

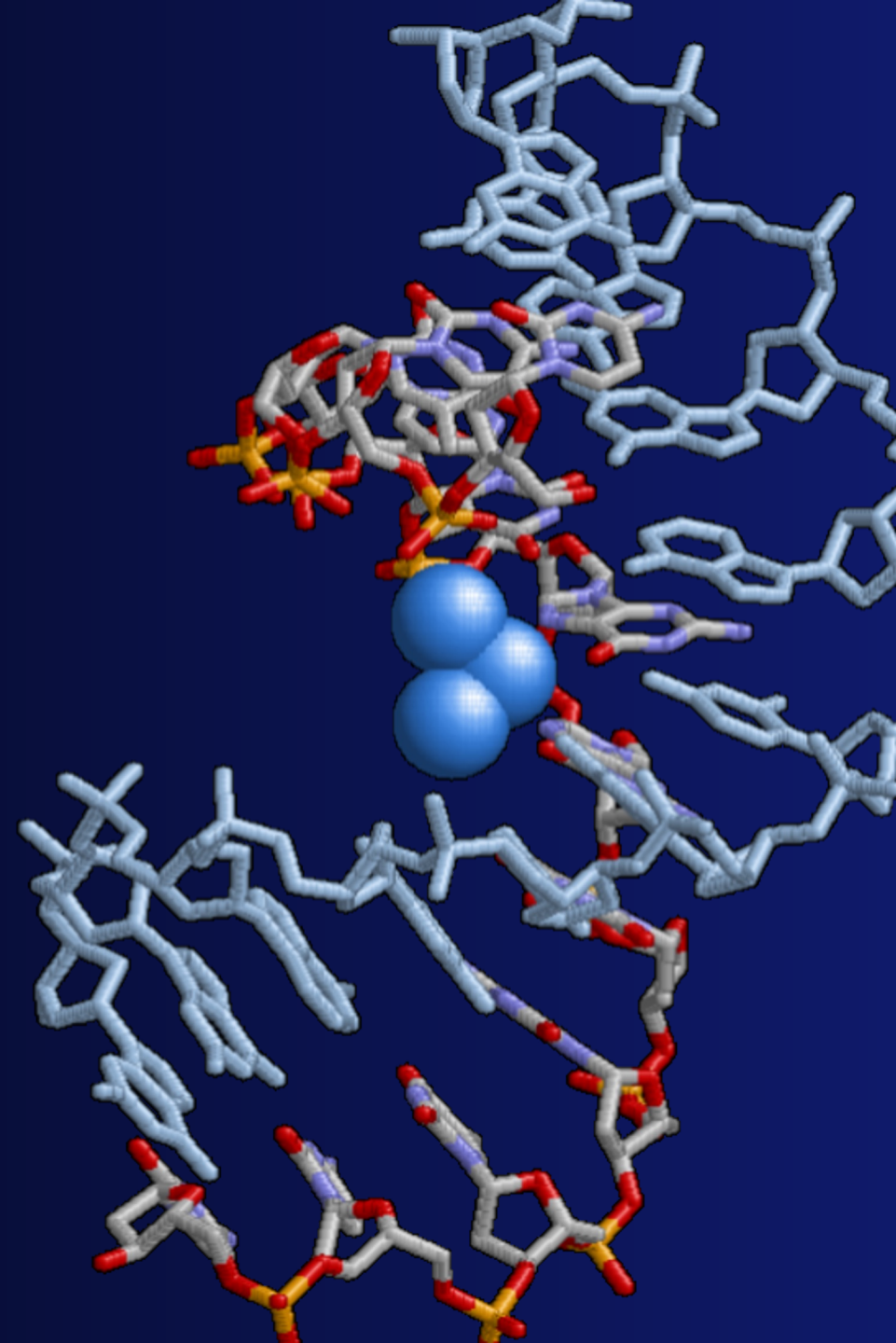
CISPLATINA

Uma Visão Bioquímica

Gabriela Camargo

Renato Massaharu Hassunuma

canal6 editora



CISPLATINA

Uma Visão Bioquímica

Gabriela Camargo

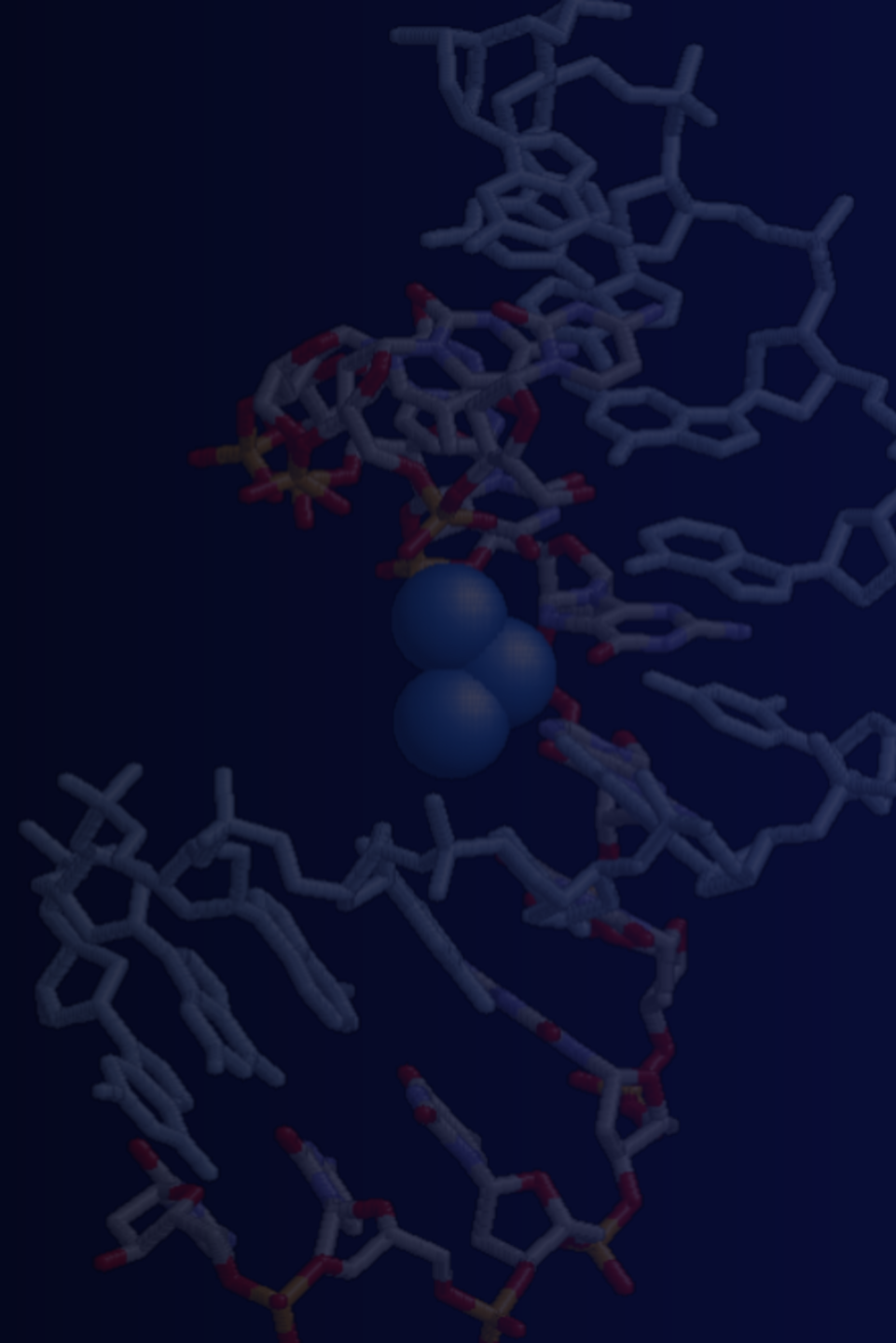
Aluna do Curso de Biomedicina da Universidade Paulista - UNIP, Câmpus Bauru

Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma

Professor Titular do Curso de Biomedicina da Universidade Paulista - UNIP, Câmpus Bauru

1ª. Edição / 2023

Bauru, SP



© Renato Massaharu Hassunuma.

Conselho Editorial:

PROF.^A DR.^A PATRÍCIA CARVALHO GARCIA

Coordenadora Auxiliar do Curso de Biomedicina da Universidade Paulista - UNIP, Câmpus Bauru

ENF. ESP. FÁBIO APARECIDO DA SILVA

Especialista em Enfermagem em UTI Neonatal, Ginecologia e Obstetrícia pela Faculdade de São Marcos – FACSM

Design:

Renato Massaharu Hassunuma.

Catálogo na Publicação (CIP)
(BENITEZ Catálogo Ass. Editorial, MS, Brasil)

C178c	Camargo, Gabriela Cisplatina : uma visão bioquímica [livro eletrônico] / Gabriela Camargo, Renato Massaharu Hassunuma. – 1ª ed. - Bauru: Canal 6, 2023. PDF Bibliografia. ISBN 978-85-7917-616-6 DOI 10.52050/9788579176166 1. Bioquímica. 2. Farmacologia. I. Hassunuma, Renato Massaharu. II. Título.
08-2023/60	CDD 572

Índice para catálogo sistemático:

1. Bioquímica 572

Bibliotecária : Aline Grazielle Benitez CRB-1/3129

Agradecimentos

Agradecemos as valiosas contribuições na revisão deste material realizadas pela **Prof.^a Dr.^a Patrícia Carvalho Garcia** e pelo **Enf. Esp. Fábio Aparecido da Silva**.

*Gabriela Camargo e
Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma.*

Apresentação

Este livro é parte dos resultados do Projeto de Iniciação Científica intitulado **Utilizando Recursos de Bioinformática para Publicação de Dois Livros Digitais baseados na Análise *in silico* da Interação Bioquímica dos Fármacos Antitumorais Actinomicina D e Cisplatina**, desenvolvido pelas alunas **Ana Laura Mello de Godoi e Gabriela Camargo** do Curso de Biomedicina da Universidade Paulista - UNIP, Câmpus Bauru, sob orientação do **Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma**, professor titular do Curso de Biomedicina da UNIP – Bauru.

Esta obra também é uma produção científica do **GP15 - Grupo de Pesquisa em Informática em Saúde**. Para mais informações sobre esta publicação e outras do GP15, acesse o Diretório dos Grupos de Pesquisa no Brasil Lattes/CNPq, disponível no *link*: <http://dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/5285181734512763>.

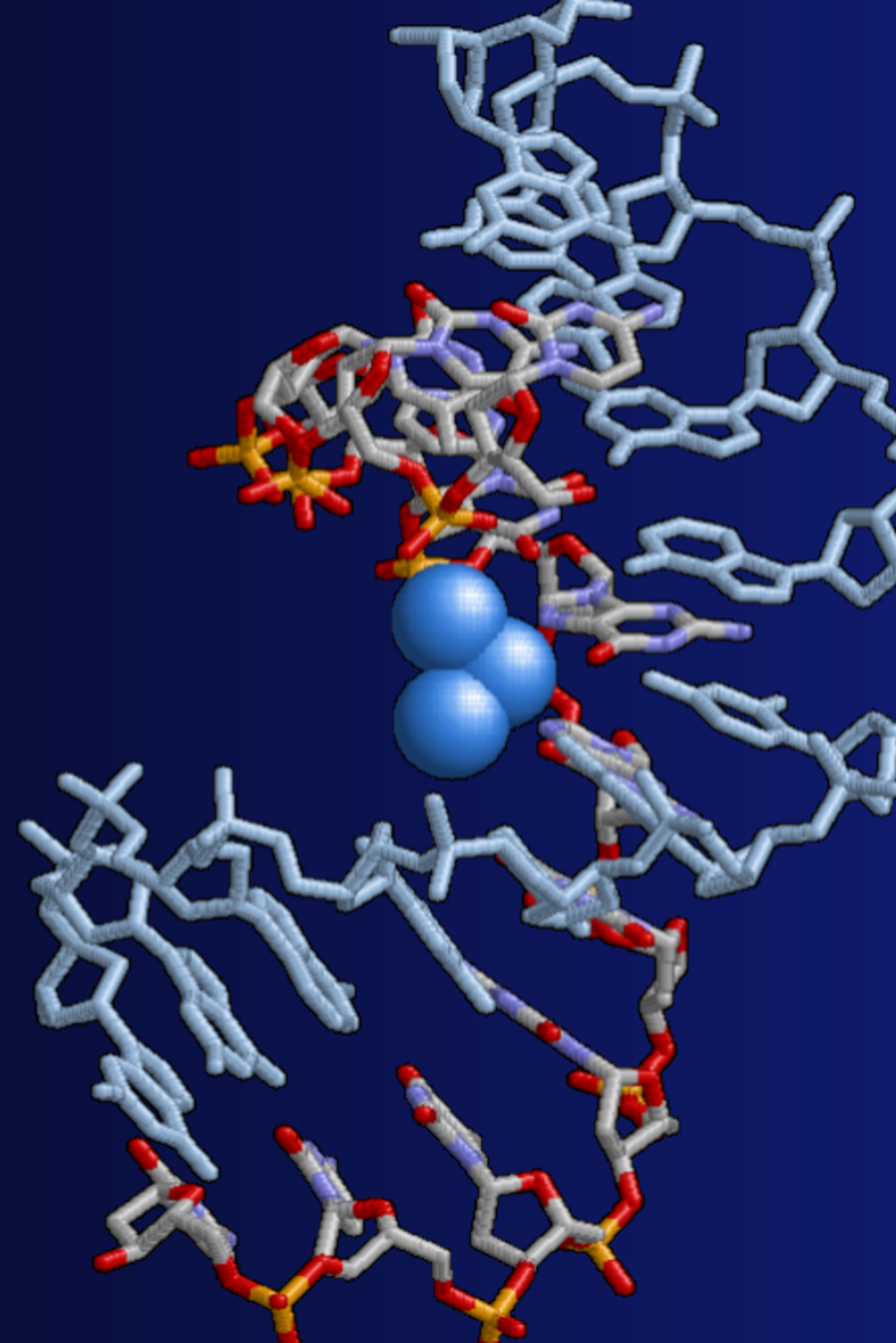
*Gabriela Camargo e
Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma.*

Sumário

1. Cisplatina	08
2. Estrutura química da cisplatina	09
3. Estrutura tridimensional da cisplatina	10
4. Ação da cisplatina sobre o DNA	11
5. Estrutura tridimensional da ligação da cisplatina com o DNA	12
6. Resistência tumoral à cisplatina	13
7. Ligação da polimerase eta ao complexo DNA-cisplatina	14
8. <i>Scripts</i> desenvolvidos	15
Créditos das figuras	20
Referências	22

CISPLATINA

Uma Visão Bioquímica



1. Cisplatina

A **cisplatina** ou **cis-diaminodicloroplatina (II)** (Gao, Shrem, Suryanarayanan, Goodsell, 2021) é um fármaco quimioterápico, que forma cristais (Figura 1), sendo encontrado na forma de pó cristalino branco ou amarelo profundo a amarelo alaranjado em temperatura ambiente (Dasari, Tchounwou, 2014).

É considerado um dos medicamentos mais potentes utilizados no tratamento por quimioterapia de neoplasias humanas (Ghosh, 2019), sendo descoberto na década de 70 para o tratamento de cânceres testiculares (Higby, Wallace, Albert, Holland, 1974).

Também apresenta eficácia no tratamento de neoplasias de bexiga, cabeça, pescoço, pulmão, ovário, entre outros. Possui ação contra células de carcinomas, tumores de células germinativas, linfomas e sarcomas. Os maiores obstáculos para o uso clínico desse fármaco são os efeitos colaterais, como a capacidade de adquirir resistência e toxicidade. Também pode causar complicações como alterações renais graves, reações alérgicas, redução da imunidade a infecções, distúrbios gastrointestinais, hemorragias e perdas auditivas, principalmente em jovens (Dasari, Tchounwon, 2014).

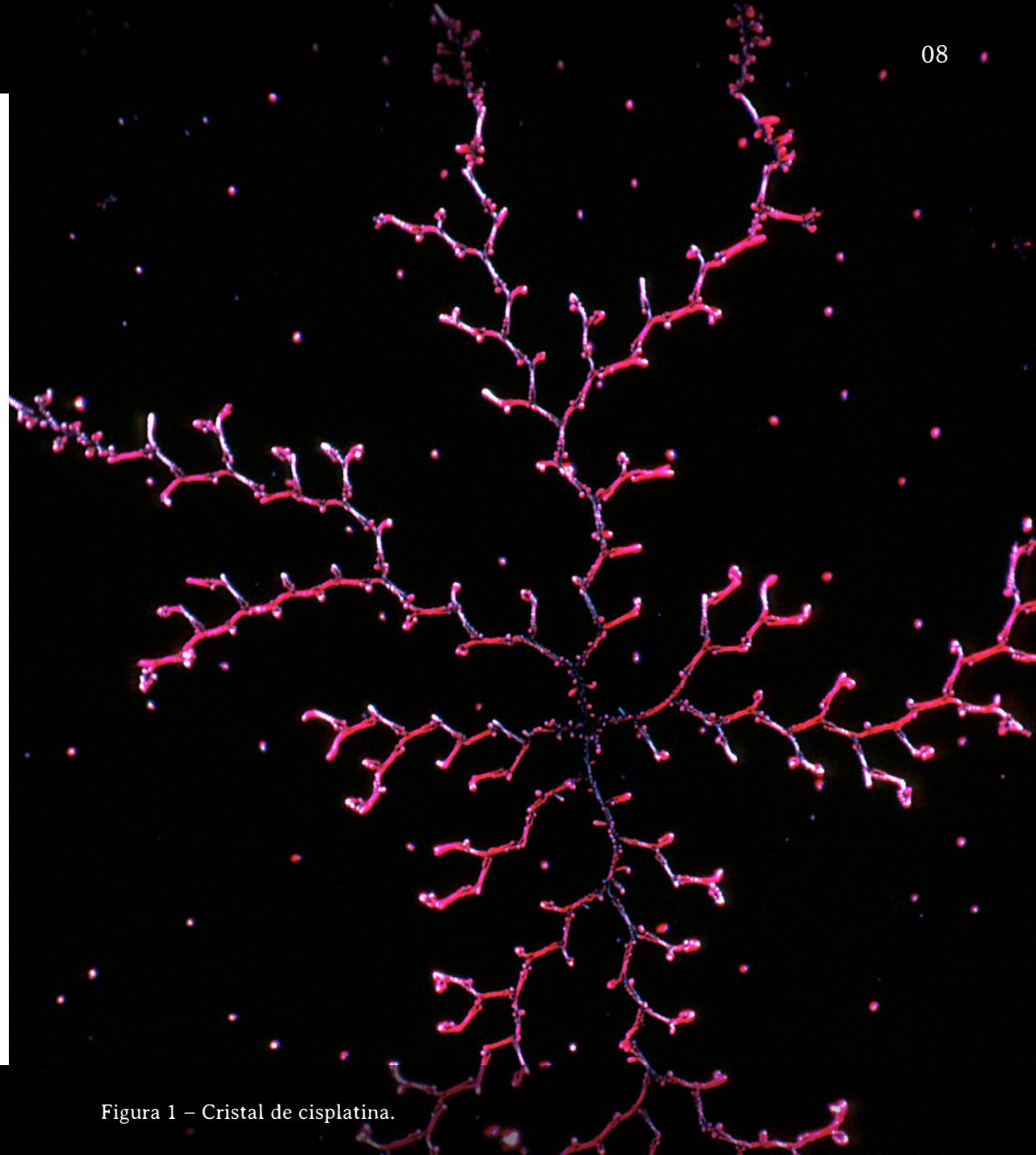


Figura 1 – Cristal de cisplatina.

2. Estrutura química da cisplatina

A **cisplatina** possui fórmula química $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$ National Center for Biotechnology Information (2023). Sua estrutura química é observada na Figura 2a, onde pode ser visualizada como uma molécula pequena formada por um átomo de platina junto a duas aminas e dois cloretos (Gao, Shrem, Suryanarayanan, Goodsell, 2021). Interessantemente, seu isômero, a transplatina (Figura 2b) não desempenha função antineoplásica (Kishimoto, Yoshikawa, Yoshikawa, Komeda, 2019).

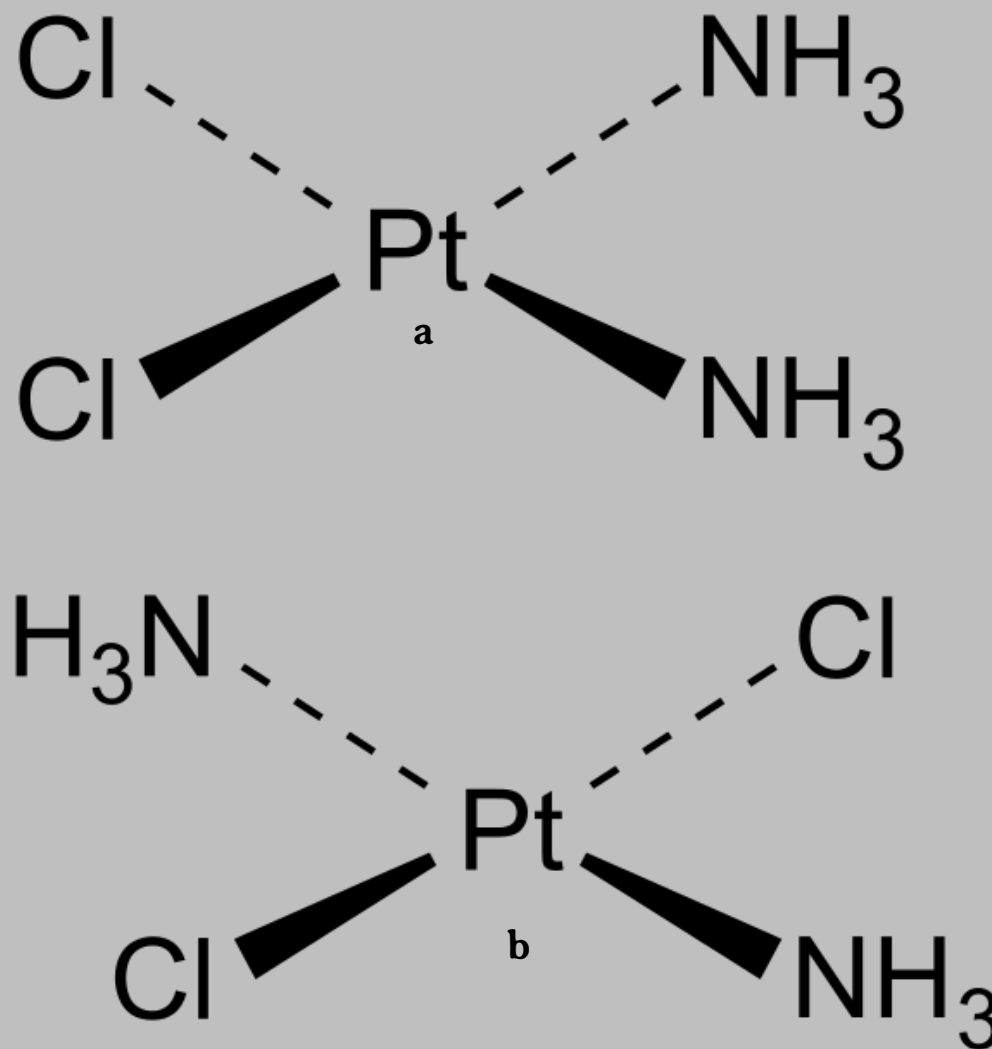


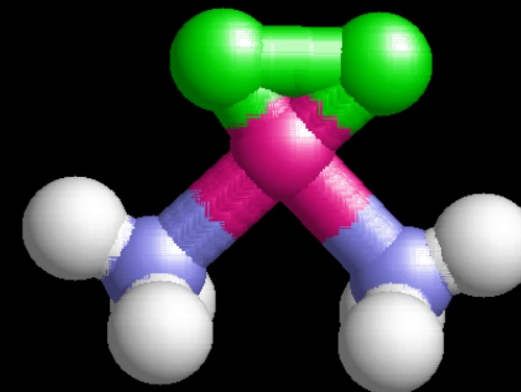
Figura 2 – a) Estrutura da química da cisplatina; b) Estrutura química da transplatina.

3. Estrutura tridimensional da cisplatina

A Figura 3 apresenta a estrutura tridimensional da cisplatina representada no modelo de bolas e varetas e no padrão de cores CPK. Esta figura foi desenvolvida a partir do arquivo CPT.cif (CPT, 2023) no *software* RasMol.

Na Figura 3, observa-se o átomo central de platina em rosa profundo, logo acima os dois átomos de cloro em verde e abaixo os dois grupos amina formados por um átomo de nitrogênio em azul celeste e três átomos de hidrogênio, cada um.

As ligações das regiões central e dos peptídios cíclicos com a molécula de DNA resultam na formação de complexo estável e letal para a célula durante o processo de replicação (Goodsell, 2013).



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Átomo de platina	Rosa profundo (CPK)	
Átomo de cloro	Verde (CPK)	
Átomo de nitrogênio	Azul celeste (CPK)	
Átomo de hidrogênio	Branco (CPK)	

Figura 3 – Estrutura tridimensional da cisplatina.

4. Ação da cisplatina sobre o DNA

A ação da **cisplatina** decorre de sua afinidade com a base nitrogenada guanina do DNA (Baik, Friesner, Lippard, 2003). Durante a ligação da cisplatina com o DNA ocorre um processo químico denominado **reticulação intracadeia** da cisplatina, em que a molécula é incorporada a uma fita do DNA, havendo a perda dos átomos de cloro (que são mais fracamente ligadas à platina) e a ligação do átomo de cloro com as bases nitrogenadas guanina adjacentes do DNA (Figura 4) (Poklar, Pilch, Lippard, Redding, Dunham, Breslauer, 1996). Estas ligações cruzadas torcem a molécula de DNA, dificultando a sua função e causando dano à célula e seu genoma (Gao, Shrem, Suryanarayanan, Goodsell, 2021).

Além da reticulação intracadeia, a ligação com a CPT causa o dobramento do DNA, que atrai a **proteína do grupo 1 de mobilidade alta (HMG)**. A HMG aumenta ainda mais o dobramento do DNA pela inserção de um resíduo de fenilalanina 37. O dobramento do DNA aumentado pela HMG impede a ação de proteínas envolvidas com a replicação, reparo e transcrição de DNA e causam a apoptose da célula (Gao, Shrem, Suryanarayanan, Goodsell, 2021; Ohndorf, Rould, He, Pabo, Lippard, 1999).

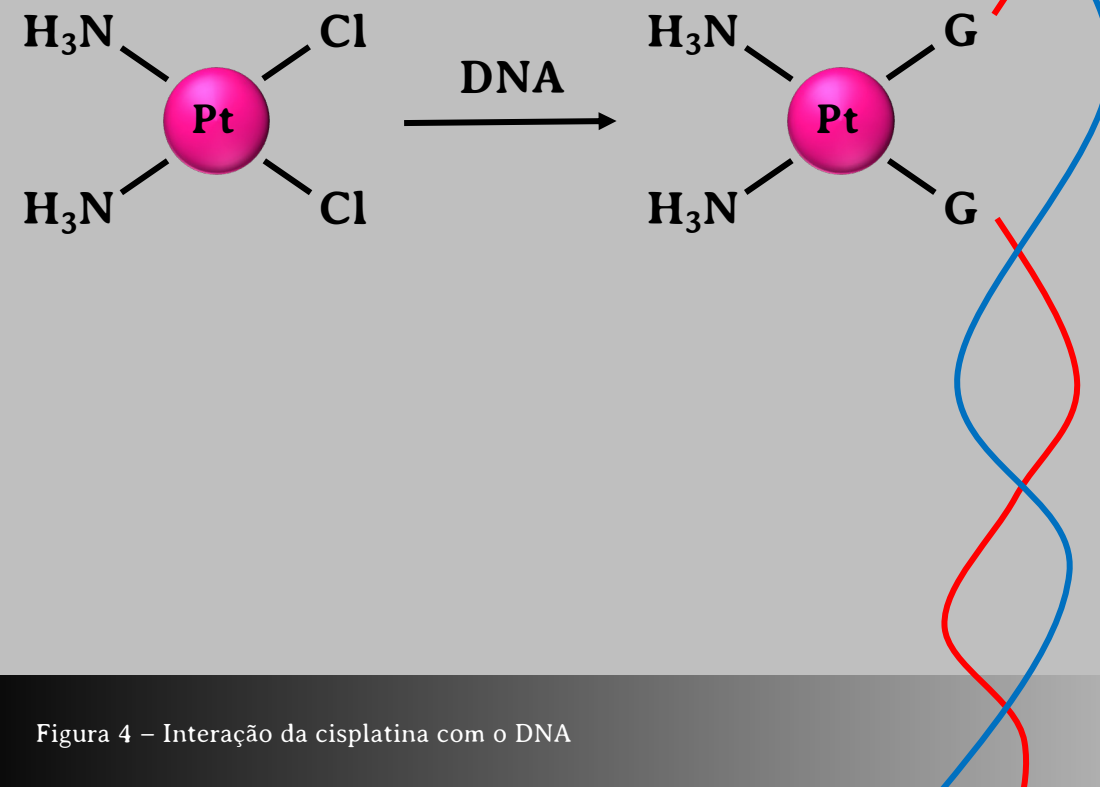


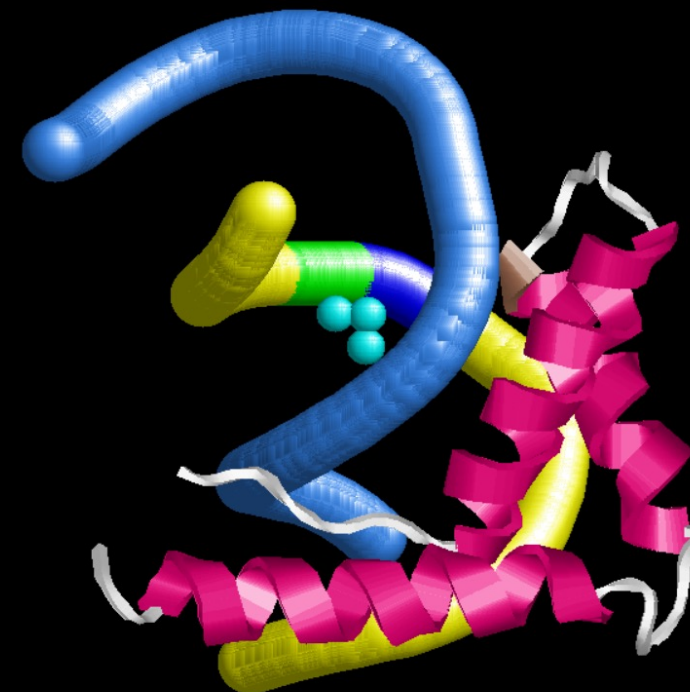
Figura 4 – Interação da cisplatina com o DNA

5. Estrutura tridimensional da ligação da cisplatina com o DNA

A ligação da cisplatina (CPT) com o DNA está representada na Figura 5, a qual foi desenvolvida no *software* RasMol a partir do arquivo 1CKT.pdb (Ohndorf, Rould, Pabo, Lippard, 2011), que apresenta a CPT, um trecho de uma molécula de DNA e a proteína do grupo 1 de mobilidade alta (HMG) de rato (*Rattus norvegicus*).

A CPT está representada por dois átomos de nitrogênio e o de platina no modo *Spacefill* em ciano (*cyan*). A CPT está ligada às guaninas 108 e 109 (respectivamente representadas em verde (*green*) e azul (*blue*)) de uma cadeia de DNA representada no modo *Trace 500* em amarelo (*yellow*). A outra fita de DNA, que não interage com a CPT, está representada no modo *Trace 500* em azul celeste (*skyblue*).

A proteína do grupo 1 de mobilidade alta (HMG) apresenta três alfa-hélices representadas em magenta e as demais regiões em branco no modo *Cartoons* e padrão de cores *Structure*. O resíduo de fenilalanina 37, responsável pelo aumento no dobramento da molécula de DNA, está representado em marrom (*brown*).



Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Cisplatina	Ciano (<i>cyan</i>)	
Fita de DNA ligada à CPT	Amarelo (<i>yellow</i>)	
Fita de DNA não ligada à CPT	Azul celeste (<i>skyblue</i>)	
Guanina 108 ligada à CPT	Verde (<i>green</i>)	
Guanina 109 ligada à CPT	Azul (<i>blue</i>)	
Alfa hélices da HMG	Magenta (<i>structure</i>)	
Demais regiões da HMG	Branco (<i>structure</i>)	
Fenilalanina 37 da HMG	Marrom (<i>brown</i>)	

Figura 5 – Estrutura tridimensional da ligação da cisplatina com o DNA.

6. Resistência tumoral à cisplatina

Alguns tipos de células tumorais, como as de células-tronco ovarianas, utilizam moléculas como a **polimerase de DNA eta (Pol η)** para adquirir resistência à cisplatina. Os mecanismos bioquímicos de como esta resistência é adquirida não foram desvendadas até o presente momento, entretanto, sabe-se que é por meio da Pol η que as células tumorais conseguem replicar o DNA, mesmo em áreas fortemente distorcidas pela cisplatina. Assim, moléculas como a Pol η conferem resistência à cisplatina ao permitir que áreas de lesão causada pelo quimioterápico sejam replicadas, permitindo que as células tumorais continuem se proliferando (Srivastava, Han, Zhao, Cui, Dai, Mao, Zhao, Zhang, Yu, Wang, 2015).

A estrutura da Pol η está representada na Figura 6, a qual foi desenvolvida no *software* RasMol a partir do arquivo 2R8K.pdb (Carell, Alt, Lammens, 2011), que apresenta a Pol η da levedura *Saccharomyces cerevisiae*. A Pol η está representada no modo *Cartoons* e padrão de cores *Structure*, sendo suas alfa-hélices representadas como espirais em magenta, as fitas beta como setas amarelo ouro e as demais regiões em branco.






Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Alfa hélices da Pol η	Magenta (<i>structure</i>)	
Fitas beta da Pol η	Amarelo ouro (<i>structure</i>)	
Demais regiões da Pol η	Branco (<i>structure</i>)	

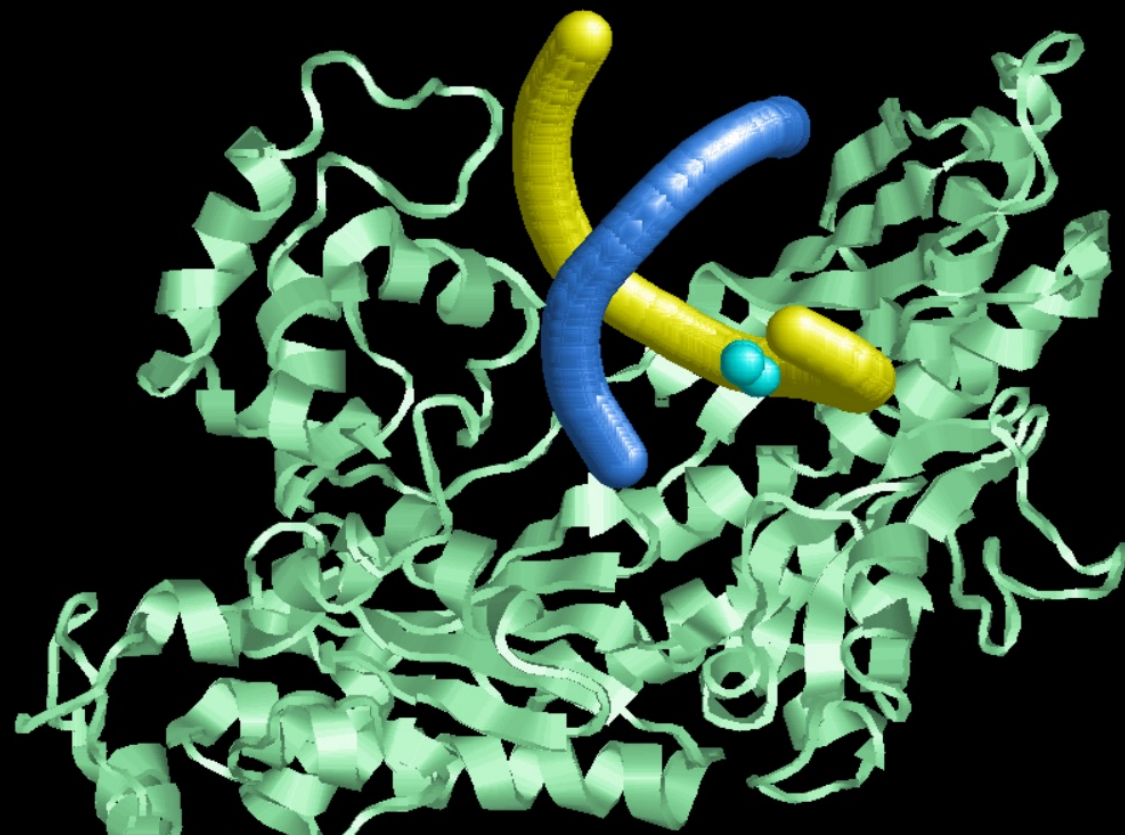
Figura 6 – Estrutura tridimensional da polimerase de DNA eta.

7. Ligação da polimerase eta ao complexo DNA-cisplatina

A ligação da polimerase de DNA eta (Pol η) com o complexo cisplatina (CPT)-DNA está representada na Figura 6, a qual foi desenvolvida no *software* RasMol a partir do arquivo 2R8K.pdb (Carell, Alt, Lammens, 2011), que apresenta a CPT, um trecho de uma molécula de DNA e Pol η da levedura *Saccharomyces cerevisiae*.

A CPT está representada na Figura 6 por dois átomos de nitrogênio e o de platina no modo *Spacefill* em ciano (*cyan*). A uma cadeia de DNA ligada à CPT está representada no modo *Trace 500* em amarelo (*yellow*) e a outra fita de DNA em azul celeste (*skyblue*).

A Pol η está representada no modo *Cartoons* e em verde matiz (*green tint*). Conforme mencionado anteriormente, é por meio da Pol η , que as células tumorais conseguem replicar o DNA nas áreas onde a cisplatina causou lesão ao DNA (Srivastava, Han, Zhao, Cui, Dai, Mao, Zhao, Zhang, Yu, Wang, 2015).





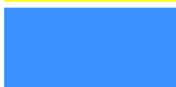

Legenda de cores		
Estrutura	Cor	Amostra de cor
Cisplatina	Ciano (<i>cyan</i>)	
Fita de DNA ligada à CPT	Amarelo (<i>yellow</i>)	
Fita de DNA não ligada à CPT	Azul celeste (<i>skyblue</i>)	
Pol η	Verde matiz (<i>green tint</i>)	

Figura 7 – Ligação da Polimerase eta ao complexo DNA-cisplatina.

8. *Scripts* desenvolvidos

Capa

```
load 3LPV.pdb
wireframe off
select *a, *b
wireframe 50
select *a
colour cpk
select *b
colour bluetint
select cpt49
spacefill 400
colour skyblue
select hoh
spacefill off
rotate y 70
rotate z 120
rotate x 10
zoom 150
translate y -11
translate x -5
```

Figura 3 – Estrutura tridimensional da cisplatina.

```
load cpt.cif
wireframe off
select */1
spacefill 150
wireframe 100
colour cpk
rotate x 130
rotate z -30
translate x 5
translate y 30
zoom 400
```


Figura 5 – Estrutura tridimensional da ligação da cisplatina com o DNA.

```
load 1ckt.pdb
wireframe off
select *a
cartoons
color structure
select *b
trace 500
colour yellow
select cpt
spacefill 300
wireframe 100
colour cyan
select *c
trace 500
colour skyblue
select dg108
colour green
select dg109
colour blue
```

```
select phe37
colour brown
rotate z 120
rotate y -30
translate y 5
zoom 120
```

Figura 6 – Estrutura tridimensional da polimerase de DNA etc.

```
load 2r8k.pdb
```

```
wireframe off
```

```
select *a
```

```
cartoons
```

```
colour structure
```

```
rotate x -17
```

```
rotate y 80
```

```
rotate z -50
```

```
zoom 180
```

```
translate y -4
```

```
translate x -5
```

Figura 7 – Ligação da Polimerase eta ao complexo DNA-cisplatina.

```
load 2r8k.pdb
wireframe off
select *a
cartoons
colour greentint
select *u
trace 500
colour yellow
select *q
trace 500
colour skyblue
select cpt45u
spacefill
colour cyan
rotate x -17
rotate y 80
rotate z -50
zoom 180
translate y -4
translate x -5
```

Créditos das figuras

Capa.

Fonte: Autores, 2023.

Figura 1 – Cristal de cisplatina.

Fonte: Ostby L. National Cancer Institute. Cisplatin. File:Cisplatin (2).jpg [Internet]. 1987 Dec [acesso 23 jun 2022]. Disponível em: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cisplatin_\(2\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cisplatin_(2).jpg). Figura registrada como: *Public domain*.

Figura 2 – a) Estrutura da química da cisplatina; b) Estrutura química da transplatina.

Fonte: Anypodetos. Cis and trans isomers for square planar complexes. File:Cisplatin and transplatin.svg [Internet]. 2011 Aug 07 [acesso 23 jun 2022]. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cisplatin_and_transplatin.svg. Figura registrada como: *Creative Commons CC0 1.0 Universal Public Domain Dedication*.

Figura 3 – Estrutura tridimensional da cisplatina.

Fonte: Autores, 2023.

Figura 4 – Interação da cisplatina com o DNA.

Fonte: Autores, 2023.

Figura 5 – Estrutura tridimensional da ligação da cisplatina com o DNA.

Fonte: Autores, 2023.

Figura 6 – Estrutura tridimensional da polimerase de DNA etc.

Fonte: Autores, 2023.

Figura 7 – Ligação da Polimerase eta ao complexo DNA-cisplatina.

Fonte: Autores, 2023.

Referências

- Baik MH, Friesner RA, Lippard SJ. Theoretical study of cisplatin binding to purine bases: why does cisplatin prefer guanine over adenine? *J Am Chem Soc* [Internet]. 2003 Nov 19 [acesso 23 jun 2023];125(46):14082-92. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja036960d>.
- Carell T, Alt A, Lammens K. Structure of the eukaryotic DNA polymerase eta in complex with 1,2-d(GpG)-cisplatin containing DNA [Internet]. 2011 Jul 13 [acesso 17 jul 2023]. Disponível em: <https://www.rcsb.org/structure/2r8k>.
- CPT. Cisplatin. RCSB Protein Data Bank [Internet]. 2023 [acesso 23 jun 2023]. Disponível em: <https://www.rcsb.org/ligand/CPT>.
- Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2014 Oct 5 [acesso 23 jun 2023];740:364-78. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4146684/>.
- Gao H, Shrem SG, Suryanarayanan S, Goodsell D. Cisplatin and DNA [Internet]. 2021 Mar [acesso 23 jun 2023]. Disponível em: <https://pdb101.rcsb.org/motm/255>.
- Ghosh S. Cisplatin: the first metal based anticancer drug. *Bioorg Chem* [Internet]. 2019 Apr 11 [acesso 23 jun 2023];88:102925. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045206818311969>.
- Higby DJ, Wallace HJ Jr, Albert D, Holland JF. Diamminodichloroplatinum in the chemotherapy of testicular tumors. *J Urol*. 1974 Jul;112(1):100-4.
- Kishimoto T, Yoshikawa Y, Yoshikawa K, Komeda S. Different effects of cisplatin and transplatin on the higher-order structure of DNA and gene expression. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Dec 19 [acesso 23 jun 2023];21(1):34. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6981875/>.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5460033, Cisplatin [Internet]. 2023 [acesso 23 jun 2023]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5460033>.

Ohndorf UM, Rould MA, Pabo CO, Lippard SJ. Crystal structure of HMG1 domain bound to a cisplatin-modified DNA duplex [Internet]. 2011 Jul 13 [acesso 23 jun 2023]. Disponível em: <https://www.rcsb.org/structure/1ckt>.

Ohndorf UM, Rould MA, He Q, Pabo CO, Lippard SJ. Basis for recognition of cisplatin-modified DNA by high-mobility-group proteins. *Nature* [Internet]. 1999 Jun 17 [acesso 23 jun 2023];399(6737):708-12. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/21460>.

Poklar N, Pilch DS, Lippard SJ, Redding EA, Dunham SU, Breslauer KJ. Influence of cisplatin intrastrand crosslinking on the conformation, thermal stability, and energetics of a 20-mer DNA duplex. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1996 Jul 23 [acesso 23 jun 2023];93(15):7606-11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC38793/>.

Srivastava AK, Han C, Zhao R, Cui T, Dai Y, Mao C, Zhao W, Zhang X, Yu J, Wang QE. Enhanced expression of DNA polymerase η contributes to cisplatin resistance of ovarian cancer stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2015 Apr 7 [acesso 17 jul 2023];112(14):4411-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4394248/>.

Neste livro, entenda por meio de figuras produzidas a partir de *scripts* desenvolvidos para programas computacionais de Bioinformática como ocorre a ação bioquímica da cisplatina, um medicamento quimioterápico utilizado no tratamento de diferentes tipos de cânceres.

