 17 Nov. 2025.
- ¹⁰ DIXON, K.; KOPRAS, E. Genetic alterations and DNA repair in human carcinogenesis. **Seminars in Cancer Biology**, v. 14, n. 6, p. 441-448, 2004.
- ¹¹ DICK, F. A.; RUBIN, S. M. Molecular mechanisms underlying RB protein function. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 14, n. 5, p. 297-306, 2013.
- ¹² THANGAVELU, P. U. *et al.* The RB protein: more than a sentry of cell cycle entry. **Trends in Molecular Medicine**, 2025.
- ¹³ MUSTAFA, M. *et al.* Apoptosis: A Comprehensive Overview of Signaling Pathways, Morphological Changes, and Physiological Significance and Therapeutic Implications. **Cells**, v.13, n. 22, 2024.

- ¹⁴ WANG, H. *et al.* Targeting p53 pathways: mechanisms, structures and advances in therapy. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 8, n. 1, p. 92, 2023.
- ¹⁵ HERNÁNDEZ BORRERO, L. J.; EL-DEIRY, W. S. Tumor suppressor p53: Biology, signaling pathways, and therapeutic targeting. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**, v. 1876, n. 1, p. 188556, 2021.
- ¹⁶ HASSANPOUR, S. H.; DEGHANI, M. Review of cancer from perspective of molecular. **Journal of Cancer Research and Practice**, v. 4, n. 4, p. 127-129, 2017.
- ¹⁷ INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil**. 2023. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em: 17 Nov. 2025.
- ¹⁸ SIEGEL, R. L. *et al.* Cancer statistics, 2025. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 75, n. 1, p. 10-45, 2025.
- ¹⁹ ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Câncer**. 2025. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>>. Acesso em: 17 Nov. 2025.
- ²⁰ WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Absolute numbers, Incidence, Both sexes, in 2022**. 2024. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0>. Acesso em: 17 Nov. 2025.
- ²¹ WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Absolute numbers, Mortality, Both sexes, in 2022**. 2024. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&types=1>. Acesso em: 17 Nov. 2025.
- ²² SUNG, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.
- ²³ SHARMA, N. K. *et al.* Understanding Cancer's Defense against Topoisomerase-Active Drugs: A Comprehensive Review. **Cancers**, v. 16, n. 4, p. 680, 2024.
- ²⁴ ROQUE-DIAZ, Y. *et al.* The Dark Side of Platinum Based Cytostatic Drugs: From Detection to Removal. **Processes**, v. 9, n. 11, p. 1873, 2021.
- ²⁵ WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Brazil**. 2022. Disponível em: <<https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheet.pdf>>. Acesso em: 17 Nov. 2025.
- ²⁶ MACHADO, R. A. *et al.* A New Heteroleptic Zn(II) Complex with Schiff Bases Sensitizes Triple-Negative Breast Cancer Cells to Doxorubicin and Paclitaxel. **Pharmaceutics**, v. 16, n. 12, p. 1610, 2024.
- ²⁷ VAN DEN PUTTELAAR, R. *et al.* Impact and Recovery from COVID-19–Related Disruptions in Colorectal Cancer Screening and Care in the US: A Scenario Analysis. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 32, n. 1, p. 22-29, 2023.

- ²⁸ BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.
- ²⁹ NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Financial Burden of Cancer Care**. 2022. Disponível em: <https://progressreport.cancer.gov/after/economic_burden>. Acesso em: 17 Nov. 2025.
- ³⁰ GHOSH, S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. **Bioorganic Chemistry**, v. 88, p. 102925, 2019.
- ³¹ KONTOGHIOGHES, G. J. Advances on Chelation and Chelator Metal Complexes in Medicine. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 7, p. 2499, 2020.
- ³² NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Chemotherapy to Treat Cancer**. 2025. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/chemotherapy>>. Acesso em: 21 Nov. 2025.
- ³³ DEVITA, V. T., JR.; CHU, E. A History of Cancer Chemotherapy. **Cancer Research**, v. 68, n. 21, p. 8643-8653, 2008.
- ³⁴ AMERICAN CANCER SOCIETY. A Brief History of Cancer. 2025. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/understanding-cancer/history-of-cancer.html>>. Acesso em: 17 Nov. 2025.
- ³⁵ YALE SCHOOL OF MEDICINE. **Chemotherapy: From the Trenches of Warfare A Weapon to Fight Cancer**. 2024. Disponível em: <<https://medicine.yale.edu/ycci/clinicaltrials/learnmore/tradition/chemotherapy/>>. Acessado em: 17 Nov. 2025.
- ³⁶ SINGH, P.; LIM, B. Targeting Apoptosis in Cancer. **Current Oncology Reports**, v. 24, n. 3, p. 273-284, 2022.
- ³⁷ 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.
- ³⁸ RANASINGHE, R.; MATHAI, M. L.; ZULLI, A. Cisplatin for cancer therapy and overcoming chemoresistance. **Heliyon**, v. 8, n. 9, 2022.
- ³⁹ BASU, A.; KRISHNAMURTHY, S. Cellular Responses to Cisplatin-Induced DNA Damage. **Journal of Nucleic Acids**, v. 2010, n. 1, p. 201367, 2010.
- ⁴⁰ 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: 17 Nov. 2025.
- ⁴¹ ROSENBERG, B.; VAN CAMP, L.; KRIGAS, T. Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. **Nature**, v. 205, n. 4972, p. 698-699, 1965.

- ⁴² ROMANI, A. M. P. Cisplatin in cancer treatment. **Biochemical Pharmacology**, v. 206, p. 115323, 2022.
- ⁴³ ANTHONY, E. J. *et al.* Metallodrugs are unique: opportunities and challenges of discovery and development. **Chemical Science**, v. 11, p. 12888-12917, 2020.
- ⁴⁴ ROTTENBERG, S.; DISLER, C.; PEREGO, P. The rediscovery of platinum-based cancer therapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 21, n. 1, p. 37-50, 2021.
- ⁴⁵ 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.
- ⁴⁶ AHMAD, S. Kinetic aspects of platinum anticancer agents. **Polyhedron**, v. 138, p. 109-124, 2017.
- ⁴⁷ YU, C. *et al.* Platinum-Based Combination Therapy: Molecular Rationale, Current Clinical Uses, and Future Perspectives. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 63, n. 22, p. 13397-13412, 2020.
- ⁴⁸ HAN, S. *et al.* Studies on the mechanism of ototoxic action of cisplatin and the antagonistic effect of polyphenolic compounds. **Frontiers in Pharmacology**, v. 16, 2025.
- ⁴⁹ CRUL, M. *et al.* DNA-based drug interactions of cisplatin. **Cancer Treatment Reviews**, v. 28, n. 6, p. 291-303, 2002.
- ⁵⁰ YUAN, Z. *et al.* Fraxetin attenuates DNA damage and inflammation in cisplatin-induced nephrotoxicity via FoxO1 activation. **International Immunopharmacology**, v. 147, p. 114010, 2025.
- ⁵¹ TCHOUNWOU, P. B. *et al.* Advances in Our Understanding of the Molecular Mechanisms of Action of Cisplatin in Cancer Therapy. **Journal of experimental pharmacology**, v. 13, p. 303-328, 2021.
- ⁵² KISS, R. C.; XIA, F.; ACKLIN, S. Targeting DNA Damage Response and Repair to Enhance Therapeutic Index in Cisplatin-Based Cancer Treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 15, p.8199, 2021.
- ⁵³ PEARSON, R. G. Hard and soft acids and bases, HSAB, part 1: Fundamental principles. **Journal of Chemical Education**, v. 45, n. 9, p. 581, 1968.
- ⁵⁴ GOODSSELL, D. S. The Molecular Perspective: Cisplatin. **Stem Cells**, v. 24, n. 3, p. 514-515, 2006.
- ⁵⁵ TODOROV, L.; KOSTOVA, I. Recent Trends in the Development of Novel Metal-Based Antineoplastic Drugs. **Molecules**, v. 28, n. 4, p. 1959, 2023.
- ⁵⁶ MASHAYEKHI-SARDOO, H. *et al.* Targeting Endoplasmic Reticulum Stress by Natural and Chemical Compounds Ameliorates Cisplatin-Induced Nephrotoxicity: A Review. **Biological Trace Element Research**, v. 203, n. 5, p. 2687-2700, 2025.

- ⁵⁷ ALY, A. A. *et al.* Transition Metal Complexes of Thiosemicarbazides, Thiocarbohydrazides, and Their Corresponding Carbazones with Cu(I), Cu(II), Co(II), Ni(II), Pd(II), and Ag(I)—A Review. **Molecules**, v. 28, n. 4, p. 1808, 2023.
- ⁵⁸ PETROVIĆ, Đ. S. *et al.* Synthesis, characterization, HSA binding, molecular docking, cytotoxicity study, and antimicrobial activity of new palladium(II) complexes with propylenediamine derivatives of phenylalanine. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 246, p. 112283, 2023.
- ⁵⁹ GAMBINO, H. B. A. D. The Wide Pharmacological Versatility of Semicarbazones, Thiosemicarbazones and Their Metal Complexes. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 4, n. 1, p. 31-39, 2004.
- ⁶⁰ CIPRIANI, M. *et al.* Effect of the metal ion on the anti *T. cruzi* activity and mechanism of action of 5-nitrofuryl-containing thiosemicarbazone metal complexes. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2014, n. 27, p. 4677-4689, 2014.
- ⁶¹ FELEMBAN, M. F. *et al.* Recent advances in Schiff base coinage metal complexes as anticancer agents: A comprehensive review (2021–2025). **Dyes and Pigments**, v. 237, p. 112710, 2025.
- ⁶² ROSTÁN, S. *et al.* Pt(II) and Pd(II) complexes with coumarin-thiosemicarbazone hybrid ligands and triphenylphosphine coligand as potential anti *T. cruzi* agents. **Journal of Molecular Structure**, v. 1313, p. 138711, 2024.
- ⁶³ PAGES, B. J. *et al.* Metal complex interactions with DNA. **Dalton Transactions**, v. 44, n. 8, p. 3505-3526, 2015.
- ⁶⁴ ROCHA, F. V. **Síntese, caracterização e estudo da atividade antitumoral de complexos de paládio(II) com ligantes sulfurados e trifenilfosfina**. 2013. Tese (Doutorado). Instituto de Química. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho'.
- ⁶⁵ BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. D. P.; BARREIRO, E. J. Uma visão da química bioinorgânica medicinal. **Química Nova**, v. 30, p. 2062-2067, 2007.
- ⁶⁶ POURNARA, A. D. *et al.* Leveraging Hard–Soft Acid–Base Interactions for Effective Palladium Capture in Acidic Solutions. **Chemistry of Materials**, v. 36, n. 6, p. 3013-3021, 2024.
- ⁶⁷ HAMZA, M. F. *et al.* Synthesis of Sulfur-Grafted Chitosan Biopolymers and Improvement to Their Sorption of Silver Ions from Different Aqueous Solutions. **Sustainability**, v. 16, n. 13, p. 5282, 2024.
- ⁶⁸ BRAIBANTI, A. *et al.* Thermodynamic evaluation of chelate and cooperativity effects. **Inorganica Chimica Acta**, v. 79, p. 91-92, 1983.
- ⁶⁹ SAGRESTI, L. *et al.* Simulating Metal Complex Formation and Ligand Exchange: Unraveling the Interplay between Entropy, Kinetics, and Mechanisms on the Chelate Effect. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 21, n. 18, p. 8950-8962, 2025.

- ⁷⁰ FARIAS, R. D. **Química de coordenação: fundamentos e atualidades**. ed. Átomo, Campinas–SP, p. 151-152, 2005.
- ⁷¹ RODGERS, G. E. **Química inorgânica descritiva, de coordenação e de estado sólido**. 3ª ed. São Paulo: 2018.
- ⁷² CARTER, M. J.; BEATTIE, J. K. Kinetic chelate effect. Chelation of ethylenediamine on platinum(II). **Inorganic Chemistry**, v. 9, n. 5, p. 1233-1238, 1970.
- ⁷³ MIESSLER, G. L.; FISCHER, P. J.; TARR, D. A. **Química Inorgânica**. 5ª ed. São Paulo: Pearson, 2014.
- ⁷⁴ LOBANA, T. S. *et al.* Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals—An overview. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, n. 7, p. 977-1055, 2009.
- ⁷⁵ SINGH, V. *et al.* Recent developments on the potential biological applications of transition metal complexes of thiosemicarbazone derivatives. **Polyhedron**, v. 245, p. 116658, 2023.
- ⁷⁶ TENÓRIO, R. P. *et al.* Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. **Química Nova**, v. 28, p. 1030-1037, 2005.
- ⁷⁷ KOWOL, C. R. *et al.* Vanadium(IV/V) complexes of Triapine and related thiosemicarbazones: Synthesis, solution equilibrium and bioactivity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 152, p. 62-73, 2015.
- ⁷⁸ BHUSHAN SHAKYA AND PARAS NATH, Y. Thiosemicarbazones as Potent Anticancer Agents and their Modes of Action. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 8, p. 638-661, 2020.
- ⁷⁹ VEG, E. *et al.* Some Biological Applications and Mechanistic Insights of Benzaldehyde-Substituted Thiosemicarbazones and Their Metal Complexes: A Review. **Natural Sciences**, v. 5, n. 1-2, p. e70005, 2025.
- ⁸⁰ KHAN, A. *et al.* 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.
- ⁸¹ KAYA, B. *et al.* Isosteric Replacement of Sulfur to Selenium in a Thiosemicarbazone: Promotion of Zn(II) Complex Dissociation and Transmetalation to Augment Anticancer Efficacy. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 67, n. 14, p. 12155-12183, 2024.
- ⁸² HERNÁNDEZ, W. *et al.* Synthesis and Characterization of New Palladium(II) Thiosemicarbazone Complexes and Their Cytotoxic Activity against Various Human Tumor Cell Lines. **Bioinorganic Chemistry and Applications**, v. 2013, n. 1, p. 524701, 2013.

- ⁸³ MATESANZ, A. I. *et al.* Mononuclear Pd(II) and Pt(II) complexes with an α -N-heterocyclic thiosemicarbazone: cytotoxicity, solution behaviour and interaction versus proven models from biological media. **Inorganic Chemistry Frontiers**, v. 5, n. 1, p. 73-83, 2018.
- ⁸⁴ OLIVEIRA, C. G. *et al.* Palladium(II) complexes with thiosemicarbazones derived from pyrene as topoisomerase IB inhibitors. **Dalton Transactions**, v. 48, n. 44, p. 16509-16517, 2019.
- ⁸⁵ JACOB, J. M. *et al.* Multi-faceted investigation of copper(II) chelates based on ONS donor thiosemicarbazone: Crystal structures, spectral aspects, DNA binding, cytotoxicity and computational studies. **Journal of Molecular Structure**, v. 1319, p. 139463, 2025.
- ⁸⁶ ENYEDY, É. A. *et al.* Complex formation and cytotoxicity of Triapine derivatives: a comparative solution study on the effect of the chalcogen atom and NH-methylation. **Dalton Transactions**, v. 49, n. 46, p. 16887-16902, 2020.
- ⁸⁷ OHUI, K. *et al.* Triapine Derivatives Act as Copper Delivery Vehicles to Induce Deadly Metal Overload in Cancer Cells. **Biomolecules**, v. 10, n. 9, p. 1336, 2020.
- ⁸⁸ LIN, X.-D. *et al.* Three Pt(II) complexes based on thiosemicarbazone: synthesis, HSA interaction, cytotoxicity, apoptosis and cell cycle arrest. **RSC Advances**, v. 7, n. 42, p. 26478-26486, 2017.
- ⁸⁹ GUO, Z.-L. *et al.* The novel thiosemicarbazone, di-2-pyridylketone 4-cyclohexyl-4-methyl-3-thiosemicarbazone (DpC), inhibits neuroblastoma growth in vitro and in vivo via multiple mechanisms. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 9, n. 1, p. 98, 2016.
- ⁹⁰ DHARMASIVAM, M. *et al.* The thiosemicarbazone, DpC, broadly synergizes with multiple anti-cancer therapeutics and demonstrates temperature- and energy-dependent uptake by tumor cells. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, v. 1866, n. 8, p. 130152, 2022.
- ⁹¹ SHEERNALY, N. *et al.* Synthesis and biological evaluation of thiosemicarbazone-based antibody–drug conjugates. **RSC Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 8, p. 3512-3521, 2025.
- ⁹² SESTAK, V. *et al.* Novel and potent anti-tumor and anti-metastatic di-2-pyridylketone thiosemicarbazones demonstrate marked differences in pharmacology between the first and second generation lead agents. **Oncotarget**, v. 6, n. 40, 2015.
- ⁹³ ISMAIL, M. *et al.* Biomimetic Dp44mT-nanoparticles selectively induce apoptosis in Cu-loaded glioblastoma resulting in potent growth inhibition. **Biomaterials**, v. 289, p. 121760, 2022.
- ⁹⁴ MIGLIOLI, F. *et al.* Anticancer activity of new water-soluble sulfonated thiosemicarbazone copper(II) complexes targeting disulfide isomerase. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 276, p. 116697, 2024.

- ⁹⁵ SCACCAGLIA, M. *et al.* Gold(III) complexes with thiosemicarbazone ligands: insights into their cytotoxic effects on lung cancer cells. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 251, p. 112438, 2024.
- ⁹⁶ ROCHA, F. V. *et al.* 3,5-Dimethyl-1-thiocarbamoylpyrazole and its Pd(II) complexes: Synthesis, spectral studies and antitumor activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 5, p. 1698-1702, 2010.
- ⁹⁷ BARRA, C. V. *et al.* Synthesis, cytotoxic activity and DNA interaction of Pd(II) complexes bearing *N'*-methyl-3,5-dimethyl-1-thiocarbamoylpyrazole. **Polyhedron**, v. 65, p. 214-220, 2013.
- ⁹⁸ TESSMANN, J. W. *et al.* Antitumor potential of 1-thiocarbamoyl-3,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles in human bladder cancer cells. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 94, p. 37-46, 2017.
- ⁹⁹ KHAN, K. A.; FAIDALLAH, H. M. 1-Substituted carbamoyl and thiocarbamoyl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles as possible cytotoxic and antimicrobial agents. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 31, n. 4, p. 619-627, 2016.
- ¹⁰⁰ LV, P.-C. *et al.* Synthesis and biological evaluation of pyrazole derivatives containing thiourea skeleton as anticancer agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 13, p. 4606-4614, 2010.
- ¹⁰¹ GOLUBEVA, Y. A.; LIDER, E. V. Copper(II) Complexes Based on 2,2'-Bipyridine and 1,10-Phenanthroline as Potential Objects for Developing Antitumor Drugs. **Journal of Structural Chemistry**, v. 65, n. 6, p. 1159-1209, 2024.
- ¹⁰² FEIZI-DEHNAYEBI, M.; DEHGHANIAN, E.; MANSOURI-TORSHIZI, H. A novel palladium(II) antitumor agent: Synthesis, characterization, DFT perspective, CT-DNA and BSA interaction studies via in-vitro and in-silico approaches. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 249, p. 119215, 2021.
- ¹⁰³ ĐURIĆ, S. Ž. *et al.* 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.
- ¹⁰⁴ SILVA, D. E. S. **Desenvolvimento de novos complexos de prata(I) contendo ligantes tiossemicarbazonas com potencial antitumoral contra células de câncer de mama triplo negativo**. 2020. Tese (Doutorado). Instituto de Química. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho'.
- ¹⁰⁵ SILVA, D. E. S. *et al.* 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.
- ¹⁰⁶ DIKMEN, G.; ÜNVER, H. A new Pd(II)-Hydrazide-Triphenylphosphine complex: Synthesis, crystal structure, spectroscopic characterization and theoretical calculations. **Journal of Molecular Structure**, v. 1225, p. 129139, 2021.

- ¹⁰⁷ OLIVEIRA, G. P. *et al.* Palladium(II) and platinum(II) thiophene-based thiosemicarbazones: Synthesis, properties, and anticancer studies. **Journal of Molecular Structure**, v. 1322, p. 140306, 2025.
- ¹⁰⁸ FANELLI, M. *et al.* New trends in platinum and palladium complexes as antineoplastic agents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 310, p. 41-79, 2016.
- ¹⁰⁹ SARWAR, H. M. R. *et al.* Water soluble palladium complexes bearing *NNN*-pincer ligands: synthesis, DFT modeling, ct-DNA interactions and in vitro cytotoxicity studies against breast cancer cell lines. **Dalton Transactions**, v. 54, n. 23, p. 9236-9249, 2025.
- ¹¹⁰ KAZIMIR, A. *et al.* Metallodrugs against Breast Cancer: Combining the Tamoxifen Vector with Platinum(II) and Palladium(II) Complexes. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 6, p. 2023.
- ¹¹¹ CARNEIRO, T. J. *et al.* Metabolic Aspects of Palladium(II) Potential Anti-Cancer Drugs. **Frontiers in Oncology**, v. 10, 2020.
- ¹¹² ROCHA, F. V. *et al.* Synthesis, Characterization, X-ray Structure, DNA Cleavage, and Cytotoxic Activities of Palladium(II) Complexes of 4-Phenyl-3-thiosemicarbazide and Triphenylphosphane. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2013, n. 25, p. 4499-4505, 2013.
- ¹¹³ FAIHAN, A. S. *et al.* Promising bio-active complexes of platinum(II) and palladium(II) derived from heterocyclic thiourea: Synthesis, characterization, DFT, molecular docking, and anti-cancer studies. **Journal of Molecular Structure**, v. 1252, p. 132198, 2022.
- ¹¹⁴ WELLER, M. *et al.* **Química Inorgânica**. 6ª ed. Porto Alegre: Bookman Editora, 2017.
- ¹¹⁵ DE SOUSA FILHO, P. C.; SERRA, O. A. Terras raras no Brasil: histórico, produção e perspectivas. **Química Nova**, v. 37, n. 4, p. 753-760, 2014.
- ¹¹⁶ SCATTOLIN, T. *et al.* A critical review of palladium organometallic anticancer agents. **Cell Reports Physical Science**, v. 2, n. 6, 2021.
- ¹¹⁷ ROCHA, F. V. *et al.* Cationic Pd(II) complexes acting as topoisomerase II inhibitors: Synthesis, characterization, DNA interaction and cytotoxicity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 159, p. 165-168, 2016.
- ¹¹⁸ BARRA, C. V. *et al.* DNA binding, topoisomerase inhibition and cytotoxicity of palladium(II) complexes with 1,10-phenanthroline and thioureas. **Inorganica Chimica Acta**, v. 446, p. 54-60, 2016.
- ¹¹⁹ CZARNOMYSY, R. *et al.* Platinum and Palladium Complexes as Promising Sources for Antitumor Treatments. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 15, p. 8271, 2021.

- ¹²⁰ NASKAR, R. *et al.* Palladium(II) complexes with thioether based ONS donor ligand: Synthesis, characterization, X-ray structure, DFT study and anti-cancer activity. **Inorganica Chimica Acta**, v. 534, p. 120802, 2022.
- ¹²¹ FÉLIX, D. B. *et al.* Kinetic study of the reaction between the cyclopalladated complex $[PdCl(C^2,N-dmba)(tu)]$ (dmba = *N,N*-dimethylbenzylamine, tu = thiourea) and L-cysteine. **Química Nova**, v. 47, n. 6, 2024.
- ¹²² ELSAYED, S. A. *et al.* Synthesis, characterization of ruthenium(II), nickel(II), palladium(II), and platinum(II) triphenylphosphine-based complexes bearing an ONS-donor chelating agent: Interaction with biomolecules, antioxidant, in vitro cytotoxic, apoptotic activity and cell cycle analysis. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 223, p. 111549, 2021.
- ¹²³ DE MOURA, T. R. *et al.* Synthesis, characterization and antitumor activity of palladium(II) complexes of imidazolidine-2-thione. **Transition Metal Chemistry**, v. 42, n. 6, p. 565-574, 2017.
- ¹²⁴ AIZAWA, S.-I.; TANIGUCHI, A.; HARUTA, Y. Reaction mechanism of decomposition of phosphine-bridged Pd(I)-Pd(I) dimers into Pd(II) monomers by molecular iodine. **Journal of Molecular Liquids**, v. 399, p. 124379, 2024.
- ¹²⁵ HARTLEY, F. R.; PÉRIÉ, J. J. Mechanisms of reactions at square planar metal centres. **Nature**, v. 256, n. 5519, p. 636-638, 1975.
- ¹²⁶ JAIN, A. K. *et al.* Comparing Square-Planar RhI and IrI: Metal–Ligand Proton Tautomerism, Fluxionality, and Reactivity. **Organometallics**, v. 41, n. 22, p. 3341-3348, 2022.
- ¹²⁷ BILBREY, J. A. *et al.* Exact ligand cone angles. **Journal of Computational Chemistry**, v. 34, n. 14, p. 1189-1197, 2013.
- ¹²⁸ LAZZARINI, A. B. **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). Instituto de Química. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho'.
- ¹²⁹ MOURA, T. R. *et al.* 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.
- ¹³⁰ MEDICI, S. *et al.* Silver coordination compounds: A new horizon in medicine. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 327-328, p. 349-359, 2016.
- ¹³¹ BANTI, C. N.; HADJIKAKOU, S. K. Anti-proliferative and anti-tumor activity of silver(I) compounds. **Metallomics**, v. 5, n. 6, p. 569-596, 2013.
- ¹³² OTA, A. *et al.* The selective cytotoxicity of silver thiosulfate, a silver complex, on MCF-7 breast cancer cells through ROS-induced cell death. **Pharmacological Reports**, v. 73, n. 3, p. 847-857, 2021.

- ¹³³ RAJU, S. K. *et al.* Silver Complexes as Anticancer Agents: A Perspective Review. **German Journal of Pharmaceuticals and Biomaterials**, v. 1, n. 1, p. 6-28, 2022.
- ¹³⁴ MEDICI, S. *et al.* Medical Uses of Silver: History, Myths, and Scientific Evidence. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 62, n. 13, p. 5923-5943, 2019.
- ¹³⁵ CERAMELLA, J. *et al.* From coins to cancer therapy: Gold, silver and copper complexes targeting human topoisomerases. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 30, n. 3, p. 126905, 2020.
- ¹³⁶ BRESCIANI, G. *et al.* Screening the biological properties of transition metal carbamates reveals gold(I) and silver(I) complexes as potent cytotoxic and antimicrobial agents. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 227, p. 111667, 2022.
- ¹³⁷ LEE, J. D. **Química Inorgânica Não Tão Concisa**. 1^a ed. Blucher, 1999.
- ¹³⁸ SILVA, D. E. S. *et al.* Silver(I) complexes of 3-methoxy-4-hydroxybenzaldehyde thiosemicarbazones and triphenylphosphine: structural, cytotoxicity, and apoptotic studies. **Dalton Transactions**, v. 49, n. 45, p. 16474-16487, 2020.
- ¹³⁹ FARIAS, R. L. *et al.* *In vitro* and *in silico* assessment of antitumor properties and biomolecular binding studies for two new complexes based on Nill bearing k^2N,S -donor ligands. **Materials Science and Engineering: C**, v. 121, p. 111815, 2021.
- ¹⁴⁰ NETALKAR, P. P.; NETALKAR, S. P.; REVANKAR, V. K. Transition metal complexes of thiosemicarbazone: Synthesis, structures and *in vitro* antimicrobial studies. **Polyhedron**, v. 100, p. 215-222, 2015.
- ¹⁴¹ MOURA, T. R. D. **Compostos de Pd(II) contendo ligantes N,S-doadores: síntese, caracterização e estudo da atividade citotóxica**. 2016. Dissertação (Mestrado). Instituto de Química. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho'.
- ¹⁴² SZÉCSÉNYI, K. M. *et al.* Transition metal complexes with pyrazole based ligands- Part 15. Cobalt (III)-, nickel (II)-and copper (II)-complexes with 3, 5-dimethyl-1-thiocarboxamidepyrazole. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 74, n. 3, p. 943-53, 2003.
- ¹⁴³ ROCHA, C. V. B. **Novos complexos de 'Pd'(II): síntese, caracterização e efeito dos ligantes na citotoxicidade e interação com DNA**. 2014. Tese (Doutorado). Instituto de Química. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho'.
- ¹⁴⁴ FARIAS, R. L. D. **Compostos de paládio (II) contendo tiossemicarbazonas: síntese, interação com alvos enzimáticos e avaliação do potencial antitumoral**. 2020. Tese (Doutorado). Instituto de Química. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho'.
- ¹⁴⁵ MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, n. 1, p. 55-63, 1983.

- ¹⁴⁶ JOHN, R. *et al.* Over-expression of Topoisomerase II Enhances Salt Stress Tolerance in Tobacco. **Frontiers in Plant Science**, v. 7, 2016.
- ¹⁴⁷ KEMMISH, H.; FASNACHT, M.; YAN, L. Fully automated antibody structure prediction using BIOVIA tools: Validation study. **PLOS ONE**, v. 12, n. 5, p. e0177923, 2017.
- ¹⁴⁸ CHEN, Y.-C. Beware of docking! **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 36, n. 2, p. 78-95, 2015.
- ¹⁴⁹ LAKOWICZ, J. R. **Instrumentation for Fluorescence Spectroscopy**. In: **Principles of fluorescence spectroscopy**. p. 27-61. Boston: Springer Science & Business Media, 2013.
- ¹⁵⁰ LINNEVERS, C. J. *et al.* Expression of human cathepsin K in *Pichia pastoris* and preliminary crystallographic studies of an inhibitor complex. **Protein Science**, v. 6, n. 4, p. 919-921, 1997.
- ¹⁵¹ COSTA, C. A. *et al.* Cytotoxicity of 4-substituted quinoline derivatives: Anticancer and antileishmanial potential. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 11, p. 115511, 2020.
- ¹⁵² LEATHERBARROW, R. J. **GraFit**. Staines, UK: Erithacus Software Ltd, 2010.
- ¹⁵³ DÍAZ-TORRES, R.; ALVAREZ, S. Coordinating ability of anions and solvents towards transition metals and lanthanides. **Dalton Transactions**, v. 40, n. 40, p. 10742-10750, 2011.
- ¹⁵⁴ YUSUF, M. O. Bond Characterization in Cementitious Material Binders Using Fourier-Transform Infrared Spectroscopy. **Applied Sciences**, v. 13, n. 5, p. 3353, 2023.
- ¹⁵⁵ NASA. **Infrared Waves**. Disponível em: <https://science.nasa.gov/ems/07_infraredwaves/>. Acesso em: 14 Jul. 2025.
- ¹⁵⁶ BEĆ, K. B.; GRABSKA, J.; HUCK, C. W. Near-Infrared Spectroscopy in Bio-Applications. **Molecules**, v. 25, n. 12, p. 2948, 2020.
- ¹⁵⁷ TSUCHIKAWA, S.; KOBORI, H. A review of recent application of near infrared spectroscopy to wood science and technology. **Journal of Wood Science**, v. 61, n. 3, p. 213-220, 2015.
- ¹⁵⁸ PAVIA, D. L. *et al.* **Introdução à Espectroscopia**. 2ª ed. São Paulo: Cengage Learning, 2015.
- ¹⁵⁹ HALLIDAY, D.; RESNICK, R.; WALKER, J. **Fundamentos de Física - Mecânica - Volume 1**. 12. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2023.
- ¹⁶⁰ HUNT, I (UNIVERSITY OF CALGARY). **Infra-Red (IR) Spectroscopy**. Disponível em: <<https://www.chem.ucalgary.ca/courses/351/Carey5th/Ch13/ch13-ir-2.html>>. Acesso em: 14 Jul. 2025.

- ¹⁶¹ SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Spectrometric identification of organic compounds**. 7th ed, Hoboken: John Wiley & Sons, 2005.
- ¹⁶² ATKINS, P.; PAULA, J. D. **Físico-Química**. Ed 10, Rio de Janeiro: LTC, 2017.
- ¹⁶³ EISBERG, R.; RESNICK, R. **Física Quântica: Átomos, Moléculas, Sólidos, Núcleos e Partículas**. Ed 10, GEN LTC, 1979.
- ¹⁶⁴ GÜNTHER, H. **NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry**. 3rd ed. Wiley-VCH, 2013.
- ¹⁶⁵ MORO, A. C. *et al.* C²,N-dimethylbenzylamine cyclopalladated compounds: evaluation of cytotoxic, mutagenic and antitubercular activities. **Medicinal Chemistry Research**, v. 24, n. 7, p. 2879-2888, 2015.
- ¹⁶⁶ SEDAGHAT DOOST, A. *et al.* A review on nuclear overhauser enhancement (NOE) and rotating-frame overhauser effect (ROE) NMR techniques in food science: Basic principles and applications. **Trends in Food Science & Technology**, v. 86, p. 16-24, 2019.
- ¹⁶⁷ DONG, W. *et al.* Qualitative analysis of aromatic compounds via 1D TOCSY techniques. **Magnetic Resonance Letters**, v. 4, n. 1, p. 100091, 2024.
- ¹⁶⁸ FRĄCKOWIAK, E. *et al.* Chapter Five - Advanced characterization techniques for electrochemical capacitors. *In*: VAN ELDIK, R. e HUBBARD, C. D. (Ed.). **Advances in Inorganic Chemistry**: Academic Press, v.79, p.151-207, 2022.
- ¹⁶⁹ SEGURA, D. F. *et al.* Synthesis and biological evaluation of ternary silver compounds bearing N,N-chelating ligands and thiourea: X-ray structure of [Ag(bpy)(μ-tu)]₂(NO₃)₂ (bpy=2,2'-bipyridine; tu=thiourea). **Polyhedron**, v. 79, p. 197-206, 2014.
- ¹⁷⁰ NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, part B**. 5th. New York, NY: John Wiley & Sons,
- ¹⁷¹ ALMEIDA, V. Y. G. *et al.* Cytotoxicity and Antibacterial Activity of Silver Complexes Bearing Semicarbazones and Triphenylphosphine. **ChemistrySelect**, v. 5, n. 46, p. 14559-14563, 2020.
- ¹⁷² GODINHO, J. F. *et al.* **Tópicos especiais em físico-química: cinética e eletroquímica**. Porto Alegre: SAGAH, 2022.
- ¹⁷³ OWEN, J. 21 - Ionic Conductivity. *In*: ALLEN, G. e BEVINGTON, J. C. **Comprehensive Polymer Science and Supplements**. Amsterdam: Pergamon, 1989. p.669-686.
- ¹⁷⁴ HANIBAH, H.; AHMAD, A.; HASSAN, N. H. A New Approach in Determining Limiting Molar Conductivity value for Liquid Electrolyte. **Electrochimica Acta**, v. 147, p. 758-764, 2014.

¹⁷⁵ VELHO, R. G. Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico. 2006. Dissertação (Mestrado). Departamento de Química. Universidade Federal de São Carlos.

¹⁷⁶ IUPAC. **Isotopes**. 2025. Disponível em: <<https://goldbook.iupac.org/terms/view/I03331>>. Acesso em: 12 Ago. 2025.

¹⁷⁷ IUPAC. **IUPAC Periodic Table of the Elements and Isotopes**. Disponível em: <<https://applets.kcvs.ca/IPTEI/IPTEI.html>>. Acesso em: 12 Aug. 2025.

¹⁷⁸ SCIENTIFIC INSTRUMENT SERVICES (SIS) BY ADAPTAS SOLUTIONS. **Isotope Distribution Calculator and Mass Spec Plotter**. Disponível em: <<https://www.sisweb.com/mstools/isotope.htm>>. Acesso em: 18 Abr. 2022.

¹⁷⁹ SAU, D. K. *et al.* Synthesis and spectroscopic characterization of new cobalt(III) complexes with 5-methyl-3-formyl pyrazole 3-hexamethyleneiminy l thiosemicarbazone (HMPz3Hex): X-ray crystallographic identification of HMPz3Hex and [Co(MPz3Hex)₂]Br·H₂O with evidence for unusual rotation about the azomethine double bond of the ligand on complexation with cobalt(III). **Polyhedron**, v. 23, n. 1, p. 5-14, 2004.

¹⁸⁰ SOLOMONS, T. W. G. **Química orgânica**. 10. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2012.

¹⁸¹ LOBANA, T. S. *et al.* Symmetrisation, isomerism and structural studies on novel phenylmercury (II) thiosemicarbazones: correlation of the energy barrier to rotation of the amino group with the bonding parameters of the thioamide group. **Dalton Transactions**, n. 22, p. 4289-4300, 1997.

¹⁸² LOBANA, T. S.; REKHA; BUTCHER, R. J. Metal–thiosemicarbazone interactions. Synthesis of an iodo-bridged dinuclear [diiodobis(pyrrole-2-carbaldehydethiosemicarbazone)dicopper(I)] complex. **Transition Metal Chemistry**, v. 29, n. 3, p. 291-295, 2004.

¹⁸³ VELASQUES, J. M. *et al.* Orthopalladated tetralone oxime compounds bearing tertiary phosphines: Synthesis, structure, biological and in silico studies. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 958, p. 122184, 2022.

¹⁸⁴ BERNERS-PRICE, S. J. *et al.* 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.

¹⁸⁵ POKIDOVA, O. V. *et al.* A nitrosyl iron complex with 3,4-dichlorothiophenolyl ligands: synthesis, structures and its reactions with targets – carriers of nitrogen oxide (NO) *in vivo*. **Dalton Transactions**, v. 52, n. 9, p. 2641-2662, 2023.

¹⁸⁶ SERWAY, R. A.; JR., J. W. J. **Física para cientistas e engenheiros**. 2ª ed. Porto Alegre: Cengage Learning Brasil, 2019.

¹⁸⁷ BUNACIU, A. A.; UDRIȘTIOIU, E. G.; ABOUL-ENEIN, H. Y. X-Ray Diffraction: Instrumentation and Applications. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 45, n. 4, p. 289-299, 2015.

¹⁸⁸ DURNDELL, V. C. D. S.; ANTONANGELO, A. R. **Química inorgânica de coordenação**. 1ª ed. Curitiba: Intersaberes, 2020.

¹⁸⁹ HARIBABU, J. *et al.* Unprecedented formation of palladium(II)-pyrazole based thiourea from chromone thiosemicarbazone and $[PdCl_2(PPh_3)_2]$: Interaction with biomolecules and apoptosis through mitochondrial signaling pathway. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 205, p. 110988, 2020.

¹⁹⁰ SINDHUJA, E. *et al.* DNA/protein interaction and cytotoxicity of palladium(II) complexes of thiocarboxamide ligands. **Inorganica Chimica Acta**, v. 416, p. 1-12, 2014.

¹⁹¹ VERMA, C. *et al.* Heteroatomic multiple bonded corrosion inhibitors: Coordination chemistry, bonding and synergistic behavior of σ -donors and π -acceptors. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 537, p. 216683, 2025.

¹⁹² PETTIT, L. D. Multiple bonding and back-co-ordination in inorganic compounds. **Quarterly Reviews, Chemical Society**, v. 25, n. 1, p. 1-29, 1971.

¹⁹³ HUHEEY, J. E.; KEITER, E. A.; KEITER, R. L. **Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity**. 4th ed. New York City: HarperCollins College Publishers, 1993.

¹⁹⁴ BARIK, A. K.; BANDYOPADHYAY, P.; KAR, S. K. Copper (II) and nickel (II) complexes of pyrazole derived ligands: Synthesis, characterization and coordinating properties of two substituted thiocarbamyl pyrazoles, 3,5-dimethyl-1-*N*-methyl/ethyl thiocarbamyl pyrazole (HL1, HL2), potential ligands for biological interest. X-ray crystallographic studies of $Ni(L_2)_2 \cdot nH_2O$. **Polyhedron**, v. 18, n. 1, p. 1-6, 1998.

¹⁹⁵ LOBANA, T. S. *et al.* Syntheses, NMR (^1H , ^{31}P) spectroscopy and crystal structures of complexes of copper(I) halides with isatin-3-thiosemicarbazones. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 58, n. 9, p. 803-809, 2005.

¹⁹⁶ GRIFFIN, C. E.; GORDON, M. Long-range phosphorus-31-hydrogen-1 spin-spin couplings in benzyl and tolyl phosphorus compounds. **Journal of the American Chemical Society**, v. 89, n. 17, p. 4427-4431, 1967.

¹⁹⁷ BUDAKOTI, A.; ABID, M.; AZAM, A. Syntheses, characterization and in vitro antiamoebic activity of new Pd(II) complexes with 1-*N*-substituted thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, n. 4, p. 544-551, 2007.

¹⁹⁸ BOZZA, G. F. *et al.* Palladium orthometallated complexes containing acetophenoneoxime: Synthesis, crystal structures and hirshfeld surface analysis. **Journal of Molecular Structure**, v. 1175, p. 195-207, 2019.

¹⁹⁹ STODDART, M. J. Cell Viability Assays: Introduction. *In*: STODDART, M. J. **Mammalian Cell Viability: Methods and Protocols**. Totowa, NJ: Humana Press, 2011. p.1-6.

- ²⁰⁰ KONSTANTIN PRÄBST, H. E., STEFAN RINGGELER,; HÜBNER, A. H. **Cell Viability Assays. Chapter One: Basic Colorimetric Proliferation Assays: MTT, WST, and Resazurin.** v. 1601. Humana New York, NY: 2017.
- ²⁰¹ BENOVA, L. Improved Formazan Dissolution for Bacterial MTT Assay. **Microbiology Spectrum**, v. 9, n. 3, p. e01637-21, 2021.
- ²⁰² GARCIA-MOLINA, P. *et al.* The Relationship between the IC₅₀ Values and the Apparent Inhibition Constant in the Study of Inhibitors of Tyrosinase Diphenolase Activity Helps Confirm the Mechanism of Inhibition. **Molecules**, v. 27, n. 10, 2022.
- ²⁰³ ROCHA, J. S. *et al.* Synthesis and characterization of silver(I) complexes bearing phenanthroline derivatives as ligands: Cytotoxicity and DNA interaction evaluation. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 131, p. 108757, 2021.
- ²⁰⁴ ROCHA, F. V. *et al.* Computational studies, design and synthesis of Pd(II)-based complexes: Allosteric inhibitors of the Human Topoisomerase-II α . **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 199, p. 110725, 2019.
- ²⁰⁵ GOLSTEIN, P.; KROEMER, G. Cell death by necrosis: towards a molecular definition. **Trends in Biochemical Sciences**, v. 32, n. 1, p. 37-43, 2007.
- ²⁰⁶ SAVITSKAYA, M. A.; ONISHCHENKO, G. E. Mechanisms of apoptosis. **Biochemistry (Moscow)**, v. 80, n. 11, p. 1393-1405, 2015.
- ²⁰⁷ PROSKURYAKOV, S. Y. A.; KONOPLYANNIKOV, A. G.; GABAI, V. L. Necrosis: a specific form of programmed cell death? **Experimental Cell Research**, v. 283, n. 1, p. 1-16, 2003.
- ²⁰⁸ CUNHA, B. N. *et al.* Selective Coordination Mode of Acylthiourea Ligands in Half-Sandwich Ru(II) Complexes and Their Cytotoxic Evaluation. **Inorganic Chemistry**, v. 59, n. 7, p. 5072-5085, 2020.
- ²⁰⁹ GRAMINHA, A. E. *et al.* Antagonistic effect of a nitric oxide donor agents based on ruthenium complex combined with cisplatin on lung tumor cell lines. **Nitric Oxide**, v. 158, p. 52-61, 2025.
- ²¹⁰ GRAWE, G. F. *et al.* Cytotoxic activity of Ru(II)/DPEPhos/N,S-mercapto complexes (DPEPhos = bis-[(2-diphenylphosphino)phenyl]ether). **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 244, p. 112204, 2023.
- ²¹¹ LIMA, M. A. *et al.* Enhanced Anticancer Potential of Pd(II)-Thiosemicarbazone Complexes: Selectivity, Mechanisms, and 3D Models. **Pharmaceutics**, v. 17, n. 7, p. 829, 2025.
- ²¹² RIXE, O.; FOJO, T. Is Cell Death a Critical End Point for Anticancer Therapies or Is Cytostasis Sufficient? **Clinical Cancer Research**, v. 13, n. 24, p. 7280-7287, 2007.
- ²¹³ KUMMAR, S. *et al.* Drug development in oncology: classical cytotoxics and molecularly targeted agents. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 62, n. 1, p. 15-26, 2006.

- ²¹⁴ BRAHMA, D. *et al.* Oxidative stress induced conformational changes of human serum albumin. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 26, n. 10, p. 8528-8538, 2024.
- ²¹⁵ OKORO, C. O.; FATOKI, T. H. A Mini Review of Novel Topoisomerase II Inhibitors as Future Anticancer Agents. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 3, p. 2532, 2023.
- ²¹⁶ YAKKALA, P. A. *et al.* Prospects of Topoisomerase Inhibitors as Promising Anti-Cancer Agents. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 10, p. 1456, 2023.
- ²¹⁷ VANN, K. R.; OVIATT, A. A.; OSHEROFF, N. Topoisomerase II Poisons: Converting Essential Enzymes into Molecular Scissors. **Biochemistry**, v. 60, n. 21, p. 1630-1641, 2021.
- ²¹⁸ JANG, J. Y.; KIM, D.; KIM, N. D. Recent Developments in Combination Chemotherapy for Colorectal and Breast Cancers with Topoisomerase Inhibitors. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n.9, p. 8457, 2023.
- ²¹⁹ BACHER, F. *et al.* Copper(II) Complexes with Highly Water-Soluble L- and D-Proline–Thiosemicarbazone Conjugates as Potential Inhibitors of Topoisomerase II α . **Inorganic Chemistry**, v. 52, n. 15, p. 8895-8908, 2013.
- ²²⁰ SWEDAN, H. K. *et al.* Topoisomerase II inhibitors design: Early studies and new perspectives. **Bioorganic Chemistry**, v. 136, p. 106548, 2023.
- ²²¹ TAKAHASHI, D. T. *et al.* Topoisomerase I (TOP1) dynamics: conformational transition from open to closed states. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 59, 2022.
- ²²² VOS, S. M. *et al.* All tangled up: how cells direct, manage and exploit topoisomerase function. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 12, n. 12, p. 827-841, 2011.
- ²²³ BONDAREV, A. D. *et al.* Recent developments of topoisomerase inhibitors: Clinical trials, emerging indications, novel molecules and global sales. **Pharmacological Research**, v. 209, p. 107431, 2024.
- ²²⁴ POMMIER, Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. **Nature Reviews Cancer**, v. 6, n. 10, p. 789-802, 2006.
- ²²⁵ MURALIDHAR *et al.* Molecular dynamics simulations and binding energy calculations reveal the role of magnesium ion in the stability of DNA topoisomerase-IA enzyme in presence of covalent intermediate bond. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 1254, p. 115454, 2025.
- ²²⁶ MARINELLO, J.; DELCURATOLO, M.; CAPRANICO, G. Anthracyclines as Topoisomerase II Poisons: From Early Studies to New Perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 11, p. 3480, 2018.

- ²²⁷ SKOK, Ž. *et al.* Dual Inhibitors of Human DNA Topoisomerase II and Other Cancer-Related Targets. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 63, n. 3, p. 884-904, 2020.
- ²²⁸ ANGELO, J. M. D. A. **Estudos de dimerização de peptídeos e os efeitos na inibição da atividade de DNA topoisomerasas**. 2021. Dissertação (Mestrado). Instituto de Química. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho'.
- ²²⁹ POMMIER, Y. *et al.* Mechanism of action of eukaryotic DNA topoisomerase I and drugs targeted to the enzyme. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Structure and Expression**, v. 1400, n. 1, p. 83-106, 1998.
- ²³⁰ FORTERRE, P. *et al.* Origin and evolution of DNA topoisomerases. **Biochimie**, v. 89, n. 4, p. 427-446, 2007.
- ²³¹ HEVENER, K. *et al.* Recent developments in topoisomerase-targeted cancer chemotherapy. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 8, n. 6, p. 844-861, 2018.
- ²³² MCCLENDON, A. K.; OSHEROFF, N. DNA topoisomerase II, genotoxicity, and cancer. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 623, n. 1, p. 83-97, 2007.
- ²³³ WANG, B. *et al.* Experimental localization of metal-binding sites reveals the role of metal ions in type II DNA topoisomerases. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 121, n. 41, p. e2413357121, 2024.
- ²³⁴ MATIAS-BARRIOS, V. M. *et al.* Optimization of New Catalytic Topoisomerase II Inhibitors as an Anti-Cancer Therapy. **Cancers**, v. 13, n. 15, p. 3675, 2021.
- ²³⁵ UUSKÜLA-REIMAND, L.; WILSON, M. D. Untangling the roles of TOP2A and TOP2B in transcription and cancer. **Science Advances**, 2022, v. 8, n. 44, p. eadd4920.
- ²³⁶ AN, X. *et al.* The prognostic significance of topoisomerase II alpha protein in early stage luminal breast cancer. **BMC Cancer**, v. 18, n. 1, p. 331, 2018.
- ²³⁷ LARSEN, A. K.; ESCARGUEIL, A. E.; SKLADANOWSKI, A. Catalytic topoisomerase II inhibitors in cancer therapy. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 99, n. 2, p. 167-181, 2003.
- ²³⁸ BRABEC, V.; HRABINA, O.; KASPARKOVA, J. Cytotoxic platinum coordination compounds. DNA binding agents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 351, p. 2-31, 2017.
- ²³⁹ HASINOFF, B. B. *et al.* Biochemical and Proteomics Approaches to Characterize Topoisomerase II α Cysteines and DNA as Targets Responsible for Cisplatin-Induced Inhibition of Topoisomerase II α . **Molecular Pharmacology**, v. 67, n. 3, p. 937-947, 2005.
- ²⁴⁰ HANADA, K. Introduction and Perspectives of DNA Electrophoresis. *In*: HANADA, K. **DNA Electrophoresis: Methods and Protocols**. New York, NY: Springer US, 2020.

- ²⁴¹ BARRA, C. V.; NETTO, A. V. Interações entre Complexos Antitumorais e o DNA e suas Ferramentas de Análise: um Enfoque nos Metalointercaladores. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 6, p. 1998-2016, 2015.
- ²⁴² KHAN, T. *et al.* Molecular docking simulation with special reference to flexible docking approach. **JSM Chem**, v. 6, n. 1, p. 1053-1057, 2018.
- ²⁴³ ABREU, H. R. **Estudos *in silico* e investigação da atividade biológica de tiossemicarbazonas como potenciais agentes tripanocidas**. 2023. Dissertação (Mestrado Profissional). Universidade Federal de Santa Catarina.
- ²⁴⁴ TESSARO, F.; SCAPOZZA, L. How 'Protein-Docking' Translates into the New Emerging Field of Docking Small Molecules to Nucleic Acids? **Molecules**, v. 25, n. 12, p. 2749, 2020.
- ²⁴⁵ PROTEIN DATA BANK. **Protein Data Bank**. 2025. Disponível em: <<https://www.rcsb.org/>>. Acesso em: 30 Out. 2025.
- ²⁴⁶ RICCIO, A. A.; SCHELLENBERG, M. J.; WILLIAMS, R. S. Molecular mechanisms of topoisomerase 2 DNA–protein crosslink resolution. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 77, n. 1, p. 81-91, 2020.
- ²⁴⁷ DA FONSECA, A. M. *et al.* Screening of Potential Inhibitors Targeting the Main Protease Structure of SARS-CoV-2 via Molecular Docking, and Approach with Molecular Dynamics, RMSD, RMSF, H-Bond, SASA and MMGBSA. **Molecular Biotechnology**, v. 66, n. 8, p. 1919-1933, 2024.
- ²⁴⁸ GUO, J.-L. *et al.* Synthesis and Structure Elucidation of Two Essential Metal Complexes: In-Vitro Studies of Their BSA/HSA-Binding Properties, Docking Simulations, and Anticancer Activities. **Molecules**, v. 27, n. 6, p. 1886, 2022.
- ²⁴⁹ STOHRER, M. *et al.* Oncotic Pressure in Solid Tumors Is Elevated¹. **Cancer Research**, v. 60, n. 15, p. 4251-4255, 2000.
- ²⁵⁰ MOLAEI, P. *et al.* Binding Sites of Anticancer Drugs on Human Serum Albumin (HSA): A Review. **Protein and Peptide Letters**, v. 29, n. 8, p. 651-675, 2022.
- ²⁵¹ DE SIMONE, G.; DI MASI, A.; ASCENZI, P. *Serum Albumin*: A Multifaced Enzyme. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 18, p. 10086, 2021.
- ²⁵² XU, J.-F. *et al.* Detection Methods and Research Progress of Human Serum Albumin. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 52, n. 1, p. 72-92, 2022.
- ²⁵³ MISHRA, V.; HEATH, R. J. Structural and Biochemical Features of Human Serum Albumin Essential for Eukaryotic Cell Culture. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 16, p. 8411, 2021.
- ²⁵⁴ ZHENG, L. *et al.* HSADab: A comprehensive database for human serum albumin. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 277, p. 134289, 2024.

- ²⁵⁵ PARK, J. *et al.* Crystal structure of pharmaceutical-grade human serum albumin. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 166, p. 221-228, 2021.
- ²⁵⁶ GURUSAMY, S. *et al.* Synthesis, characterization, DNA interaction, BSA/HSA binding activities of VO(IV), Cu(II) and Zn(II) Schiff base complexes and its molecular docking with biomolecules. **Journal of Molecular Liquids**, v. 345, p. 117045, 2022.
- ²⁵⁷ SAHOO, D. K. *et al.* Fluorescence monitoring of binding of a Zn (II) complex of a Schiff base with human serum albumin. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 226, p. 1515-1522, 2023.
- ²⁵⁸ ESKEW, M. W.; KOSLEN, M. M.; BENIGHT, A. S. Ligand binding to natural and modified human serum albumin. **Analytical Biochemistry**, v. 612, p. 113843, 2021.
- ²⁵⁹ MOREIRA, M. B. *et al.* Investigação da supressão de fluorescência de soro albumina bovina e humana por complexo de rutênio. **Química Nova**, v. 38, p. 227-232, 2015.
- ²⁶⁰ MACIĄŻEK-JURCZYK, M. *et al.* Alteration of human serum albumin binding properties induced by modifications: A review. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 188, p. 675-683, 2018.
- ²⁶¹ RABBANI, G. *et al.* Binding of Tolperisone Hydrochloride with Human Serum Albumin: Effects on the Conformation, Thermodynamics, and Activity of HSA. **Molecular Pharmaceutics**, v. 15, n. 4, p. 1445-1456, 2018.
- ²⁶² POURSOLEIMAN, A. *et al.* Polymyxins interaction to the human serum albumin: A thermodynamic and computational study. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 217, p. 155-163, 2019.
- ²⁶³ PROTEIN DATA BANK. **4IW2**. 2013. Disponível em: < <https://www.rcsb.org/structure/4IW2> >. Acesso em: 27 Set. 2025.
- ²⁶⁴ YANG, F.; ZHANG, Y.; LIANG, H. Interactive Association of Drugs Binding to Human Serum Albumin. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 3, p. 3580-3595, 2014.
- ²⁶⁵ ROSS, P. D.; SUBRAMANIAN, S. Thermodynamics of protein association reactions: forces contributing to stability. **Biochemistry**, v. 20, n. 11, p. 3096-3102, 1981.
- ²⁶⁶ DA CUNHA, G. A. *et al.* Cyclopalladated compounds containing 2,6-lutidine: Synthesis, spectral and biological studies. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 203, p. 110944, 2020.
- ²⁶⁷ ATKINS, P.; PAULA, J. D. **Físico-Química**. 10^a ed. Rio de Janeiro: LTC, 2017.
- ²⁶⁸ WU, D. *et al.* Unravelling the binding mechanism of benproperine with human serum albumin: A docking, fluorometric, and thermodynamic approach. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 146, p. 245-250, 2018.

- ²⁶⁹ MOREIRA, M. B. **Complexos trinucleares de rutênio com ponte μ -oxo contendo ligantes N-heterocíclicos e monóxido de carbono: síntese, caracterização e estudo de interação com biomoléculas**. 2016. Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo.
- ²⁷⁰ SHAIKH, S. M. T. *et al.* A study of the interaction between bromopyrogallol red and bovine serum albumin by spectroscopic methods. **Dyes and Pigments**, v. 73, n. 2, p. 211-216, 2007.
- ²⁷¹ TRIPATHI, M. *et al.* Binding interaction of four azo linked copper (II) complexes with Human Serum Albumin (HSA): Spectroscopic and molecular docking explorations. **Results in Chemistry**, v. 9, p. 101637, 2024.
- ²⁷² REIS, F. C. C. *et al.* A new homoleptic coordination compound of ruthenium and norfloxacin and its interaction with human serum albumin. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 63, p. 96-100, 2016.
- ²⁷³ SHAGHAGHI, M. *et al.* Exploring the interactions of a Tb(III)–quercetin complex with serum albumins (HSA and BSA): spectroscopic and molecular docking studies. **Luminescence**, v. 35, n. 4, p. 512-524, 2020.
- ²⁷⁴ CACITA, N.; NIKOLAOU, S. Studying the interaction between trinuclear ruthenium complexes and human serum albumin by means of fluorescence quenching. **Journal of Luminescence**, v. 169, p. 115-120, 2016.
- ²⁷⁵ SAEIDIFAR, M. *et al.* Investigation of the Binding Behavior between the S-heterocyclic Aromatic Palladium(II) Complex and Human Serum Albumin: Spectroscopic Approach. **Polycyclic Aromatic Compounds**, v. 36, n. 1, p. 40-57, 2016.
- ²⁷⁶ AKINYEMI, A. O. *et al.* Palladium (II) complexes as inhibitors of cathepsin B and topoisomerase I beta: Synthesis, characterization, and cytotoxicity. **Journal of Molecular Structure**, v. 1294, p. 136460, 2023.
- ²⁷⁷ EĞLENCE-BAKIR, S. *et al.* New palladium (II) complexes of thiosemicarbazones: Synthesis, DNA and HSA binding and cytotoxicity activity studies. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 179, p. 114783, 2025.
- ²⁷⁸ PETERS JR, T. **All about albumin: biochemistry, genetics, and medical applications**. Academic press, 1995.
- ²⁷⁹ FANALI, G. *et al.* Human serum albumin: From bench to bedside. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 33, n. 3, p. 209-290, 2012.
- ²⁸⁰ BELINSKAIA, D. A. *et al.* Serum Albumin in Health and Disease: Esterase, Antioxidant, Transporting and Signaling Properties. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 19, p. 10318, 2021.
- ²⁸¹ B NETO, G. L. *et al.* Interações competitivas de complexos de rutênio contendo dimetilsulfóxido e ligantes N-heterocíclicos com albumina de soro humano. **Química Nova**, v. 43, p. 261-270, 2020.

- ²⁸² PLOCH-JANKOWSKA, A.; PENTAK, D. A Comprehensive Spectroscopic Analysis of the Ibuprofen Binding with Human Serum Albumin, Part I. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 9, p. 205, 2020.
- ²⁸³ DUARTE, S. M. **Produção recombinante e caracterização de uma cisteíno protease (tipo catepsina B) de cana-de-açúcar**. 2008. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de São Carlos.
- ²⁸⁴ LAMEIRO, R. D. F. **Atividade anti-*Trypanosoma cruzi* de agentes não-peptídicos como inibidores da cisteíno protease cruzaina**. 2020. Dissertação (Mestrado). Instituto de Química de São Carlos. Universidade de São Paulo.
- ²⁸⁵ MOROHASHI, Y.; TOMITA, T. Protein trafficking and maturation regulate intramembrane proteolysis. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes**, v. 1828, n. 12, p. 2855-2861, 2013.
- ²⁸⁶ SMEJKAL, G. B.; KAKUMANU, S. Enzymes and their turnover numbers. **Expert Review of Proteomics**, v. 16, n. 7, p. 543-544, 2019.
- ²⁸⁷ PRABHAKAR, R. Peptide Bond. In: MALOY, S. e HUGHES, K. **Brenner's Encyclopedia of Genetics**. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 2013.
- ²⁸⁸ PAL, S. Chapter 5 - Biomacromolecules. In: PAL, S.. **Fundamentals of Molecular Structural Biology**: Academic Press, 2020.
- ²⁸⁹ ZHU, H. *et al.* Preparation and investigation of novel endopeptidase-exopeptidase co-immobilized nanoflowers with improved cascade hydrolysis. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 246, p. 125622, 2023.
- ²⁹⁰ NAVEED, M. *et al.* Protease—A Versatile and Ecofriendly Biocatalyst with Multi-Industrial Applications: An Updated Review. **Catalysis Letters**, v. 151, n. 2, p. 307-323, 2021.
- ²⁹¹ RIBEIRO, J. F. R. **Inibidores de Cisteíno Proteases como Candidatos Terapêuticos para o Tratamento de Doenças Parasitárias**. 2018. Tese (Doutorado). Instituto de Química de São Carlos. Universidade de São Paulo.
- ²⁹² BETON, D. *et al.* The 3D structure and function of digestive cathepsin L-like proteinases of *Tenebrio molitor* larval midgut. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, v. 42, n. 9, p. 655-664, 2012.
- ²⁹³ HOLYAVKA, M. G.; KOROLEVA, V. A.; ARTYUKHOV, V. G. Processes of Thermal Aggregation and Autolysis of Cysteine Protease Molecules: Bromelain, Ficin, and Papain. **Biophysics**, v. 70, n. 2, p. 200-214, 2025.
- ²⁹⁴ TACIAS-PASCACIO, V. G. *et al.* Immobilization of papain: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 188, p. 94-113, 2021.
- ²⁹⁵ PETUSHKOVA, A. I.; ZAMYATNIN, A. A. Papain-Like Proteases as Coronaviral Drug Targets: Current Inhibitors, Opportunities, and Limitations. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 10, p. 277, 2020.

- ²⁹⁶ VERMA, S.; DIXIT, R.; PANDEY, K. C. Cysteine Proteases: Modes of Activation and Future Prospects as Pharmacological Targets. **Frontiers in Pharmacology**, v. 7, n. 107, 2016.
- ²⁹⁷ FRICKER, S. P. Cysteine proteases as targets for metal-based drugs. **Metallomics : integrated biometal science**, v. 2, n. 6, p. 366-377, 2010.
- ²⁹⁸ FONOVIĆ, M.; TURK, B. Cysteine cathepsins and their potential in clinical therapy and biomarker discovery. **PROTEOMICS – Clinical Applications**, v. 8, n. 5-6, p. 416-426, 2014.
- ²⁹⁹ YOON, M. C.; HOOK, V.; O'DONOGHUE, A. J. Cathepsin B Dipeptidyl Carboxypeptidase and Endopeptidase Activities Demonstrated across a Broad pH Range. **Biochemistry**, v. 61, n. 17, p. 1904-1914, 2022.
- ³⁰⁰ RUAN, H. *et al.* Targeting cathepsin B for cancer therapies. **Horizons in cancer research**, v. 56, p. 23, 2015.
- ³⁰¹ MARQUES, E. F. *et al.* Evaluation of synthetic acridones and 4-quinolinones as potent inhibitors of cathepsins L and V. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, p. 10-21, 2012.
- ³⁰² ROZHIN, J. *et al.* Pericellular pH Affects Distribution and Secretion of Cathepsin B in Malignant Cells¹. **Cancer Research**, v. 54, n. 24, p. 6517-6525, 1994.
- ³⁰³ ALMEIDA, P. C. *et al.* Cysteine Proteinase Activity Regulation: a possible role of heparin and heparin-like glycosaminoglycan. **Journal of Biological Chemistry**, v. 274, n. 43, p. 30433-30438, 1999.
- ³⁰⁴ SHREE, T. *et al.* Macrophages and cathepsin proteases blunt chemotherapeutic response in breast cancer. **Genes & development**, v. 25, n. 23, p. 2465-2479, 2011.
- ³⁰⁵ NOVINEC, M.; LENARČIČ, B.; TURK, B. Cysteine Cathepsin Activity Regulation by Glycosaminoglycans. **BioMed Research International**, v. 2014, n. 1, p. 309718, 2014.
- ³⁰⁶ ZEGLIS, B. M.; DIVILOV, V.; LEWIS, J. S. Role of Metalation in the Topoisomerase II α Inhibition and Antiproliferation Activity of a Series of α -Heterocyclic-N4-Substituted Thiosemicarbazones and Their Cu(II) Complexes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 7, p. 2391-2398, 2011.