

RESSALVA

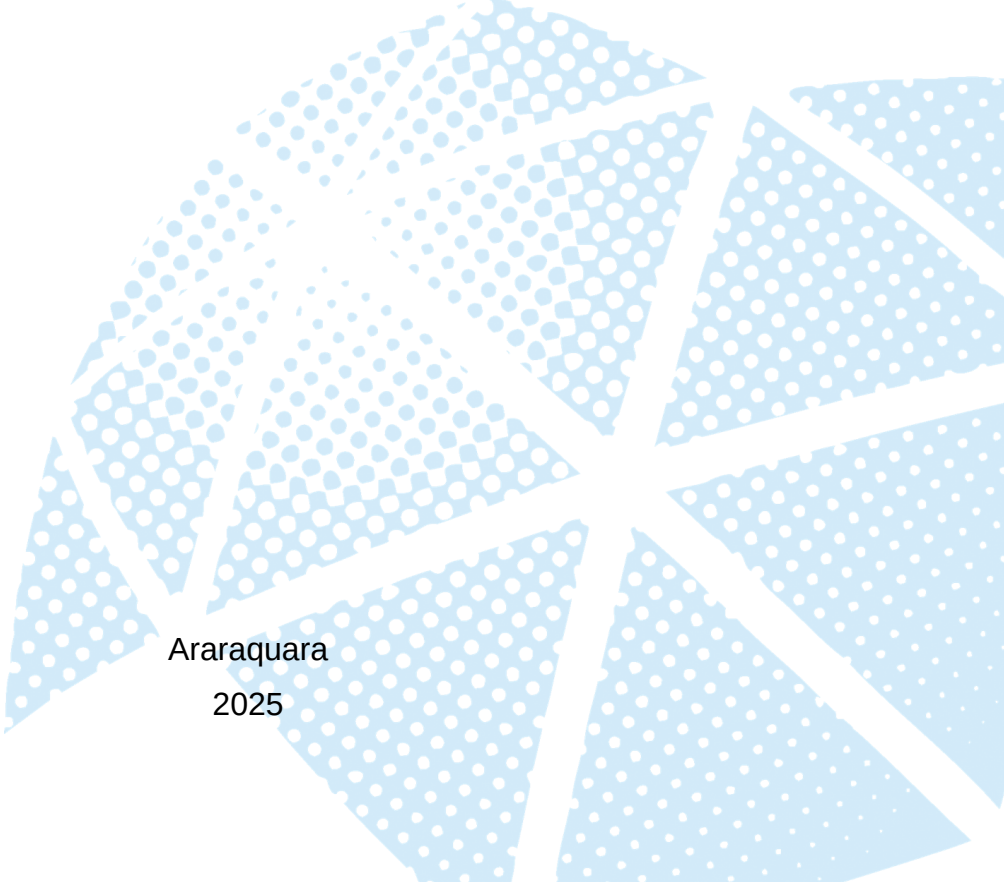
Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 22/07/2025.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
Instituto de Química - Câmpus de Araraquara

ANA MARIA ROMÃO POLEZ

**NOVOS COMPLEXOS DE NÍQUEL(II) CONTENDO TIOSSEMICARBAZONAS
DERIVADAS DA VANILINA: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO
ANTITUMORAL CONTRA CÉLULAS DE MAMA**

Araraquara
2025



ANA MARIA ROMÃO POLEZ

**NOVOS COMPLEXOS DE NÍQUEL(II) CONTENDO TIOSSEMICARBAZONAS
DERIVADAS DA VANILINA: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO
ANTITUMORAL CONTRA CÉLULAS DE MAMA**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara, para obtenção do título de Mestra em Química.

Área de Concentração: Química
Inorgânica

Orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira de
Godoy Netto

Araraquara

2025

P765n Pomez, Ana Maria Romão
Novos complexos de níquel(II) contendo tiossemicarbazonas derivadas de vanilina : síntese, caracterização e avaliação antitumoral contra células de mama / Ana Maria Romão Pomez.
-- Araraquara, 2025
91 f. : il.

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

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

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Esta pesquisa visa desenvolver novos metalofármacos à base de níquel, com potencial para substituir a cisplatina e seus análogos, proporcionando tratamentos antitumorais mais eficazes e com menos efeitos colaterais. O estudo pode impulsionar inovações científicas e técnicas, com impactos sociais e econômicos ao contribuir para a saúde pública no tratamento de câncer, promovendo o desenvolvimento de terapias mais seguras e acessíveis globalmente, alinhado aos ODS de saúde e bem-estar, indústria, inovação e infraestrutura.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

The aim of this research is the development of new nickel-based metalopharmaceuticals with the potential to replace cisplatin, offering more effective cancer treatments with fewer side effects. The study may lead to scientific and technical innovations, with social and economic impacts, contributing to public health in cancer treatment and promoting the development of safer and more accessible therapies globally, in alignment with the SDGs of health and well-being, industry, innovation, and infrastructure.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: "Novos complexos de níquel(II) contendo tiossemicarbazonas derivadas de vanilina: síntese, caracterização e avaliação antitumoral contra células de mama"

AUTORA: ANA MARIA ROMÃO POLEZ

ORIENTADOR: ADELINO VIEIRA DE GODOY NETTO

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

Documento assinado digitalmente
 **ADELINO VIEIRA DE GODOY NETTO**
Data: 23/01/2025 14:50:04-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

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

Documento assinado digitalmente
 **EDUARDO TONON DE ALMEIDA**
Data: 23/01/2025 16:51:24-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. EDUARDO TONON DE ALMEIDA (Participação Virtual)
Instituto de Química / Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL - Alfenas

Documento assinado digitalmente
 **ALEXANDRE CUIN**
Data: 23/01/2025 15:31:54-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

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

Araraquara, 22 de janeiro de 2025

DADOS CURRICULARES

IDENTIFICAÇÃO	
	ANA MARIA ROMÃO POLEZ 08/01/1998
Nacionalidade	Brasileira
Nome em citações bibliográficas:	Polez, A.M.R.; A.M.R. POLEZ
Endereço profissional	Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Campus de Araraquara Departamento de Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica Rua Francisco Degni, 55 Quitandinha, Araraquara – SP CEP 14800-900 Telefone: (16) 3301 - 9749
Currículo Lattes	http://lattes.cnpq.br/5404656503963792
ORCID	https://orcid.org/0009-0009-8888-7788
FORMAÇÃO ACADÊMICA	
2022 - 2024	Mestrado Acadêmico em Química Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Instituto de Química UNESP Araraquara
2017 - 2022	Bacharelado em Química Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Instituto de Química UNESP Araraquara
FORMAÇÃO COMPLEMENTAR	
1. Estágio-docência realizado junto à disciplina “Química Inorgânica Estruturas e Propriedades” oferecida aos alunos do 3º ano do curso de Bacharelado em Química da UNESP de Araraquara, período integral, durante o 2º semestre do ano letivo de 2024 e ministrada pelo Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto e Prof.^a Dr.^a Marian Davolos. 2. Estágio-docência realizado junto à disciplina “Química Inorgânica Estruturas e Propriedades” oferecida aos alunos do 3º ano do curso de Bacharelado em	

Química da UNESP de Araraquara, período integral, durante o 2º semestre do ano letivo de 2023 e ministrada pelo Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto e Prof.^a Dr.^a Regina Celia Galvão Frem.

3. Monitoria realizada junto à disciplina “Química Inorgânica Descritiva”, oferecida aos alunos do 2º ano do curso de Bacharelado em Química da UNESP de Araraquara, período integral, durante o 1º semestre do ano letivo de 2019 e ministrada pelo Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto.

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

1. **A.M.R. POLEZ**, R.L. FARIAS, A.A. LIMA, A.B. LAZZARINI, T.R. MOURA, J.M. VELASQUES, J.C. SOUZA, F.V. ROCHA, M.A. LIMA, J. ELLENA, V.M. MIRANDA, V.M. DEFLON, M.B. MOREIRA, A.V.G. NETTO, Oxime-derived palladacycles bearing 2,6-lutidine: synthesis, cytotoxicity evaluation and interactions with biomolecules, J. Mol. Struct. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.140232>.
2. R.L. FARIAS, **A.M.R. POLEZ**, D.E.S. SILVA, R.D. ZANETTI, M.B. MOREIRA, V.S. BATISTA, B.L. REIS, N.M. NASCIMENTO-JÚNIOR, F.V. ROCHA, M.A. LIMA, A.B. OLIVEIRA, J. ELLENA, C.B. SCARIM, C.R. ZAMBOM, L.D. BRITO, S.S. GARRIDO, A.P.L. MELO, L. BRESOLIN, B. TIRLONI, J.C.M. PEREIRA, A.V.G. NETTO, In vitro and in silico assessment of antitumor properties and biomolecular binding studies for two new complexes based on Ni^{II} bearing k²N,S-donor ligands, Mater. Sci. Eng. C. v. 121, p. 111815, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111815>.

ORIENTAÇÕES

Supervisão Científica

1. Danielle Cristina Oliveira Mascaro. Complexos metálicos contendo tiossemicarbazonas derivadas da vanilina funcionalizada: síntese, caracterização e avaliação da atividade antiproliferativa contra linhagens de câncer de mama. 2023 – 2024. **Bolsa FAPESP**.

PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS

1. MASCARO, D. C. O., **POLEZ, A. M. R.**, BADARÓ, W. P. D., NETTO, A. V. G. "Complexos de Ni^{II} e Pd^{II}: síntese, caracterização e efeitos antiproliferativos em células de câncer de mama ". **XXXVI CIC 2º fase – Congresso de Iniciação Científica da UNESP**, Águas de Lindóia – SP, 01 a 31 de agosto de 2024.
2. MASCARO, D. C. O., **POLEZ, A. M. R.**, BADARÓ, W. P. D., NETTO, A. V. G. "Complexos de Ni^{II} e Pd^{II}: síntese, caracterização e efeitos antiproliferativos em células de câncer de mama ". **XXXVI CIC 1º fase – Congresso de Iniciação Científica da UNESP**, Araraquara – SP, 01 a 31 de agosto de 2024.
3. BALTAR, J. A., BADARÓ, W. P. D., **POLEZ, A. M. R.**, SANTIAGO, P. H. O., ELLENA, J. A., PEREIRA, J. C. M., NETTO, A. V. G. **XXXVI CIC 1º fase – Congresso de Iniciação Científica da UNESP**, Araraquara – SP, 01 a 31 de agosto de 2024.
4. BALTAR, J. A., BADARÓ, W. P. D., **POLEZ, A. M. R.**, SANTIAGO, P. H. O., ELLENA, J. A., PEREIRA, J. C. M., NETTO, A. V. G. "Synthesis, characterization and biological studies of new cyclopalladated complexes containing the C,N,S-donor tetralone-thiosemicarbazone" **XXI Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry**, Belo Horizonte – MG, 12 à 15 de setembro de 2024.
5. BARRETO, J., ARAUJO, B., PEDROZO-PEÑAFIEL, M., **POLEZ, A. M. R.**, BADARÓ, W. P. D., NETTO, A. V. G., AUCÉLIO, R., FARIAS, R. L. "Ni(II)-based thiosemicarbazone complexes as prospective antitumor metallodrugs: research on alternatives for cisplatin". **XXI Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry**, Belo Horizonte – MG, 12 à 15 de setembro de 2024.
6. GIOVANELI, G. E., PEDROZO-PEÑAFIEL, M., **POLEZ, A. M. R.**, BADARÓ, W. P. D., NETTO, A. V. G., AUCÉLIO, R., FARIAS, R. L. "New complexes based on Ni(II)/Pd(II) as cathepsin B inhibitors to contribute to the collection of antineoplastics in adjuvant therapy" **47ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, Águas de Lindóia – SP, de 22 à 25 de maio de 2024.
7. MASCARO, D. C. O., **POLEZ, A. M. R.**, BADARÓ, W. P. D., NETTO, A. V. G. "Square-planar complexes containing functionalized vanillin thiosemicarbazones: synthesis, cytotoxicity and DNA binding studies". **47ª**

Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia – SP, de 22 à 25 de maio de 2024.

8. **POLEZ, A. M. R.**, FARIAS, R. L. D., ALVES, A. D. L., LAZZARINI, A. B., MAIA, V. M., DEFLON, V. M., LIMA, M. A., ROCHA, F. V., NETTO, A. V. D. G. “Síntese, caracterização, avaliação da atividade antiproliferativa e interação com DNA de oximas ciclopaladadas”. **XXXV CIC 1º fase – Congresso de Iniciação Científica da UNESP**, Araraquara – SP, 29 de setembro de 2023.
9. MASCARO, D. C. O., **POLEZ, A. M. R.**, BADARÓ, W. P. D., NETTO, A. V. G. “Síntese, caracterização e estudo da interação *ct*-DNA de um novo complexo de níquel(II) contendo derivado da vanilina”. **XXXV CIC 1º fase – Congresso de Iniciação Científica da UNESP**, Araraquara – SP, 29 de setembro de 2023.
10. BALTAR, J. A., **POLEZ, A. M. R.**, BADARÓ, W. P. D., LAZZARINI, A. B., NETTO, A. V. G. “Estudo da interação entre Hidroximetilnitrofural, *ct*-DNA e sais metálicos”. **XXXV CIC 1º fase – Congresso de Iniciação Científica da UNESP**, Araraquara – SP, 29 de setembro de 2023.
11. **POLEZ, A. M. R.**, FARIAS, R. L. D., ALVES, A. D. L., LAZZARINI, A. B., MAIA, V. M., DEFLON, V. M., LIMA, M. A., ROCHA, F. V., NETTO, A. V. D. G. “Ortopalladated oximes compounds containing 2,6-lutidine: Synthesis, structure, DNA binding studies and cytotoxic assays”. **46ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, Águas de Lindóia – SP, de 28 à 31 de maio de 2023.
12. **POLEZ, A. M. R.**, LAZZARINI, A. B; NETTO, A. V. D. G. “Tetralonaoxima ortopaladada contendo 2,6-lutidina: síntese, caracterização e estudos preliminares de interação com o DNA”. **XXXIV CIC – Congresso de Iniciação Científica da UNESP**, Araraquara – SP, 29 de setembro de 2022.
13. **POLEZ, A. M. R.**, FARIAS, R. L. D., SCARIM, C. B., NETTO, A. V. D. G. “3',4'- (Metilenodióxi)acetofenonatossemicarbazona e seu derivado de paládio(II): síntese e avaliação da atividade *in vitro* contra *T. cruzi*”. **XXXIII CIC 2ª Fase – Congresso de Iniciação Científica da UNESP**, Araraquara – SP, de 29 à 30 de novembro de 2021.

14. **POLEZ, A. M. R.**, FARIAS, R. L. D., SCARIM, C. B., NETTO, A. V. D. G. “3’,4’- (Metilenodióxi)acetofenonatissemicarbazona e seu derivado de paládio(II): síntese e avaliação da atividade *in vitro* contra *T. cruzi*”. **XXXIII CIC 1ª fase – Congresso de Iniciação Científica da UNESP**, Araraquara – SP, de 28 à 29 de setembro de 2021.
15. **POLEZ, A. M. R.**, FARIAS, R. L. D., NETTO, A. V. D. G. “Planejamento e obtenção de novos metalofármacos baseados em tiossemicarbazonas com pronunciadas atividades antitumorais”. **XXXII CIC 1ª fase – Congresso de Iniciação Científica da UNESP**, Araraquara – SP, de 20 à 22 de outubro de 2020.
16. **POLEZ, A. M. R.** e NETTO, A. V. D. G. “Síntese, caracterização espectroscópica de compostos de Paládio(II) contendo acetofenona oxima ortometalada e 2,6-lutidina”. **XXXI CIC 1ª fase – Congresso de Iniciação Científica da UNESP**, Araraquara – SP, de 17 à 18 de setembro de 2019.
17. **POLEZ, A. M. R.**, FARIAS, R. L. D., NETTO, A. V. D. G. “Novo complexo de Ni(II) baseado em ligante N,S-doador: síntese, caracterização, docking molecular e estudos de interação com HSA e DNA”. **XXX CIC 1ª fase – Congresso de Iniciação Científica da UNESP**, Araraquara – SP, de 26 à 27 de setembro de 2018.

PRÊMIOS E TÍTULOS

1. **3ª Melhor Trabalho de Iniciação Tecnológica do XXXIII Congresso de Iniciação Científica da UNESP**, pelo trabalho intitulado “3’,4’- (Metilenodióxi)acetofenonatissemicarbazona e seu derivado de paládio(II): síntese e avaliação da atividade *in vitro* contra *T. cruzi*”, apresentado no **XXXIII Congresso de Iniciação Científica da UNESP**, realizado nos dias 29 e 30 de novembro e 01 de dezembro de 2021.
2. **Menção honrosa** pela terceira colocação na 1ª fase do evento **XXXIII Congresso de Iniciação Científica da UNESP**, com apresentação do trabalho intitulado “3’,4’-(Metilenodióxi)acetofenonatissemicarbazona e seu derivado de paládio(II): síntese e avaliação da atividade *in vitro* contra *T. cruzi*”, realizado nos dias 29 e 30 de novembro e 01 de dezembro de 2021.

Dedico este trabalho a todos que me acompanharam e me ajudaram nesta jornada.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto, pela paciência e ajuda constantes, pela compreensão, orientação e apoio nos momentos mais desafiadores, bem como pela amizade e confiança ao longo desses anos.

Ao Prof. Dr. Renan Lira de Farias, expresse meu sincero agradecimento pela orientação, pelas palavras de incentivo, e amizade durante esses anos de trabalho.

À Dra. Angelica E. V. Graminha e Dr. Marina P. Abuçafy, por toda ajuda dentro do Laboratório de Cultura Celular, agradeço por cada ensinamento diário, pela confiança e pela amizade construída.

Ao Nivaldo, Uenifer e Lidiane, pelo auxílio com os espectros de RMN, pelas discussões enriquecedoras e momentos de descontração.

Ao Rafael (PT), agradeço pela amizade construída ao longo dos anos, pela ajuda inestimável com os espectros de infravermelho e nas atividades do laboratório de células.

A todos os colegas do grupo de Química de Coordenação e Organometálicos, Thales, Wladimir, Mariete, Andresa, Ana Beatriz, Gabriel, Danielle, Julia, Manu, Alexandre, Amanda, por todo o auxílio oferecido desde o início da minha trajetória no grupo e pelas conversas descontraídas que tornaram a convivência ainda mais agradável.

Aos meus amigos que fiz ao longo da vida, obrigada por cada momento compartilhado, pelo incentivo e presença constante.

Aos meus pais, Aparecida e Herso, dedico meu agradecimento mais profundo e sincero. Sem vocês, nada disso seria possível.

À minha família, especialmente a minha avó Maria, minha irmã Jaqueline, meus tios Guilherme e Mayara, meus primos Vitor e João, que sempre me apoiaram e incentivaram.

Ao meu namorado Víctor, por ser calmaria em meio a tempestade, por me mostrar que tudo é possível.

À minha avó Ana e Selma (*in memorian*) que mesmo longe, sempre estão presentes em minha vida.

Ao Instituto de Química da UNESP, agradeço pela infraestrutura essencial para o desenvolvimento deste trabalho.

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

“O mundo está cheio de coisas óbvias que ninguém,
por acaso, jamais observa”

Arthur Conan Doyle*

* CONAN DOYLE, Arthur. **O cão dos Baskerville**. Rio de Janeiro: Zahar, 2013.

RESUMO

O câncer abrange um grupo de doenças caracterizadas pelo crescimento descontrolado de células, que podem invadir tecidos e órgãos. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima cerca de 704 mil novos casos anuais no Brasil entre 2023 e 2025. Entre as terapias disponíveis, destacam-se quimioterápicos à base de platina, como a cisplatina, que são amplamente utilizados, embora associados a efeitos colaterais significativos e resistência celular. Esses desafios reforçam a busca por novos metalofármacos capazes de reduzir os efeitos adversos e melhorar a eficácia dos tratamentos. Dentre os metais disponíveis para o planejamento de novos metalofármacos, o níquel representa uma alternativa interessante dado seu papel essencial em sistemas biológicos. Assim, este trabalho apresenta a síntese, caracterização e avaliação antitumoral, bem como a interação com o DNA de dois compostos inéditos $[\text{Ni}(\text{VMTSC-Ph})_2]$ (**AP-2**) e $[\text{Ni}(\text{VPTSC-Ph})_2]$ (**AP-4**), onde VMTSC-Ph = 3-metoxi-4-[2-(morfolinil)etóxi]benzaldeído-N(4-fenil)tiossemicarbazona; VPTSC-Ph = 3-metoxi-4-[2-(piperidinil)etóxi]benzaldeído-N(4-fenil)tiossemicarbazona. A caracterização foi realizada por técnicas espectroscópicas (infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C). Adicionalmente, a estrutura molecular e cristalina do composto **AP-4** foi determinada através da técnica de difração de raios X por monocristal. O efeito dos compostos em células tumorais de mama (MCF-7, MDA-MB-231 e SKBR-3), pulmão (A549) foi investigado pela técnica de MTT. Os complexos mostraram ser igualmente ou mais ativos que a cisplatina frente às linhagens MCF-7, MDA-MB-231 e A549, dependendo do grupo morfolinil/ piperidinil presente na estrutura da tiossemicarbazona. Estudos espectroscópicos sugerem que a interação entre os complexos com o DNA se dá por um modo diferente da intercalação.

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

ABSTRACT

Cancer can be defined as a group of diseases characterized by the uncontrolled growth of cells, making damage on tissues and organs. The National Cancer Institute (INCA) estimates approximately 704,000 new cases annually in Brazil between 2023 and 2025. Among the available therapies, platinum-based chemotherapeutic agents, such as cisplatin, still stand out for their widespread use, even they are associated with significant side effects and cellular resistance. These challenges underscore the need for novel metallodrugs capable to reduce these adverse effects and improving treatment efficacy. Nickel ions emerge as a promising alternative for designing new metallodrugs due to its essential role in biological systems. This work presents the synthesis, characterization, and antitumor evaluation, as well as the DNA binding studies, of two novel compounds, $[\text{Ni}(\text{VMTSC-Ph})_2]$ (**AP-2**) and $[\text{Ni}(\text{VPTSC-Ph})_2]$ (**AP-4**), where VMTSC-Ph = 3-methoxy-4-[2-(morpholinyl)ethoxy]benzaldehyde-N(4-phenyl)thiosemicarbazone and VPTSC-Ph = 3-methoxy-4-[2-(piperidinyl)ethoxy]benzaldehyde-N(4-phenyl)thiosemicarbazone. Characterization was performed using spectroscopic techniques, including infrared (IR) and nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy ^1H and ^{13}C . Additionally, the molecular and crystalline structure of compound **AP-4** was determined by single-crystal X-ray diffraction. The cytotoxic effects of the compounds were evaluated against breast (MCF-7, MDA-MB-231 and SKBr3) and lung (A549) cancer cell lines using the MTT assay. The complexes were found to be equally or more active than cisplatin against the MCF-7, MDA-MB-231 and A549 cell lines, depending on the presence of the morpholinyl or piperidinyl groups in the thiosemicarbazone structure. Spectroscopic studies suggest that the interaction between the complexes and DNA occurs via a mechanism distinct from intercalation.

Keywords: thiosemicarbazones; nickel compounds; cancer; pharmaceuticals; DNA.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Etapas da Carcinogênese.	23
Figura 2. Agentes metalofármacos antitumorais utilizados atualmente.	26
Figura 3. Reação de abertura do anel da carboplatina.	26
Figura 4. Representação do mecanismo de ação da cisplatina e seus análogos. ...	27
Figura 5. Estrutura geral de tiossemicarbazonas (a) e modos de coordenação de tiossemicarbazonas (b).	30
Figura 6. Esquema de modificações estruturais baseado nas moléculas protótipos.	32
Figura 7. Síntese dos ligantes tiossemicarbazonas.	35
Figura 8. Síntese dos complexos AP-2 e AP-4	36
Figura 9. Mecanismo sugerido para formação das tiossemicarbazonas.	41
Figura 10. Mecanismo sugerido para a formação dos precursores.	43
Figura 11. Esquema de numeração empregada para atribuição dos hidrogênios dos precursores VM e VP	44
Figura 12. Espectros de RMN de ^1H dos compostos VM e VP em solução de DMSO-d_6	44
Figura 13. Espectros de FTIR para os compostos VPTSC-Ph (azul) e AP-4 (preto).	47
Figura 14. Formas tautoméricas (tione e tiol) de tiossemicarbazonas.	48
Figura 15. Numeração empregada para os ligantes.	51
Figura 16. Espectro de RMN ^1H para o ligante VPTSC-Ph em DMSO-d_6	51
Figura 17. Expansão dos espectros de RMN do experimento TOCSY 1D com irradiação do sinal em 1,49 ppm para o ligante VPTSC-Ph , em solução de DMSO-d_6 . Ampliação do espectro de RMN ^1H em vermelho, espectro de RMN ^1H que sofreu irradiação em preto.	52
Figura 18. Expansão dos espectros de RMN do experimento TOCSY 1D com irradiação do sinal em 2,66 ppm para o ligante VPTSC-Ph , em solução de DMSO-d_6 . Ampliação do espectro de RMN ^1H em vermelho, espectro de RMN ^1H que sofreu irradiação em preto.	53
Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C do ligante VPTSC-Ph em solução de DMSO-d_6	54
Figura 20. Numeração empregada para os complexos.	55

Figura 21. Espectro de RMN ^1H para o complexo AP-4 em CDCl_3	56
Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo AP-4 em solução de CDCl_3	57
Figura 23. Estrutura cristalina do complexo AP-4	59
Figura 24. Estudo de estabilidade em solução para o complexo AP-4 em DMSO-d_6 nos intervalos de tempo de 0h (vermelho), 24h (verde) e 48h (azul).	61
Figura 25. Redução do MTT via enzimas desidrogenases.	62
Figura 26. Representação da estrutura do DNA.	66
Figura 27. Modos de interação entre moléculas e o DNA.	67
Figura 28. Diferentes razões molares entre <i>ctDNA</i> e AP-4 , $[20\ \mu\text{M}]$ e $[\text{DNA}] = 0 - 60\ \mu\text{M}]$ e determinação da constante de ligação K_b a partir da correlação linear de Benesi-Hidelbrand.	69
Figura 29. Diferentes razões molares entre <i>ctDNA</i> e AP-2 , $[20\ \mu\text{M}]$ e $[\text{DNA}] = 0 - 60\ \mu\text{M}]$ e determinação da constante de ligação K_b a partir da correlação linear de Benesi-Hidelbrand.	71
Figura 30. Fórmula estrutural Hoechst 33258 (a), interação da sonda com o DNA (b).	72
Figura 31. Espectro de emissão de fluorescência do Hoechst 33258- <i>ctDNA</i> com concentrações de AP-2 variando entre 0-60 μM	73
Figura 32. Espectro de emissão de fluorescência do Hoechst 33258- <i>ctDNA</i> com concentrações de AP-4 variando entre 0-60 μM	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Subtipos de câncer de mama e seus marcadores característicos, e terapias sugeridas.....	25
Tabela 2. Dados de RMN de ^1H dos precursores derivados da vanilina, VM e VP , em DMSO- d_6	45
Tabela 3. Dados obtidos por espectroscopia no IV referente aos ligantes VMTSC-Ph e VPTSC-Ph , e seus respectivos complexos AP-2 e AP-4	49
Tabela 4. Dados de Condutividade Molar para os complexos.....	50
Tabela 5. Atribuição dos sinais para os espectros de RMN ^1H para os ligantes tiossemicarbazonas e seus complexos.	57
Tabela 6. Atribuição dos sinais para os espectros de RMN ^{13}C para os ligantes tiossemicarbazonas e seus complexos.	58
Tabela 7. Atividade antiproliferativa in vitro dos compostos às linhagens tumorais A549, MCF-7, MDA-MB-231, SKBr-3 e não tumorais MRC-5 e MCF-10A.....	63
Tabela 8. Índices de seletividade (IS) $\text{IS}^{\text{P}} = \text{IC}_{50}(\text{MRC-5}) / \text{IC}_{50}(\text{A549})$; $\text{IS}^{\text{M}} = \text{IC}_{50}(\text{MCF-10A}) / \text{IC}_{50}(\text{MCF-7})$	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A549	linhagem celular de câncer de pulmão
b	caminho óptico
CDCl ₃	clorofórmio deuterado
ctDNA	Ácido desoxirribonucleico do timo de bezerro (<i>calf thymus</i>)
d	Densidade
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	dimetilsulfóxido deuterado
DNA	Ácido desoxirribonucleico
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple bond correlation</i>
HSQC	<i>Heteronuclear single-quantum correlation</i>
H33258	Hoechst 33258
IC ₅₀	concentração inibitória de 50% da viabilidade celular
IS	índice de seletividade
IS ^M	índice de seletividade em células de mama
IS ^P	índice de seletividade em células de pulmão
IV	infravermelho
MCF-7	linhagem celular de câncer de mama
MCF-10A	linhagem não tumoral de mama
MDA-MB-231	linhagem celular de adenocarcinoma de mama triplonegativo
MRC-5	linhagem celular sadia de fibroblasto de pulmão
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)2,5-difenil brometo de tetrazolio
RMN ¹ H	ressonância magnética nuclear de núcleo de hidrogênio
RMN ¹³ C	ressonância magnética nuclear de núcleo de carbono
SKBr-3	linhagem celular de câncer de mama
TSC	tiossemicarbazona
UV-Vis	ultravioleta-visível

LISTA DE SÍMBOLOS

ε	coeficiente de absorvidade molar
λ	comprimento de onda
δ (IV)	deformação angular no plano
δ (RMN)	deslocamento químico
ν (IV)	estiramento

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	22
1.1 Câncer.....	22
1.2 Câncer de mama	23
1.3 Antineoplásicos à base de platina	25
1.4 Níquel	28
1.5 Tiossemicarbazonas.....	29
1.6 Hipótese	31
2 OBJETIVOS.....	33
2.1 Objetivos específicos.....	33
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	34
3.1 procedência de solventes e reagentes	34
3.2 instrumentação	34
3.3 difração de raios x de monocristal	34
3.4 Síntese dos precursores derivados da vanilina e ligantes tiossemicarbazonas ..	35
3.5 Síntese dos complexos	36
3.6 Ensaio de estabilidade em solução	37
3.7 Atividade citotóxica <i>in vitro</i>	37
3.7.1 Diluição dos compostos.....	37
3.7.2 Linhagens celulares.....	37
3.7.3 Ensaio de viabilidade celular – Ensaio de MTT	38
3.8 Ensaios de interação com o <i>ctdna</i>	38
3.8.1 Titulação Espectrofotométrica	39
3.8.2 Ensaios de competição com Hoechst 33258.....	39
4 RESULTADOS	41
4.1 Síntese dos ligantes tiossemicarbazonas.....	41
4.2 Caracterização	46
4.2.1 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho	46
4.2.2 Condutividade molar.....	49
4.2.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear.....	50
4.2.4 Difração de raios X por monocristal.....	59
4.2.5 Comportamento em solução dos complexos.....	60
4.3 Ensaios biológicos.....	61

4.3.1 Avaliação da atividade antiproliferativa	61
4.3.2 Ensaios de Interação com DNA	65
4.3.2.1 Titulação Espectrofotométrica	69
4.3.2.2 Ensaio de competição com Hoechst 33258	71
5 CONCLUSÃO.....	75
REFERÊNCIAS.....	76
ANEXO.....	82

1 INTRODUÇÃO

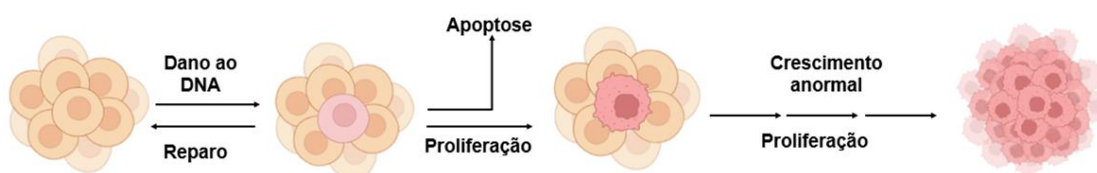
1.1 Câncer

O câncer pode ser definido como um conjunto de enfermidades em que células normais sofrem mutações irreversíveis, resultando em alterações genéticas que prejudicam a homeostase dos tecidos à medida em que as células mutadas se proliferam. Tais células transformadas exibem características de rápida taxa de proliferação e baixa taxa de apoptose^{1,2}.

Conforme a classificação da Organização Mundial de Saúde, o câncer representa a segunda principal causa de óbitos globalmente. Em pesquisas recentes, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou mais de 2 milhões de novos casos no triênio de 2023 a 2025, totalizando 704 mil novos casos anualmente². Dentre esses casos, destacam-se 72 mil de câncer de próstata e 74 mil de câncer de mama. Em comparação com o triênio anterior (2020 a 2022), houve um aumento significativo para 625 mil novos casos, sendo as causas desse crescimento rápido complexas, possivelmente relacionadas ao envelhecimento e crescimento populacional².

O processo de formação de um tumor é denominado carcinogênese ou oncogênese e ocorre devido a diversos fatores, como a exposição a agentes carcinogênicos, que guarda uma relação proporcional com os hábitos de vida de um indivíduo. Dentre os fatores de risco, destacam-se o tabagismo, o consumo de bebidas alcoólicas e o sedentarismo².

A carcinogênese, Figura 1, envolve as fases de iniciação, promoção e progressão. Na fase de iniciação, os agentes cancerígenos, ao entrar em contato com células sadias, provocam alterações genéticas (iniciação), resultando em modificações celulares, embora ainda não seja possível detectar a formação de um tumor. A promoção ocorre quando as células iniciadas são frequentemente expostas a oncopromotores, transformando-as em células malignas. O estágio de progressão, marcado pela multiplicação desordenada das células, desencadeia na formação do câncer¹.

Figura 1. Etapas da Carcinogênese.

Fonte. Autor. Criado com biorender.com.

Dentre as formas de tratamentos disponíveis, destacam-se a radioterapia, cirurgia e quimioterapia como abordagens primárias. No contexto da quimioterapia, são administrados agentes antineoplásicos ou quimioterápicos, com o objetivo de promover a redução do quadro tumoral³. Dentre a disponibilidade de fármacos, os agentes antineoplásicos à base de platina desempenham um papel crucial nos regimes quimioterápicos. No entanto, a crescente resistência celular e os efeitos colaterais associados ao uso desses agentes são motivo de considerável apreensão.

1.2 Câncer de mama

O câncer de mama é o principal tipo de câncer que acometem as mulheres, sendo uma das principais causas de mortes no Brasil e no mundo¹⁻³. Esse tipo de câncer pode ter origem nas células dos ductos mamários, responsáveis por conduzir o leite das glândulas ao mamilo, ou diretamente nas glândulas mamárias. Em casos avançados, as células tumorais podem se disseminar para tecidos adjacentes ou mesmo para outras partes do corpo, originando metástases.

Diversos fatores estão associados ao aumento do risco de desenvolvimento do câncer de mama. Entre eles, destacam-se o histórico familiar ou pessoal de câncer, mutações genéticas em genes supressores tumorais como BRCA1 e BRCA2, obesidade, exposição a radiações ionizantes, terapia de reposição hormonal prolongada, menopausa tardia⁴.

No Brasil, segundo o INCA, o câncer de mama será responsável por 10,5% de todos os novos casos de câncer entre mulheres nos anos de 2023 a 2025, com uma estimativa anual de aproximadamente 74 mil diagnósticos, representando uma taxa de incidência de 66,54 novos casos para cada 100 mil mulheres^{1,5}.

O câncer de mama é classificado em diferentes subtipos com base na expressão de marcadores moleculares específicos, como o receptor de estrogênio (ER), o receptor de progesterona (PR) e o receptor do fator de crescimento epidérmico humano (HER2)⁶.

Dentre os subtipos, o câncer de mama triplo-negativo se destaca por sua agressividade e complexidade de tratamento. Esse tipo é caracterizado pela ausência de expressão dos receptores ER, PR e HER2, o que o torna como um dos tipos mais agressivos, pois não responde às terapias hormonais e aos tratamentos direcionados a HER2, limitando as opções terapêuticas disponíveis⁷. Como resultado, o câncer de mama triplo-negativo está associado a maior letalidade, especialmente em casos diagnosticados em estágios avançados.

O tratamento do câncer de mama é um desafio devido ao grupo heterogêneo de tumores que diferem no comportamento, evolução e resposta ao tratamento⁸. Consequentemente, estratégia terapêutica considera fatores como o estágio da doença (estadiamento), as características biológicas do tumor e as condições gerais da paciente. As opções de tratamento são divididas em modalidades locais, como cirurgia e radioterapia, e sistêmicas, incluindo quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica⁹.

Nas fases iniciais do câncer de mama, a abordagem terapêutica geralmente inclui cirurgia, que pode ser conservadora ou uma mastectomia. O tratamento sistêmico é indicado quando há risco de recorrência, levando em consideração fatores como idade da paciente, tamanho e tipo do tumor, e comprometimento dos linfonodos auxiliares⁹. A decisão sobre o tipo de tratamento sistêmico a ser administrado depende do fenótipo intrínseco determinado pela avaliação da expressão do receptor de estrogênio (ER), receptor de progesterona (PR), amplificação do gene HER-2/Neu e do marcador nuclear de proliferação celular Ki-67¹⁰.

Tabela 1. Subtipos de câncer de mama e seus marcadores característicos, e terapias sugeridas.

Subtipo	Expressão de biomarcadores	Terapia sugerida
Luminal A	ER(+), PR(+), HER2 (-) e Ki-67 baixo ^a	TE na maioria dos casos.
Luminal B	ER(+), HER2 (-); PR baixo ou Ki-67 alto ^b	TE + Quimioterapia + Anti HER2
Basal	ER(-), PR(-), HER2 (-), citoqueratinas basais (+)	Quimioterapia
HER2 positivo	ER e/ou PR(-), HER2(+)	Quimioterapia + Anti HER2
Não-classificável	ER(-), PR(-), HER2 (-)	Quimioterapia

^a <14%; ^b ≥ 14%; TE: Terapia Endócrina

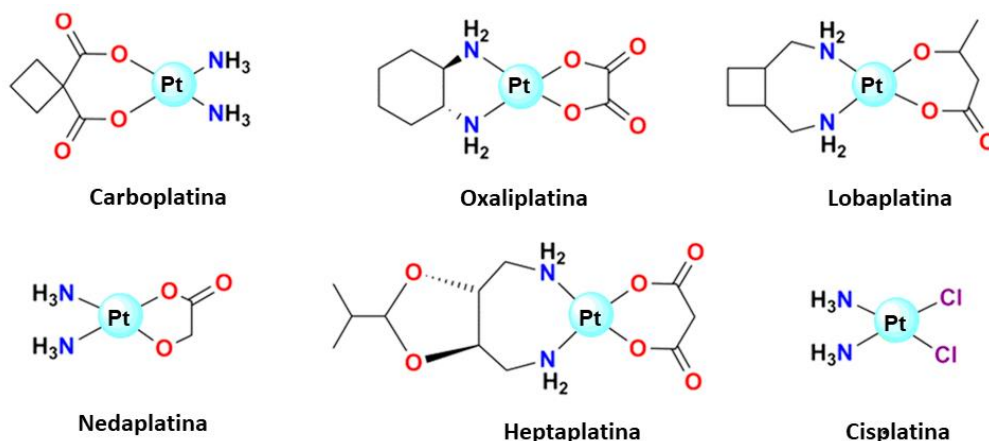
Fonte. Adaptado de NOUNOU *et al.* 2015.

Os subtipos luminal-A e luminal-B do câncer de mama representam cerca de 75% dos casos e são caracterizados pela expressão dos receptores hormonais de estrogênio (ER) e progesterona (PR). O hormônio estrogênio desempenha um papel crucial na regulação da apoptose, na expressão de fatores de crescimento e seus receptores, tornando esses carcinomas teoricamente sensíveis à hormonioterapia¹¹. Entre as terapias endócrinas utilizadas, destacam-se os moduladores seletivos dos receptores de estrógeno, como o tamoxifeno, inibidores de aromatase e análogos do hormônio da gonadotrofina¹².

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Câncer de Mama elaborado pelo Ministério da Saúde, a carboplatina é indicada em terapia combinada com outros quimioterápicos ou com agentes anti-HER2 para o tratamento do câncer de mama em diversos casos (neoadjuvante, adjuvante e metastático)¹³.

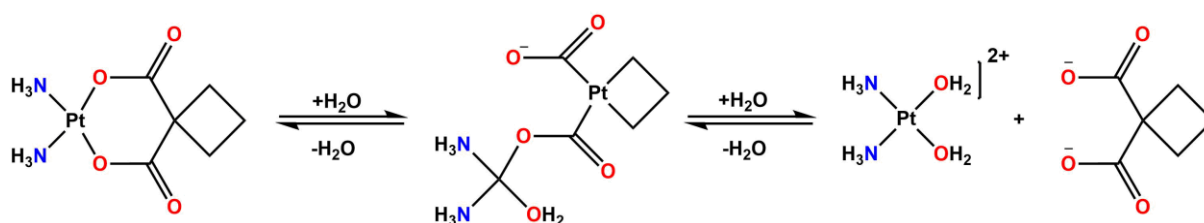
1.3 Antineoplásicos à base de platina

Desde que a descoberta da atividade antitumoral da cisplatina foi identificada, diversos complexos com base neste metal foram projetados com o intuito de desenvolver novos agentes antitumorais mais eficazes. Entre esses, destacam-se a Carboplatina e a Oxaliplatina, que apresentam vantagens em relação à cisplatina, diminuindo a neurotoxicidade, por exemplo. Outros fármacos receberam aprovação em diferentes países, como é o caso da Nedaplatina (no Japão), Lobaplatina (na China) e Heptaplatina (na Coreia), conforme ilustrado na Figura 2¹⁴.

Figura 2. Agentes metalofármacos antitumorais utilizados atualmente.

Fonte. Autor.

A carboplatina foi aprovada para uso clínico em 1989, e foi planejada de acordo com a toxicidade dos fármacos de platina, que está diretamente relacionada à facilidade com a qual os ligantes abandonadores aniônicos são substituídos pela água. Os complexos de platina com ligantes dicarboxilatos quelantes apresentam menor toxicidade em relação aos complexos contendo ligantes monodentados, como o cloreto. Isso ocorre devido à cinética de aquação consideravelmente mais lenta dos ligantes dicarboxilatos, decorrente do efeito quelato. A atividade desses complexos está relacionada a sua inércia frente a reações de troca de ligantes e a abertura lenta do anel quelato formado pelo dicarboxilato¹⁵.

Figura 3. Reação de abertura do anel da carboplatina.

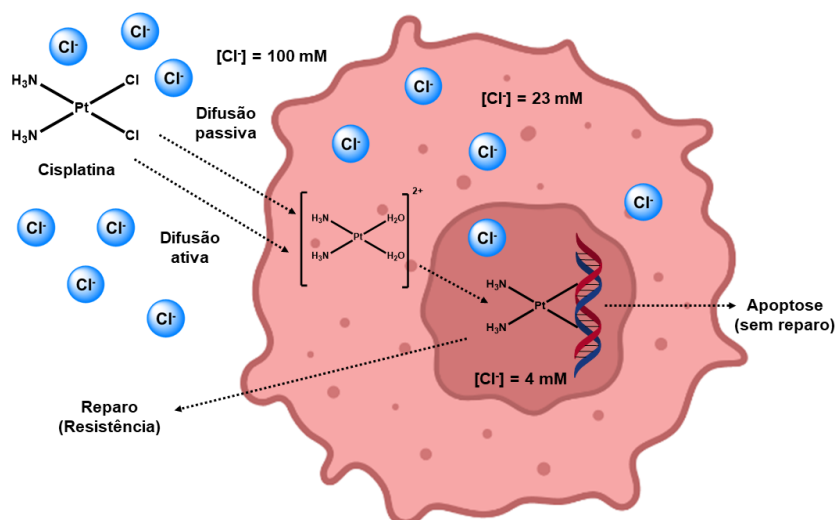
Fonte. Autor.

A abertura do anel quelato permite a formação de espécies monoaquo, no entanto, a reação reversa também pode ocorrer relativamente rápida. Sendo assim, o composto quelato é consequentemente mais estável em relação a cisplatina,

garantindo que o complexo mantenha sua estrutura o tempo suficiente para atingir o alvo farmacológico¹⁶. A espécie monoaquo pode reagir com ligantes N-doadores, como as bases nitrogenadas do DNA. O aduto formado é suficientemente estável para permitir a descoordenação do segundo átomo de oxigênio do ligante dicarboxilato e subsequente formação das ligações cruzadas no DNA¹⁶. Uma vez hidrolisada, a carboplatina gera a mesma espécie ativa responsável pela atividade da cisplatina, o íon $\text{cis-[Pt(OH}_2)_2(\text{NH}_3)_2]^{2+}$, formando os mesmos adutos no DNA.

Os aquocomplexos formados reagem predominantemente com o N(7) da guanina, formando adutos com essas nucleobases, como ilustrado na Figura 4. Ao se ligar ao DNA, a lesão resulta em uma distorção da estrutura de dupla hélice do DNA que, se não for reparada, desencadeia uma cascata de eventos culminando na morte celular¹⁷.

Figura 4. Representação do mecanismo de ação da cisplatina e seus análogos.



Fonte. Autor. Criado com biorender.com

Por outro lado, o DNA está presente tanto nas células tumorais quanto nas células saudáveis, resultando em ambos os tipos celulares sendo afetados pelo mecanismo citotóxico da cisplatina e seus análogos.

Consequentemente, os índices de seletividade (IS) são reduzidos, contribuindo para a ocorrência de diversos efeitos colaterais nos pacientes, como nefrotoxicidade, neurotoxicidade, náuseas e vômitos. Destacam-se ainda a resistência celular e os

mecanismos de defesa que podem diminuir a eficácia desses fármacos^{18,19}. Embora a carboplatina apresente menor neurotoxicidade e nefrotoxicidade que a cisplatina, a carboplatina está associada a efeitos mielossupressores, reduzindo o número de leucócitos (leucopenia), neutrófilos (neutropenia) e plaquetas (trombocitopenia), expondo os pacientes a um maior risco de infecções por organismos patogênicos²⁰.

Diante do exposto, diversos grupos de pesquisa têm direcionado seus esforços para buscar alternativas aos complexos de platina utilizados na medicina, com o objetivo de desenvolver complexos de platina ou não capazes de eliminar as células tumorais por meio de mecanismos distintos. Dentre os vários metais pesquisados, os complexos de níquel têm sido reportados na literatura pelos seus efeitos em células tumorais¹⁴. Nas próximas páginas, serão apresentados alguns aspectos da química de coordenação, bioinorgânica e toxicológicos do níquel e seus compostos.

1.4 Níquel

O níquel é um metal de transição pertencente à mesma família da platina, resultando em propriedades químicas e físicas semelhantes. Dentre os estados de oxidação do níquel (podendo ser encontrado de -1 a $+4$), o estado de oxidação $+II$ é sem dúvida o mais importante, pois o Ni^{II} tem a capacidade de formar diversos compostos como haletos, óxidos e sulfetos, por exemplo, e é o estado de oxidação mais predominante em sistemas biológicos^{22,23}.

Na química de coordenação, o Ni^{II} tende a formar preferencialmente complexos com geometria octaédrica e quadrática planar, sendo que essa última geometria ocorre preferencialmente em pH fisiológico (ou superior) quando o íon metálico se encontra coordenado a ligantes de campo forte, como nitrogênio de amida e enxofre de grupamento tiol, onde os elétrons são forçados a se emparelharem^{22,23}.

O níquel desempenha papéis importantes em sistemas biológicos em alguns organismos, atuando principalmente como cofator em várias enzimas essenciais. Essas enzimas incluem a urease, que desempenha um papel importante na decomposição da ureia em amônia, superóxido dismutase (em estados de oxidação $+2$ e $+3$) e metil coenzima M redutase, que atua no metabolismo de bactérias anaeróbicas²⁴⁻²⁶. Nos seres humanos, o níquel em quantidades pequenas, é

considerado como um metal importante para o desenvolvimento humano. Ele atua em processos metabólicos, como a manutenção do sistema antioxidante e atividade enzimática, sua deficiência pode prejudicar esses processos²⁷.

No entanto, a deficiência de níquel é pouco evidenciada em humanos, pois o corpo obtém quantidades suficientes através da dieta, com alimentos como vegetais, nozes, e também por meio da água potável. Já a alta exposição ao níquel pode acarretar diversos problemas aos seres humanos, de acordo com estudos de exposição ocupacional ligadas à indústria de transformação, que detectou evidências clínicas como sinusite, rinite, dermatites de contato e câncer de pulmão²⁸.

A toxicidade de compostos de níquel, como sulfetos de níquel, geralmente está associada ao estresse oxidativo induzido por espécies reativas de oxigênio (ROS), e a sua afinidade por ácidos nucleicos e proteínas. A ingestão ou exposição prolongada ao níquel (+2) também pode causar danos aos rins, sistema nervoso, fígado e danos ao DNA²⁹.

Estudos *in vitro* realizados em células HeLa, linhagem celular de câncer cervical, evidenciaram que altas concentrações de cloreto de níquel podem provocar danos oxidativos ao DNA. Já estudos envolvendo citometria de fluxo com metais carcinogênicos, indicaram que o Ni^{II} inibiu a progressão da divisão celular em células tumorais de pulmão^{28,29}.

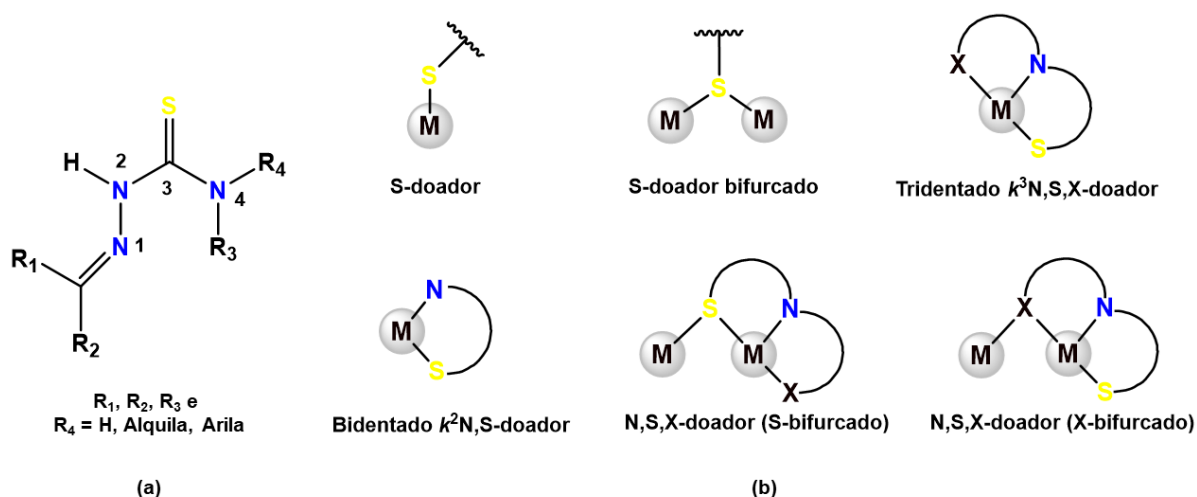
Esses resultados destacam o papel dual do níquel, que é essencial para algumas funções biológicas em pequenas quantidades, mas cuja presença em altas concentrações está associada a efeitos genotóxicos e carcinogênicos. Sendo assim, no desenvolvimento de novos compostos de coordenação, utilizando o níquel como centro metálico, uma estratégia eficaz para contornar a toxicidade deste metal é o uso de ligantes quelantes, como as tiossemicarbazonas³⁰.

1.5 Tiossemicarbazonas

Dentre a classe de ligantes quelantes, destacam-se as tiossemicarbazonas (TSC's), que são reportadas na literatura por possuírem um amplo perfil farmacológico como atividade antiviral, antichagástica, antibacteriana e ação antitumoral^{30,31}.

Geralmente, as TSC's podem formar compostos de coordenação nas formas neutras ou aniônicas, uma vez que o átomo de hidrogênio do grupo hidrazínico pode ser removido, causando uma deslocalização da nuvem eletrônica π sobre o fragmento N–N–C–S. Esta propriedade confere às TSC's uma natureza de ligantes intermediários entre uma base de Pearson do tipo a e b, justificando sua elevada afinidade por diversos metais³², incluindo ácidos de Pearson das classes a e b. Essa versatilidade estrutural e sua estrutura geral estão ilustradas na Figura 5.

Figura 5. Estrutura geral de tiossemicarbazonas (a) e modos de coordenação de tiossemicarbazonas (b).



Fonte. Autor.

A ação antitumoral das TSCs tem sido atribuída para a atuação da inibição frente a enzima ribonucleotídeo redutase (RR), que está associada à replicação e reparo do DNA e sua habilidade de quelar cátions metálicos que atuam como cofatores de enzimas-alvo na terapia contra o câncer^{33,34}.

Um composto que atua nesse sentido é a Triapina[®], 3-aminopiridina-2-carboxaldeído-tiossemicarbazona, que integra o grupo das α -(N)-heterocíclo-tiossemicarbazonas³⁴. Atualmente, estudos clínicos na fase III estão em andamento para avaliar a aplicação desse fármaco em terapias combinadas com cisplatina e radioterapia em pacientes com câncer cervical ou vaginal. Quanto ao mecanismo de ação da Triapina[®], estudos sugerem que sua atividade está relacionada com a formação de um complexo entre a tiossemicarbazona e o núcleo de ferro localizado

no sítio catalítico da enzima (RR), reduzindo o íon Fe^{3+} para Fe^{+2} , que promove a inativação da enzima.

Deste modo, uma ampla variedade de ligantes tiossemicarbazonas e seus complexos derivados vem sendo amplamente estudados, com destaque para a busca de novas substâncias que possuam propriedades farmacológicas. Pois, ao ligar-se a um centro metálico de maneira quelante, juntamente com o efeito sinérgico originado pela combinação com metais de transição, vários grupos de pesquisa têm explorado a ação dos complexos em linhagens tumorais, especialmente os complexos metálicos de geometria quadrática planar.^{14, 35-38.}

1.6 Hipótese

Farias *et. al.* reportaram a obtenção de bisquelatos de Ni^{II} contendo TSC's derivadas do cinamaldeído (**cTSC**) com atividade antiproliferativa *in vitro* frente as linhagens tumorais A549 (carcinoma pulmonar), MCF7 (câncer de mama) e não tumoral, MRC-5. Os complexos de fórmula geral $[\text{Ni}(\text{R}'\text{-cTSC})_2]$ apresentaram diferentes valores de IC_{50} frente as linhagens A549 ($\text{R}' = \text{Me}$: $1,96 \pm 0,26 \mu\text{M}$ e $\text{R}' = \text{Et}$: $1,06 \pm 0,15 \mu\text{M}$), MCF-7 ($\text{R}' = \text{Me}$: $13,11 \pm 1,1 \mu\text{M}$ e $\text{R}' = \text{Et}$: $3,70 \pm 0,64 \mu\text{M}$) e contra MRC-5 ($\text{R}' = \text{Me}$: $23,16 \pm 1,18 \mu\text{M}$ e $\text{R}' = \text{Et}$: $23,16 \pm 0,82 \mu\text{M}$). Todos os complexos mostraram ser mais seletivos que o fármaco padrão cisplatina frente as células tumorais¹⁴.

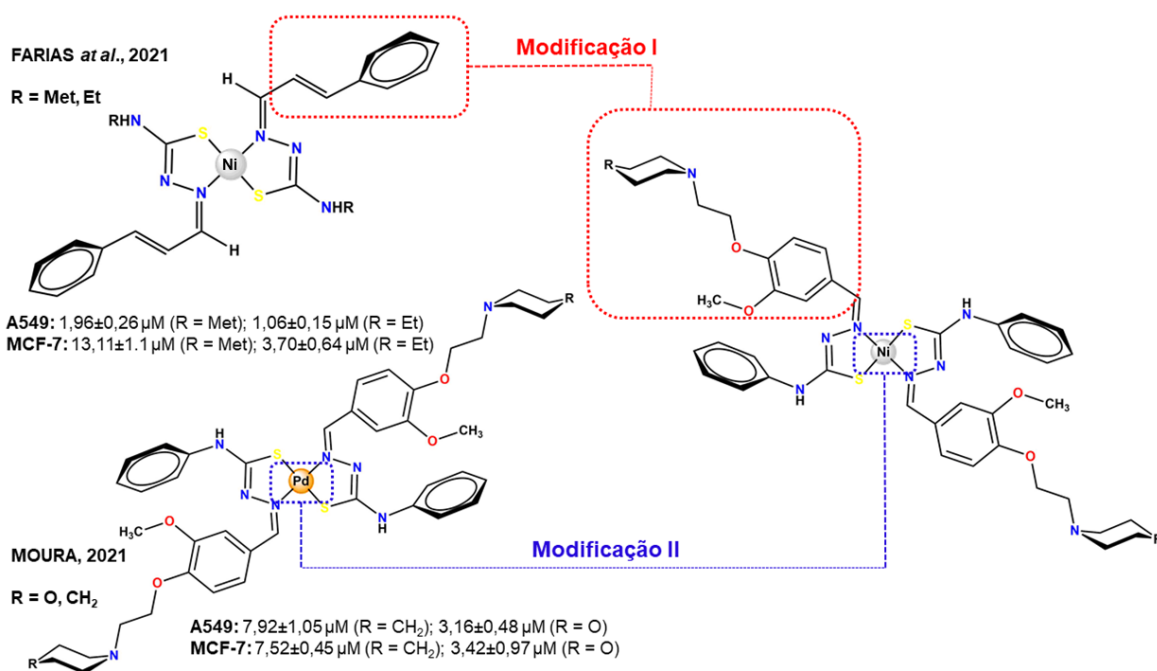
Adicionalmente, outros complexos quadráticos planares foram obtidos pelo grupo³⁹, estes contendo como centro metálico o Pd^{II} e ligantes tiossemicarbazonas derivados da vanilina contendo modificações estruturais (**vR'TSC-Ph**). Os bisquelatos $[\text{Pd}(\text{R}'\text{-vTSC-Ph})_2]$ apresentaram grande atividade citotóxica frente as linhagens tumorais e não tumorais, sendo os valores de IC_{50} frente as células tumorais A549 ($\text{R}' = \text{N-etilpiperidina}$: $7,92 \pm 1,05 \mu\text{M}$ e $\text{R}' = \text{N-etilmorfolina}$: $3,16 \pm 0,48 \mu\text{M}$), MCF-7 ($\text{R}' = \text{N-etilpiperidina}$: $7,52 \pm 0,45 \mu\text{M}$ e $\text{R}' = \text{N-etilmorfolina}$: $3,42 \pm 0,97 \mu\text{M}$), MDA-MB-231 ($\text{R}' = \text{N-etilpiperidina}$: $6,46 \pm 0,40 \mu\text{M}$ e $\text{R}' = \text{N-etilmorfolina}$: $3,12 \pm 0,22 \mu\text{M}$) e frente a MRC-5 ($\text{R}' = \text{N-etilpiperidina}$: $1,80 \pm 0,12 \mu\text{M}$ e $\text{R}' = \text{N-etilmorfolina}$: $0,88 \pm 0,10 \mu\text{M}$).

Assim, motivados pela atividade citotóxica desses complexos, nosso grupo de pesquisa tem estudado essa classe de compostos, objetivando esclarecer quais

partes da molécula são importantes para a citotoxicidade contra as células tumorais e quais não são, bem como a influência da troca de centros metálicos.

Considerando os resultados promissores obtidos pelo nosso grupo de pesquisa, em relação à ação dos complexos de fórmula geral $[M(L)_2]$, $M = Ni^{II}$ ou Pd^{II} e L = ligantes tiossemicarbazonas, frente às células tumorais de mama como MCF-7 e pulmão A549, foi inferido e proposto que a substituição dos ligantes tiossemicarbazonas derivados do cinamaldeído por tiossemicarbazonas derivadas da vanilina contendo as modificações estruturais, juntamente com a substituição do centro metálico de Pd^{II} por Ni^{II} neste sistema, poderá potencializar a ação inibitória desses complexos. Com base nesse protótipo (Figura 6), propõe-se a realização de estudos sintéticos/estruturais e a investigação do potencial citotóxico de complexos bisquelatos de Ni^{II} contendo ligantes tiossemicarbazonas.

Figura 6. Esquema de modificações estruturais baseado nas moléculas protótipos.



Fonte. Autor.

5 CONCLUSÃO

Neste trabalho foram sintetizados dois ligantes tiossemicarbazonas derivados da vanilina e dois novos complexos de níquel(II) do tipo bisquelato $[\text{Ni}(\text{L})_2]$. Todos os compostos obtidos foram devidamente caracterizados utilizando técnicas espectroscópicas, como espectroscopia vibracional na região do infravermelho e espectroscopia de RMN. Adicionalmente, a estrutura molecular e cristalina do complexo **AP-4** foi determinada via difração de raios X por monocristal, na qual esta técnica revelou a estrutura mononuclear do composto, indicando um ambiente quadrático-planar ao redor do metal e a presença de dois ligantes **VPTSC-Ph** coordenados de maneira *N,S*-aniônica na configuração *trans*.

Estudos de comportamento em solução de DMSO- d_6 no período de 48h indicaram que os complexos mantêm sua estrutura intacta, indicando que os complexos são espécies estáveis em solução, possibilitando assim a realização de estudos biofísicos/bioquímicos envolvendo os compostos.

A citotoxicidade *in vitro* dos ligantes e de seus complexos foi avaliada pelo método do MTT, frente as linhagens celulares tumorais A549, SKBr-3, MCF-7 e não tumorais MRC-5 e MCF-10A, destacando-se o complexo **AP-2** por apresentar maior citotoxicidade frente as células tumorais de mama de MCF-7 ($11,31 \pm 0,60 \mu\text{M}$) em relação ao fármaco padrão cisplatina ($49,60 \pm 3,69 \mu\text{M}$). **AP-4** demonstrou ser mais citotóxico do que a cisplatina nas linhagens tumorais A549 ($6,44 \pm 0,03 \mu\text{M}$), SKBr-3 ($8,72 \pm 1,65 \mu\text{M}$) e MDA-MB-231 ($21,01 \pm 0,01 \mu\text{M}$). A partir desses resultados, nota-se que o centro metálico, bem como os ligantes e seus substituintes, desempenharam papéis significativos na atividade antitumoral dos complexos sintetizados.

Estudos de interações entre os complexos com o *ct*DNA indicaram que **AP-2** e **AP-4** podem interagir com a biomolécula. Os ensaios de titulação espectrofotométrica mostraram que a interação é fraca e ocorre por um mecanismo distinto da intercalação. Ensaios de competição com o Hoechst 33258 revelaram que os complexos são capazes de deslocar a sonda do sulco menor do *ct*DNA, no entanto, **AP-2** e **AP-4** demonstraram ser ligantes mais fracos que o corante. Através desses resultados, conclui-se que outros alvos intracelulares são também importantes para a atividade dos complexos.

REFERÊNCIAS

01. Instituto Nacional de Câncer. **INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025>. Acesso em: 05 nov. 2024.
02. Instituto Nacional de Câncer. **O que é câncer?**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>. Acesso em: 05 nov. 2024.
03. World Health Organization. **Breast cancer**. 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Acesso em: 13 nov. 2024.
04. COELHO, A. S. *et al.* Hereditary predisposition to breast cancer and its relation to the BRCA1 and BRCA2 genes. **Revista Brasileira de Análises Clínicas, Barretos**, v. 50(1), p.17-21, 2018.
05. Conselho Federal de Enfermagem. **Estima-se que o Brasil registre 73.610 novos casos de câncer de mama até 2025, aponta INCA**. 2024. Disponível em: <https://www.cofen.gov.br/brasil-deve-registrar-73-610-novos-casos-de-cancer-de-mama-ate-2025-aponta-inca/>. Acesso em: 14 nov. 2024.
06. TAO, Z. *et al.* Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. *Cell Biochemistry and Biophysics*, v. 72, n. 2, p. 333–338, 2014.
07. ONCOGUIA. **Câncer de Mama Triplo-negativo**. 2020. Disponível em: <https://www.oncoguia.org.br/conteudo/cancer-de-mama-triplonegativo/13793/34/>. Acesso em: 20 nov. 2024.
08. CIRQUEIRA, M.B *et al.* Subtipos moleculares do câncer de mama. **Femina**, v.39, ed. 10, 2011. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n10/a2965.pdf>. Acesso em: 21 nov. 2024.
09. Instituto Nacional de Câncer. **Tratamento**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/acoes/tratamento>. Acesso em: 29 nov. 2024.
10. NOUNOU, M. I. *et al.* Breast Cancer: Conventional Diagnosis and Treatment Modalities and Recent Patents and Technologies. **Breast Cancer (Auckl)**, v. 9(suppl 2), p. 17–34, 2015.

11. GARCÍA-ARANDA M.; REDONDO, M. Protein Kinase Targets in Breast Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 12, p. 2543–2543, 2017.
12. DELMONICO, L.; ALVES, G.; AMARAL, L. F. P. A biologia do câncer de mama e testes moleculares de prognóstico. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 14, n. 0, p. 59-65, 2015.
13. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Câncer de Mama**. Brasília, DF, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/RRPCDTCncerdeMama_CP.pdf. Acesso em: 20 nov. 2024.
14. 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 de Araraquara, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.
15. LIPPERT, B. Impact of Cisplatin on the recent development of Pt coordination chemistry: a case study. **Coord. Chem. Rev.**, v. 182, p. 263–295, 1999.
16. FONSECA, G.; WLODARCZYK, S. R.; MONTEIRO, G. Carboplatin: molecular mechanisms of action associated with chemoresistance. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 4, p. 693–701, 2014.
17. BARRA, C. V.; NETTO, A. V. Interações entre Complexos Antitumorais e o DNA e suas Ferramentas de Análise: um Enfoque nos Metalintercaladores. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 6, p. 1998-2016, 2015.
18. GHOSH, S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. **Bioorganic Chemistry**, v. 88, p. 102925, 2019.
19. 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.
20. CARBOPLATINA (CBDCA). Hsl.org.br. Disponível em: <https://guiafarmaceutico.hsl.org.br/carboplatina>. Acesso em: 3 dez. 2024.
21. Shriver & Atkins. **Química Inorgânica**. 4. ed. Porto Alegre, RS: Bookman, 2008
22. LEE, J.D., **Química Inorgânica não tão Concisa**, 3ª edição, Editora Edgard Blücher Ltda, 1999.

23. MIESSLER, G. L.; FISCHER, P. J.; TARR, D. A. **Química Inorgânica**. 5ª ed. São Paulo: Pearson, 2014.
24. ZAMBLE, D. **The Biological Chemistry of Nickel**, 1º ed, The Royal Society of Chemistry, 2017.
25. NAKAGAKI, S.; FRIEDERMANN, G. R.; ALMEIDA, M. Metil coenzima M redutase (MCR) e o fator 430 (F430). **Química Nova**, v. 29, n. 5, p. 1003–1008, 2006.
26. SIGEL, A.; SIGEL, H.; SIGEL, R. K. O. **Metal Ions in Life Sciences. Nickel and Its Surprising Impact in Nature**. 1º ed, Wiley, 2007.
27. BEGUM, W. *et al.* A comprehensive review on the sources, essentiality and toxicological profile of nickel. **RSC Advances**, v. 12, n. 15, p. 9139–9153, 2022.
28. KRIEGER, H. A. C. **Avaliação dos níveis salivares e sanguíneos de níquel em indivíduos fumantes e não fumantes-estudo piloto**. 2014. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal de Santa Catarina.
29. DUDA-CHODAK, A.; BŁASZCZYK, U. The impact of nickel on human health. **Journal of Elementology**, v. 13, n. 4, p. 685–696, 2008.
30. LOBANA, T. S.; KHANNA, S.; HUNDAL, G.; LIAW, B.; LIU, C. W. The influence of substituents at the C2 carbon of thiosemicarbazones on bonding and nuclearity of silver(I) complexes. **Polyhedron**, v. 27, n. 11, p. 2251–2258, 2008.
31. LOBANA T. S.; SHARMA R.; BAWA G.; KHANNA S. Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals-An overview. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, p. 977–1055, 2009.
32. GUPTA, S. *et al.* Thiosemicarbazone derivatives of transition metals as multi-target drugs: A review. **Results in Chemistry**, v. 4, p. 100459–100459, 2022.
33. KALINOWSKI, D. S.; QUACH, P.; RICHARDSON, D. R. Thiosemicarbazones: The New Wave in Cancer Treatment. **Future Medicinal Chemistry**, v. 1, n. 6, p. 1143–1151, 2009.
34. POPOVIĆ-BIJELIĆ, A. *et al.* Ribonucleotide reductase inhibition by metal complexes of Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone): A combined experimental and theoretical study. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 105, n. 11, p. 1422–1431, 2011.
35. KAYA, Y.; AYŞE E.; KOCA, A. New square-planar nickel(II)-triphenylphosphine complexes containing ONS donor ligands: Synthesis, characterization,

- electrochemical and antioxidant properties. **Journal of Molecular Structure**, v. 1206, p. 127653–127653, 2020.
36. HILDEBRANDT, J. *et al.* Novel Nickel(II), Palladium(II), and Platinum(II) Complexes with O,S Bidendate Cinnamic Acid Ester Derivatives: An In Vitro Cytotoxic Comparison to Ruthenium(II) and Osmium(II) Analogues. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 12, p. 6669, 2022.
37. 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 – 110734, 2019.
38. LIMA, M. A. *et al.* Palladium(II) complexes bearing thiosemicarbazone and phosphines as inhibitors of DNA-Topoisomerase II enzyme: Synthesis, characterizations and biological studies. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 112, p. 107708, 2020.
39. MOURA, T. R. **Compostos quelatos de paládio(II): síntese, estudos de interação com biomoléculas e avaliação do potencial antitumoral contra células de câncer de mama**. 2021. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho – UNESP, Araraquara, 2021.
40. 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.
41. OLATUNDE, A. *et al.* Vanillin: A food additive with multiple biological activities. **European Journal of Medicinal Chemistry Reports**, v. 5, p. 100055–100055, 2022.
42. ARYA, S. S. *et al.* Vanillin: a review on the therapeutic prospects of a popular flavouring molecule. **Advances in Traditional Medicine**, v. 21, n. 3, p. 1–17, 2021.
43. KLEIN, D. **Química orgânica: uma aprendizagem baseada em solução de problemas**. 3. ed. 2 v.; Rio de Janeiro: LTC, 2017.
44. BERALDO, H. Semicarbazonas e tiosemicarbazonas: o amplo perfil farmacológico e usos clínicos. **Química Nova**, v. 27, n. 3, p. 461–471, 2004.
45. SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. **Química Orgânica**, 8. ed., vol. 1, Rio de Janeiro: LTC, 2005.

46. OECHSNER, R. M.; WAGNER, J. P.; FLEISCHER, I. Acetate Facilitated Nickel Catalyzed Coupling of Aryl Chlorides and Alkyl Thiols. **ACS Catalysis**, v. 12, n. 4, p. 2233–2243, 2022.
47. NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, Part B**, John Wiley & Sons, New York, p. 60-62, 231-233, 1997.
48. VINHAS, M. A. **Complexo de prata(I) contendo a tiossemicarbazona derivada da vanilina: síntese, avaliação da atividade antiproliferativa e estudos de interação com o DNA**. 2022. Dissertação (Mestrado). Instituto de Química de Araraquara, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.
49. VELHO, R. G. **Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico**. 2006. Dissertação (Mestrado em Química). Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, 2006
50. PAVIA, D. L.; LAPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. **Introduction to Spectroscopy**. 3. ed. Canada: Brooks/Cole, Thomson Learning, 2001.
51. FARIAS, R. L. et al. In vitro and in silico assessment of antitumor properties and biomolecular binding studies for two new complexes based on NiII bearing k^2N,S -donor ligands. *Materials Science and Engineering: C*, v. 121, p. 111815, 2021.
52. CARLOS, J.; SOBRAL, M. V.; LOPES, A. L.; et al. **Cultivo de células: da teoria à bancada**. [s.l.]: Editora UFPB, 2020.
53. SILVA, L. T. P. et al. Synthesis, characterization, cytotoxicity study, interaction with DNA and topoisomerase II α of square-planar complexes with thiosemicarbazones. **Polyhedron**, v. 257, p. 117021–117021, 2024.
54. SILVA, L. L. et al. Investigação eletroquímica e calorimétrica da interação de novos agentes antitumorais biscoatiônicos com DNA. **Química Nova**, v. 35, n. 7, p. 1318–1324, 2012.
55. REHMAN, S. U. et al. Studying non-covalent drug–DNA interactions. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 576, p. 49-60, 2015.
56. SIRAJUDDIN M.; ALI, S.; AMIN, B. Drug–DNA interactions and their study by UV–Visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltametry. **Journal of Photochemistry and Photobiology B Biology**, v. 124, p. 1–19, 2013.

57. TENG, M. K. *et al.* The molecular structure of the complex of Hoechst 33258 and the DNA dodecamer d(CGCGAATTCGCG). **Nucleic acids research**, v. 16, n. 6, p.2671-2690, 1988.
58. BUCEVIČIUS, J.; GRAŽVYDAS L.; RŪTA G. The Use of Hoechst Dyes for DNA Staining and Beyond. **Chemosensors**, v. 6, n. 2, p. 18–18, 2018.