



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102021012814-3 A2



(22) Data do Depósito: 28/06/2021

(43) Data da Publicação Nacional: 03/01/2023

(54) **Título:** USO DE POLIOXOVANADATOS COMO INIBIDORES ESPECÍFICOS DO TRANSPORTADOR GLICOPROTEÍNA P (P-GP)

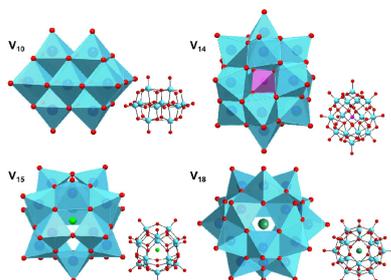
(51) **Int. Cl.:** A61K 33/24; A61P 35/00.

(52) **CPC:** A61K 33/24; A61P 35/00.

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANA.

(72) **Inventor(es):** GLAUCIO VALDAMERI; KAHOANA POSTAL; JULIANA MORAIS MISSINA; JAÍSA FERNANDES SOARES; GIOVANA GIOPPPO NUNES; EMANUEL MALTEMPI DE SOUZA; VIVIAN ROTUNO MOURE; INGRID FATIMA ZATTONI; GISELE ALVES DE ANDRADE; DIOGO HENRIQUE KITA.

(57) **Resumo:** USO DE POLIOXOVANADATOS COMO INIBIDORES ESPECÍFICOS DO TRANSPORTADOR GLICOPROTEÍNA P (P-GP). O presente invento diz respeito ao uso do ânion decavanadato (V10), que contém apenas vanádio(V) em sua estrutura, e dos polioxovanadatos de valência mista (+IV/+V) tetra-, penta- e octadecavanadatos (V14, V15 e V18, FIGURA 1), como inibidores da glicoproteína P(P-gp). A P-gp é um transportador que carrega substratos do meio intracelular ao meio extracelular e está intimamente ligada ao fenômeno de multidrug resistance em células cancerosas, impedindo que o quimioterápico atinja níveis intracelulares suficientes para seu efeito terapêutico. O uso de polioxovanadatos em células resistentes à quimioterapia, as quais superexpressam P-gp na membrana, não havia sido avaliado como uma maneira de sobrepujar os efeitos dessa proteína em células de câncer. Os compostos testados têm a vantagem de serem solúveis em água e foram capazes de inibir o efluxo de drogas de maneira eficaz e seletiva (FIGURAS 2 e 3). Estas características fazem com que os compostos selecionados nesta patente possuam potencial terapêutico para o desenvolvimento de terapias combinadas com outras drogas anticâncer.



## USO DE POLIOXOVANADATOS COMO INIBIDORES ESPECÍFICOS DO TRANSPORTADOR GLICOPROTEÍNA P (P-gp)

### CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção diz respeito ao uso de polioxovanadatos como novos inibidores específicos do transportador glicoproteína-P, também conhecido como P-gp ou ABCB1, para uso no tratamento de diferentes tipos de câncer resistentes à quimioterapia convencional. O uso pretendido é em associação com os quimioterápicos de uso clínico em pacientes que apresentam resistência ao tratamento devido à superexpressão da P-gp.

### FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO E ESTADO DA TÉCNICA

[002] Os polioxovanadatos (POVs) são classificados como óxidos aniônicos de vanádio que contêm múltiplos centros do metal, geralmente nos estados de oxidação +IV ou +V, ligados entre si por pontes oxo [1]. Estas estruturas podem se organizar em um formato compacto, como em  $[H_{6-m}V_{10}O_{28}]^{m-}$  [2], onde  $m = 0$  a  $6$  (**V10**), em que a geometria em torno dos centros de vanádio é octaédrica. Em outra subclasse os íons de vanádio podem se organizar em torno de um ânion ou molécula neutra central, encapsulando o hóspede e assumindo um formato pseudo-esférico, como em  $\{H_yV_{14}O_{34-38}X\}^{m-}$ , onde  $X = Cl^-$ ,  $PO_4^{3-}$ ,  $N_3^-$ ,  $OCN^-$ ,  $NO_3^-$  ou  $VO_4^{3-}$ ,  $m = 4$  a  $11$  e  $y = 0$  a  $6$  (**V14**),  $[H_yV_{15}O_{36-38}X]^{m-}$ , onde  $X = Cl^-$  ou  $CO_3^{2-}$ ,  $m = 4$  a  $8$  e  $y = 0$  a  $4$  (**V15**) e  $\{H_yV_{18}O_{36-46}X\}^{m-}$ , onde  $X = Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ ,  $PO_4^{3-}$ ,  $SO_4^{2-}$ ,  $SO_3^{2-}$ ,  $VO_4^{3-}$ ,  $NO_2^-$ ,  $NO_3^-$ ,  $SH^-$ ,  $HCOO^-$ ,  $CO_3^{2-}$  ou  $H_2O$ ,  $m = 3$  a  $13$  e  $y = 0$  a  $7$  (**V18**) [3]. Nestes polioxovanadatos a geometria predominante dos centros de vanádio é a de pirâmide de base quadrada.

[003] Os POVs podem ser totalmente oxidados, ou seja, compostos somente por átomos de vanádio no estado de oxidação +V;

de valência mista, compostos por átomos de vanádio nos estados de oxidação +IV e +V; ou totalmente reduzidos, contendo somente centros de vanádio no estado de oxidação +IV na sua estrutura. A possibilidade de acessar diferentes estados de oxidação do vanádio aliada aos diferentes graus de protonação das estruturas conferem aos POVs uma ampla variedade de cargas, que vão desde -1 até -13. Sua solubilidade em água pode ser modulada de acordo com os cátions que equilibram as cargas negativas dos POVs. Eles podem ser cátions inorgânicos simples, como  $\text{Na}^+$  ou  $\text{NH}_4^+$ , cátions amônio quaternários ( $\text{NR}_4^+$ ) ou ainda cátions orgânicos, estes últimos normalmente nitrogenados [4]. Exemplos de cátions mais complexos incluem, peptídeos e complexos metálicos com ligantes orgânicos. Em geral, quanto maior a fração orgânica do cátion, menor a solubilidade do POV em água e maior a solubilidade em solventes orgânicos.

[004] O ânion decavanadato,  $[\text{H}_{6-m}\text{V}_{10}\text{O}_{28}]^{m-}$ , "**V<sub>10</sub>**", é o POV mais estável em pH de 3 a 6. Portanto, a síntese de compostos contendo **V<sub>10</sub>** é geralmente bastante simples, envolvendo a acidificação de soluções de  $\text{NaVO}_3$  ou  $\text{NH}_4\text{VO}_3$ , seguida da adição de uma solução do cátion desejado. Métodos alternativos envolvem o uso de  $\text{V}_2\text{O}_5$  ou  $\text{VO}_2$  com aquecimento do meio reacional sob refluxo ou a síntese hidrotérmica do produto. Já a formação dos polioxovanadatos de maior nuclearidade é favorecida a partir do aquecimento de uma solução aquosa de  $\text{NaVO}_3$  ou  $\text{NH}_4\text{VO}_3$  na presença de um agente redutor e um sal do ânion a ser encapsulado. Outras metodologias descritas podem se utilizar de outros materiais de partida de vanádio, como os mencionados acima, ou até mesmo de um POV de menor nuclearidade, empregando síntese hidrotérmica ou técnicas de atmosfera inerte.

[005] O decavanadato tem propriedades biológicas bastante conhecidas, sendo estudado principalmente por seus efeitos

antimicrobianos, antidiabetes e anticâncer [5]. Estudos *in vitro* com o **V<sub>10</sub>** foram conduzidos usando culturas de microrganismos, como bactérias *Gram* positivas e *Gram* negativas, leveduras, protozoários, ou usando culturas de células de mamíferos, como fibroblastos, células Vero, hepatócitos L02, e diversas células cancerosas [5]. Até o momento, estudos *in vivo* foram realizados em camundongos, ratazanas e peixes-zebra, buscando avaliar a ação antidiabética e os seus efeitos sobre a mitocôndria [6]. Os efeitos medicinais do decavanadato se dão principalmente devido ao seu potencial oxidativo, provocando um aumento de espécies reativas de oxigênio no organismo, e à sua capacidade de interagir com proteínas, enzimas e transportadores celulares, especialmente aqueles dependentes de fosfato ou ATP.

[006] A atividade biológica do **V<sub>10</sub>** tem se diferenciado daquela relatada para a espécie  $[\text{VO}_4]^{3-}$  (**V<sub>1</sub>**), sendo que ambas as espécies possuem o vanádio no estado de oxidação +V [5]. Uma classe ainda pouco explorada, mas que já vem demonstrando atividade diferenciada do **V<sub>1</sub>** e do **V<sub>10</sub>** é a dos polioxovanadatos de valência mista (POVs-VM) pseudoesféricos. Atividades já descritas são o efeito antibacteriano de **V<sub>14</sub>** e **V<sub>15</sub>** contra a *Mycobacterium smegmatis*, usada como organismo-modelo para tuberculose, o efeito quimioprotetor de **V<sub>15</sub>** e **V<sub>18</sub>** contra agentes potencialmente carcinogênicos, além da atividade anticâncer em células MCF-7, MDA-MB-231 e LMS avaliada especificamente para o **V<sub>18</sub>** contendo  $\text{N}_3^-$  ou  $\text{H}_2\text{O}$  encapsulados [7,8]. O sucesso do uso dos POVs-VM para fins medicinais parece estar envolvido com a sua estabilidade em solução aquosa e nos meios de cultura usados nos estudos *in vitro*. Apesar das atividades já conhecidas para os POVs, até o presente momento não se havia concebido seu uso como inibidores de transportadores ABC de importância clínica como adjuvantes de agentes quimioterápicos no tratamento de cânceres resistentes à quimioterapia convencional.

### DESCRIÇÃO DA ABORDAGEM DO PROBLEMA TÉCNICO

[007] O objetivo desta invenção é o uso de quatro diferentes polioxovanadatos como inibidores específicos da glicoproteína P (P-gp). O uso combinado dos polioxovanadatos e quimioterápicos convencionais poderá reduzir ou reverter a resistência à quimioterapia devida à superexpressão de P-gp em células neoplásicas. Esses POVs têm a vantagem de serem solúveis em água. Isso possibilita a administração na forma de solução extemporânea sem a necessidade de uma formulação farmacêutica complexa.

[008] Mais especificamente, a invenção se baseia na ação dos polioxovanadatos descritos abaixo como potentes inibidores do transportador P-gp:

**I** – decavanadato, daqui em diante “**V<sub>10</sub>**”, de fórmula  $\{[\text{Na}_6(\text{H}_2\text{O})_{20}\text{V}_{10}\text{O}_{28} \cdot x\text{H}_2\text{O}]_n\}$ , em que x pode ser qualquer número entre 0 e 20.

**II** – tetradecavanadato, daqui em diante “**V<sub>14</sub>**”, de fórmula  $\text{K}(\text{NH}_4)_4[\text{H}_6\text{V}_{14}\text{O}_{38}(\text{PO}_4)] \cdot x\text{H}_2\text{O}$ , em que x pode ser qualquer número entre 0 e 20.

**III** – pentadecavanadato, daqui em diante “**V<sub>15</sub>**”, de fórmula  $(\text{Me}_4\text{N})_6[\text{V}_{15}\text{O}_{36}\text{Cl}] \cdot x\text{H}_2\text{O}$ , em que x pode ser qualquer número entre 0 e 20.

**IV** – octadecavanadato, daqui em diante “**V<sub>18</sub>**”, de fórmula  $(\text{NH}_4)_2(\text{Me}_4\text{N})_5[\text{V}_{18}\text{O}_{42}] \cdot \text{Me}_4\text{NI} \cdot x\text{H}_2\text{O}$ , em que x pode ser qualquer número entre 0 e 20.

[009] Diferentes tipos de câncer apresentam resistência ao tratamento quimioterápico, fenômeno chamado de resistência a múltiplas drogas ou MDR (do inglês *Multidrug Resistance*) [9]. O principal mecanismo da MDR está relacionado ao aumento da expressão de transportadores ABC (*ATP-binding cassette*) na membrana plasmática

de células neoplásicas. Estes transportadores ABC são capazes de transportar os quimioterápicos para fora das células, diminuindo a concentração intracelular dos quimioterápicos para níveis subclínicos e, assim, acarretando na falha do tratamento [10,11].

[010] O genoma humano codifica 48 proteínas ABC [12]. Dentre os principais transportadores da família ABC envolvidos na resistência ao tratamento com quimioterápicos e que apresentam comprovada relevância clínica encontramos o transportador ABCG2, também conhecido como BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*), MRP1 (*multidrug-resistance associated protein-1*) e a Glicoproteína-P (P-gp), sendo este último o transportador ABC alvo deste invento por ser o mais importante, haja vista que é considerado o principal responsável por induzir a MDR em câncer [13].

[011] A P-gp foi descrita na década de 1970 como a primeira proteína envolvida na resistência à quimioterapia. Os estudos iniciais revelaram que a P-gp era capaz de promover o efluxo de quimioterápicos para o meio extracelular [14]. Apesar da comprovada associação da superexpressão da P-gp com a falha no tratamento quimioterápico convencional, ainda não existem testes moleculares validados para uso na rotina oncológica para determinar os níveis de expressão da P-gp em pacientes com câncer. A literatura reporta que os tumores sólidos de ovário, mama, cólon, rim, fígado e pâncreas superexpressam a P-gp. Também foi comprovado seu papel na resistência ao tratamento de neoplasias hematológicas, como diferentes tipos de leucemias [10,11 e 12]. Passados 40 anos da sua descoberta, ainda são incertos alguns mecanismos moleculares envolvidos na ligação de inibidores e substratos (quimioterápicos ou não), bem como as alterações conformacionais induzidas por essa ligação. Ainda, os inibidores da P-gp que foram testados em ensaios clínicos falharam ao alcançar os desfechos desejados [15]. Dessa

maneira, existe a necessidade urgente da identificação de novos inibidores da P-gp que possam auxiliar na elucidação de aspectos estruturais e moleculares relacionados com a proteína e, principalmente, que possam ser testados na clínica na forma de medicamentos.

[012] A avaliação dos POVs como inibidores dos transportadores ABC foi conduzida em células transfectadas de maneira estável para superexpressar os transportadores P-gp, MRP1 e ABCG2. Esse modelo biológico é considerado o padrão ouro na identificação de novos inibidores. Durante os ensaios funcionais, os inibidores em teste eram comparados aos inibidores de referência para cada transportador, sendo eles: GF120918 para P-gp, Ko143 para ABCG2 e verapamil para MRP1. Para cada transportador foi utilizado um substrato fluorescente que permitisse a avaliação do transporte, sendo eles: rodamina 123 para P-gp, mitoxantrona para ABCG2 e calceína-AM para MRP1.

[013] Primeiramente, foi testado e comparado o efeito inibitório do **V<sub>10</sub>** com o ortovanadato de sódio (**V<sub>1</sub>**, conhecido por ser inibidor da atividade ATPásica de transportadores ABC de maneira inespecífica em preparações de membranas). Observou-se que o **V<sub>1</sub>** não foi capaz de inibir nenhum dos três transportadores, mesmo na concentração de 50 µM em células íntegras. Por outro lado, o composto **V<sub>10</sub>** conseguiu inibir significativamente o transportador P-gp na concentração de 50 µM, porém, não foi capaz de inibir ABCG2 e MRP1 de maneira expressiva em nenhuma das concentrações testadas (Figura 2A).

[014] Baseando-se neste resultado, outros três POVs (**V<sub>14</sub>**, **V<sub>15</sub>** e **V<sub>18</sub>**) foram testados nas mesmas condições e constatou-se que estes também foram capazes de inibir a P-gp de maneira análoga

ao **V<sub>10</sub>**, porém, nenhum deles mostrou efeito significativo sobre os transportadores ABCG2 e MRP1 (Figura 2B).

[015] Para avaliar a potência de inibição do **V<sub>10</sub>**, **V<sub>14</sub>**, **V<sub>15</sub>** e **V<sub>18</sub>**, foram realizados ensaios de inibição usando várias concentrações dos inibidores, permitindo determinar os valores de IC<sub>50</sub> (concentração que inibe metade da atividade máxima) e I<sub>MAX</sub> (inibição máxima atingida). A tabela 1 sumariza os dados encontrados.

TABELA 1

<b>Composto</b>	<b>IC<sub>50</sub> μM ± SD</b>	<b>I<sub>MAX</sub> μM ± SD</b>
<b>V<sub>10</sub></b>	25,4 ± 7,9	101,6 ± 9,6
<b>V<sub>14</sub></b>	35,6 ± 8,3	107,9 ± 8,1
<b>V<sub>15</sub></b>	58,8 ± 16,9	107,2 ± 11,4
<b>V<sub>18</sub></b>	22,7 ± 3,6	109,5 ± 5,4

VALORES DE IC<sub>50</sub> E CONCENTRAÇÃO SATURANTE ENCONTRADOS PARA OS INIBIDORES TESTADOS.

[016] Os compostos **V<sub>10</sub>** e **V<sub>18</sub>** apresentaram valores de IC<sub>50</sub> próximos entre si e inferiores aos valores encontrados para **V<sub>14</sub>** e **V<sub>15</sub>**, indicando que eles são os melhores da série testada. Os valores referentes à concentração saturante são muito similares entre todos os inibidores, atingindo uma inibição completa, desejada para esse tipo de inibição. [017] Os resultados demonstram que os POVs são inibidores específicos da P-gp e candidatos promissores para um futuro uso clínico e desenvolvimento de novos medicamentos baseados na inibição do transportador P-gp.

#### BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[017] A Figura 1 representa as estruturas gerais dos polioxovanadatos [V<sub>10</sub>O<sub>28</sub>]<sup>6-</sup> (**V<sub>10</sub>**), [V<sub>14</sub>O<sub>38</sub>(PO<sub>4</sub>)]<sup>m-</sup> (**V<sub>14</sub>**), [V<sub>15</sub>O<sub>36</sub>(Cl)]<sup>m-</sup> (**V<sub>15</sub>**) e [V<sub>18</sub>O<sub>42</sub>]<sup>m-</sup> (**V<sub>18</sub>**). Os elementos químicos seguem o esquema de cores seguinte: em azul estão representados os átomos de vanádio; em

vermelho, os átomos de oxigênio; em roxo, o átomo de fósforo; em verde-claro, o ânion cloreto; e em verde-escuro, o ânion iodeto.

[018] A Figura 2 apresenta os gráficos representativos do potencial de inibição dos transportadores ABC P-gp, ABCG2 e MRP1 pelos polioxovanadatos **V<sub>10</sub>**, **V<sub>14</sub>**, **V<sub>15</sub>** e **V<sub>18</sub>**, introduzidos na Figura 1. A Figura 2A representa o efeito inibitório do ortovanadato de sódio (**V<sub>1</sub>**) e do **V<sub>10</sub>** sobre os transportadores P-gp, ABCG2 e MRP1. A Figura 2B representa o efeito inibitório dos polioxovanadatos **V<sub>14</sub>**, **V<sub>15</sub>** e **V<sub>18</sub>** sobre os mesmos transportadores.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[019] Estes compostos foram testados como inibidores dos transportadores ABC devido ao fato de o **V<sub>1</sub>**, um composto mononuclear de vanádio(V), ser conhecido como inibidor não seletivo da atividade ATPásica dos transportadores ABC, ou seja, o **V<sub>1</sub>** impede a hidrólise de ATP de maneira inespecífica. A hipótese inicial era de que os POVs poderiam atuar sobre esses inibidores também de maneira inespecífica, já que os transportadores ABC são dependentes da hidrólise de ATP. Verificou-se, porém, que os POVs eram capazes de inibir de maneira específica o transportador P-gp, como mostra a FIGURA 2. Do ponto de vista clínico, a seletividade é uma característica desejável, pois impede possíveis efeitos colaterais decorrentes da inibição dos outros transportadores.

[020] Os POVs utilizados nesta patente foram sintetizados utilizando métodos bastante simples amplamente divulgados na literatura científica. O **V<sub>10</sub>** é obtido em meio aquoso a partir da acidificação de uma solução de NaVO<sub>3</sub> ou NH<sub>4</sub>VO<sub>3</sub> e posterior evaporação lenta do meio reacional. Já o **V<sub>14</sub>**, o **V<sub>15</sub>** e o **V<sub>18</sub>** são produzidos, de forma geral, a partir do aquecimento de uma solução aquosa de NaVO<sub>3</sub> ou NH<sub>4</sub>VO<sub>3</sub> na presença de um agente redutor e um

sal do ânion a ser encapsulado. Geralmente a formação do **V<sub>14</sub>** requer uma leve acidificação do meio e a formação do **V<sub>18</sub>** requer uma leve basificação do meio reacional, ao passo que o **V<sub>15</sub>** não requer ajuste do pH do meio reacional.

[021] Esta invenção se baseia na capacidade dos POVs de inibir o transportador P-gp. Para demonstrar este efeito, células de fibroblasto NIH3T3, HEK293 e BHK21 transfectadas de maneira estável para superexpressar os transportadores P-gp, ABCG2 e MRP1, respectivamente, foram semeadas em placas de 24 poços e incubadas em estufa durante 48 horas para adesão. Após esse período, as células foram tratadas com rodamina 123 (5,0 µM), mitoxantrona (5,0 µM) e calceína (0,2 µM) na presença e ausência dos POVs (1,0, 10,0 e 50,0 µM) durante 30 minutos a 37 °C. Em paralelo, as células foram tratadas com inibidores de referência, tais como GF120918 (1 µM) para P-gp, Ko143 (1 µM) para ABCG2 e verapamil (30 µM) para MRP1 como controles positivos. Após esse tempo, o tratamento foi removido, o tapete celular foi lavado com PBS (tampão fosfato-salino) e as células foram ressuspensas com tripsina e 300 µL de PBS gelado. A inibição foi avaliada por citometria de fluxo (FACSCalibur) utilizando o laser de 488 nm (filtro FL-1 para rodamina 123 e calceína AM) e o laser 635 nm (filtro FL-4 para mitoxantrona). Foram coletados 10000 eventos para cada análise. Para o controle de 100% de inibição, foi considerada a mediana da fluorescência das células transfectadas tratadas com seus respectivos inibidores de referência. A porcentagem de inibição das células transfectadas foi determinada pela comparação direta da mediana de fluorescência das células tratadas com os POVs nas diferentes concentrações e o controle 100% através da seguinte fórmula:

$$\% \text{ de inibição} = \frac{\text{fluorescência teste POV} \times 100}{\text{fluorescência controle}}$$

[022] Uma vez verificada a capacidade inibitória dos POVs e verificada sua seletividade frente à P-gp, a segunda etapa foi verificar

a taxa máxima de inibição ( $I_{MAX}$ ) e o  $IC_{50}$  (concentração capaz de inibir 50% da atividade máxima). Este ensaio foi feito com as células que superexpressavam P-gp. O ensaio foi feito nas mesmas condições descritas acima, alterando apenas as concentrações dos POVs. Dessa vez, uma curva de concentração foi delineada com concentração máxima de 250  $\mu$ M. Os resultados são apresentados na TABELA 1.

[023] Os POVs estão na fronteira da ciência como uma das categorias de compostos mais promissores para se tornarem medicamentos contra o câncer da próxima geração. Nesta patente, mostramos que os dados coletados nos vários experimentos realizados evidenciam a capacidade inibitória específica dos POVs frente ao transportador P-gp (principal transportador ABC envolvido na resistência a múltiplas drogas). Portanto, os POVs não são apenas promissores como agentes quimioterápicos, mas também se mostram alternativas viáveis para o desenvolvimento de um medicamento para associação à quimioterapia convencional e uso em pacientes oncológicos que não respondem ao tratamento.

#### REFERENCIAS

- [1] S. Chakraborty, B.E. Petel, E. Schreiber, E.M. Matson, Atomically precise vanadium-oxide clusters, *Nanoscale Adv.* 3 (2021) 1293–1318. <https://doi.org/10.1039/D0NA00877J>.
- [2] Y. Hayashi, Hetero and lacunary polyoxovanadate chemistry: Synthesis, reactivity and structural aspects, *Coord. Chem. Rev.* 255 (2011) 2270–2280. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.02.013>.
- [3] C. Streb, Structure and Bonding in Molecular Vanadium Oxides: From Templates via Host–Guest Chemistry to Applications, in: Y.-F. Song (Ed.), *Polyoxometalate-Based Assem. Funct. Mater.*, Springer International Publishing, Cham, 2018: pp. 31–47.

- [https://doi.org/10.1007/430\\_2017\\_2](https://doi.org/10.1007/430_2017_2).
- [4] N. Bošnjaković-Pavlović, J. Prévost, A. Spasojević-de Biré, Crystallographic Statistical Study of Decavanadate Anion Based-Structures: Toward a Prediction of Noncovalent Interactions, *Cryst. Growth Des.* 11 (2011) 3778–3789. <https://doi.org/10.1021/cg200236d>.
- [5] M. Aureliano, Decavanadate Toxicology and Pharmacological Activities: V<sub>10</sub> or V<sub>1</sub>, Both or None?, *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016 (2016) 6103457. <https://doi.org/10.1155/2016/6103457>.
- [6] M. Aureliano, C.A. Ohlin, Decavanadate in vitro and in vivo effects: facts and opinions, *J. Inorg. Biochem.* 137 (2014) 123–130. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.05.002>.
- [7] K. Postal, D.F. Maluf, G. Valdameri, A.L. Rüdiger, D.L. Hughes, E.L. de Sá, R.R. Ribeiro, E.M. de Souza, J.F. Soares, G.G. Nunes, Chemoprotective activity of mixed valence polyoxovanadates against diethylsulphate in E. coli cultures: insights from solution speciation studies, *RSC Adv.* 6 (2016) 114955–114968. <https://doi.org/10.1039/C6RA15826A>.
- [8] W. Qi, B. Zhang, Y. Qi, S. Guo, R. Tian, J. Sun, M. Zhao, The Anti-Proliferation Activity and Mechanism of Action of K12[V18O42(H2O)]·6H2O on Breast Cancer Cell Lines, *Molecules.* 22 (2017). <https://doi.org/10.3390/molecules22091535>.
- [9] W. Li, H. Zhang, Y.G. Assaraf, K. Zhao, X. Xu, J. Xie, D.H. Yang, Z.S. Chen, Overcoming ABC transporter-mediated multidrug resistance: Molecular mechanisms and novel therapeutic drug strategies, *Drug Resist. Updat.* 27 (2016) 14–29. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2016.05.001>.
- [10] G. Szakacs, J.K. Paterson, J.A. Ludwig, C. Booth-Genthe, M.M. Gottesman, G. Szakács, J.K. Paterson, J.A. Ludwig, C. Booth-Genthe, M.M. Gottesman, Targeting multidrug resistance in cancer,

- Nat. Rev. Drug Discov. 5 (2006) 219–234.  
<https://doi.org/10.1038/nrd1984>.
- [11] K.J. Linton, Structure and function of ABC transporters., *Physiology (Bethesda)*. 22 (2007) 122–130.  
<https://doi.org/10.1152/physiol.00046.2006>.
- [12] M. Dean, A. Rzhetsky, R. Allikmets, The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily, *Genome Res.* 11 (2001) 1156–1166.  
<https://doi.org/10.1101/gr.184901>.
- [13] S.M. Stefan, Multi-target ABC transporter modulators: What next and where to go?, *Future Med. Chem.* 11 (2019) 2353–2358.  
<https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0185>.
- [14] R.L. Juliano, V. Ling, A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants., *Biochim. Biophys. Acta.* 455 (1976) 152–162. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(76\)90160-7](https://doi.org/10.1016/0005-2736(76)90160-7).
- [15] A. Tamaki, C. Ierano, G. Szakacs, R.W. Robey, S.E. Bates, The controversial role of ABC transporters in clinical oncology., *Essays Biochem.* 50 (2011) 209–232. <https://doi.org/10.1042/bse0500209>.

## REIVINDICAÇÕES

1) Uso dos polioxovanadatos de fórmulas  $[\{\text{Na}_6(\text{H}_2\text{O})_{20}\text{V}_{10}\text{O}_{28} \cdot x\text{H}_2\text{O}\}_n]$ ,  $\text{K}(\text{NH}_4)_4[\text{H}_6\text{V}_{14}\text{O}_{38}(\text{PO}_4)] \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ,  $(\text{Me}_4\text{N})_6[\text{V}_{15}\text{O}_{36}\text{Cl}] \cdot x\text{H}_2\text{O}$  e  $(\text{NH}_4)_2(\text{Me}_4\text{N})_5[\text{V}_{18}\text{O}_{42}] \cdot \text{Me}_4\text{NI} \cdot x\text{H}_2\text{O}$ , em que  $x$  pode ser qualquer número entre 0 e 20, **caracterizado por** ser para inibir especificamente o transportador glicoproteína-P (P-gp) em associação com quimioterápicos convencionais no tratamento de diferentes tipos de câncer resistentes à quimioterapia.

## FIGURAS

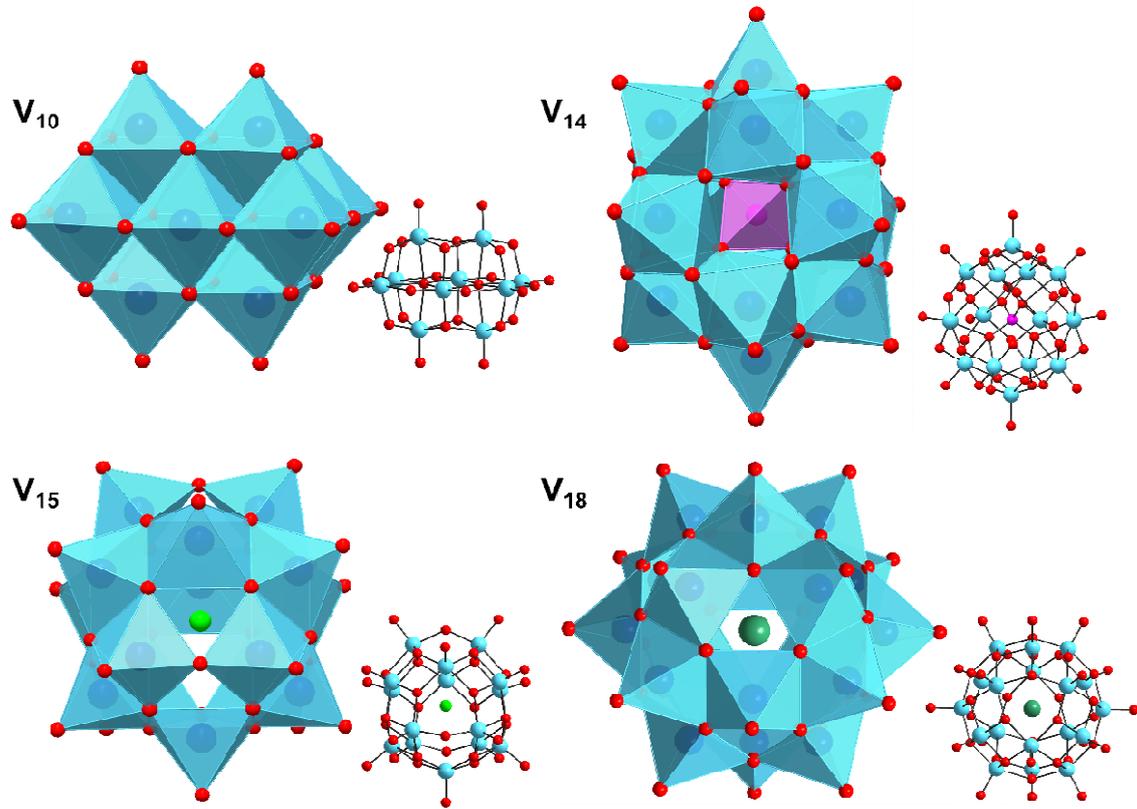


FIGURA 1

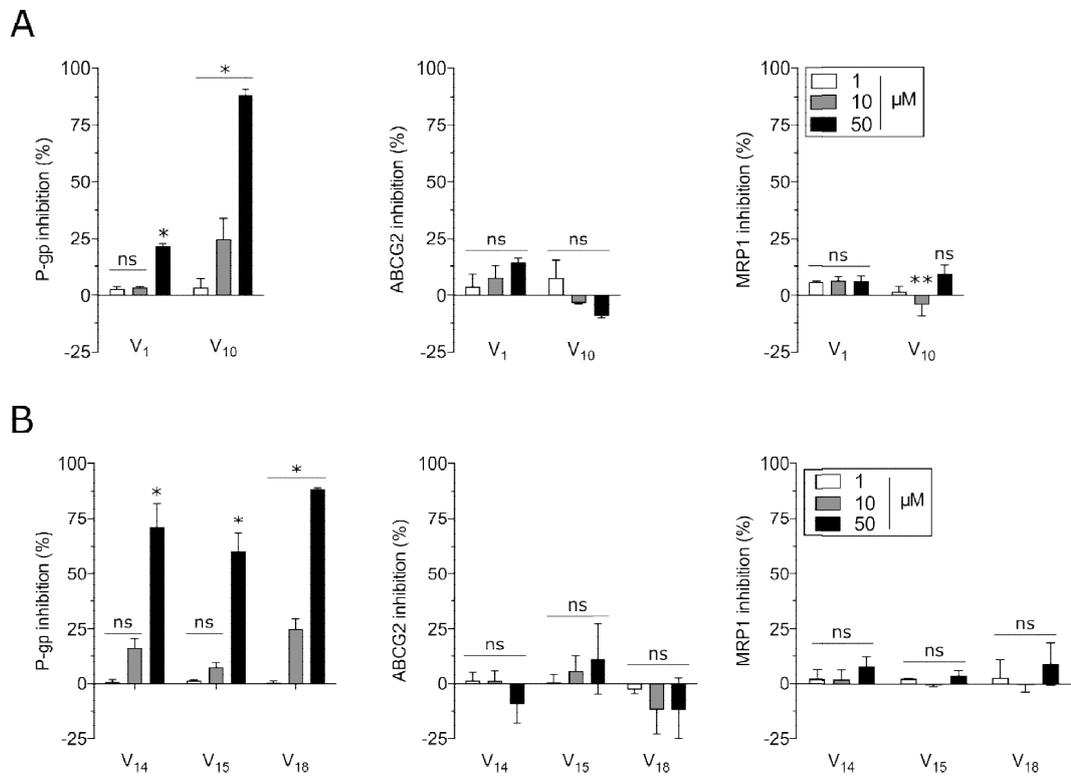


FIGURA 2

**RESUMO****USO DE POLIOXOVANADATOS COMO INIBIDORES ESPECÍFICOS DO  
TRANSPORTADOR GLICOPROTEÍNA P (P-gp)**

O presente invento diz respeito ao uso do ânion decavanadato ( $V_{10}$ ), que contém apenas vanádio(V) em sua estrutura, e dos polioxovanadatos de valência mista (+IV/+V) tetra-, penta- e octadecavanadatos ( $V_{14}$ ,  $V_{15}$  e  $V_{18}$ , FIGURA 1), como inibidores da glicoproteína P(P-gp). A P-gp é um transportador que carrega substratos do meio intracelular ao meio extracelular e está intimamente ligada ao fenômeno de *multidrug resistance* em células cancerosas, impedindo que o quimioterápico atinja níveis intracelulares suficientes para seu efeito terapêutico. O uso de polioxovanadatos em células resistentes à quimioterapia, as quais superexpressam P-gp na membrana, não havia sido avaliado como uma maneira de sobrepujar os efeitos dessa proteína em células de câncer. Os compostos testados têm a vantagem de serem solúveis em água e foram capazes de inibir o efluxo de drogas de maneira eficaz e seletiva (FIGURAS 2 e 3). Estas características fazem com que os compostos selecionados nesta patente possuam potencial terapêutico para o desenvolvimento de terapias combinadas com outras drogas anticâncer.