

Aplicações Biomédicas de Complexos Metálicos e Polioxometalatos

>

Manuel Aureliano*
Ana Luísa de Sousa-Coelho
Custódia Fonseca
Gil Fraqueza
Leonor Faleiro

Biomedical Applications of Metallic Complexes and Polyoxometalates. *In the last decades, there has been a growing interest in the applications of metals in biology, pharmacology, and medicine such as vanadium, tungsten, gold, and zinc. In addition to metal complexes, polyoxometalates (POMs), a diverse family of transition metal oxoanions (Mo, W, V), have also received attention due to their potential antibacterial, anticancer, and antiviral effects, among others. In this article, we briefly describe some cellular effects and possible mechanisms of action of vanadium and tungsten POMs and gold complexes that have anticancer, antiparasitic and/or antidiabetic activity.*

Nas últimas décadas, tem ocorrido um interesse crescente nas aplicações de metais em biologia, farmacologia e medicina, sendo exemplos o vanádio, o tungstênio, o ouro e o zinco. Para além dos complexos metálicos, os polioxometalatos (POMs), uma família diversificada de oxoaniões de metais de transição (Mo, W, V), têm sido igualmente alvo de atenção devido aos seus potenciais efeitos antibacterianos, anticancerígenos e antivirais, entre outros. Neste artigo, descreve-se de uma forma sucinta alguns efeitos celulares e possíveis mecanismos de ação de POMs de vanádio e tungstênio e de complexos de ouro que apresentam atividade anticancerígena, antiparasitária e/ou antidiabética.

1. Introdução

Cerca de 25 a 30 elementos da Tabela Periódica são considerados essenciais para o funcionamento normal dos sistemas biológicos desde a origem da vida e, entre eles, 12 são metais ou semimetais, os chamados “elementos inorgânicos” [1-3]. Os metais Na, K, Mg, Ca, Fe, Mn, Co, Cu, Zn e Mo são elementos essenciais para a vida que os organismos devem ter em quantidades adequadas. Por outro lado, semimetais como o B e o Si, contribuíram para a origem e evolução da vida na Terra [3]. Existem outros que são considerados possivelmente essenciais, como V e Cr, mesmo quando presentes em quantidades vestigiais. Por outro lado, existem metais e/ou semimetais considerados contaminantes tais como o Pb, Hg, Cd, As e Al que são conhecidos por serem prejudiciais para os sistemas vivos. Outros metais não essenciais como Au, Ag, Pt e Ru, são reconhecidos por terem diversas aplicações no tratamento de doenças humanas e são considerados potenciais novos fármacos do futuro [4].

2. Metais na biologia e na medicina

As últimas décadas levaram a avanços importantes no nosso conhecimento no âmbito da bioquímica inorgânica e testemunharam uma mudança constante

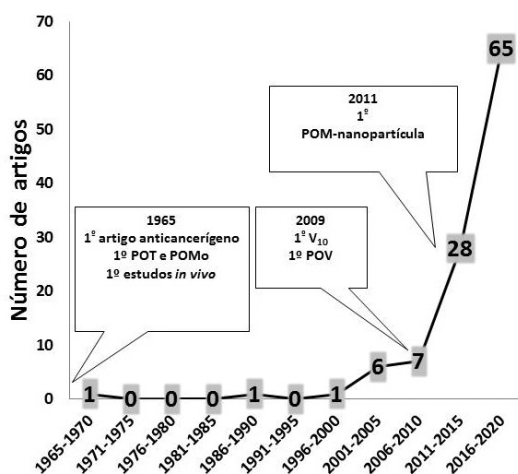
na visão tradicional das diversas funções que os metais, as suas espécies químicas e os seus complexos desempenham nos sistemas biológicos [3,4]. De facto, os compostos inorgânicos apresentam uma diversidade de propriedades que lhes têm permitido apresentar variadas e distintas aplicações biológicas e biomédicas [3,4]. Recentemente tem sido explorada a associação de iões metálicos e seus complexos, por exemplo tendo em mente a pandemia COVID-19, entre outras patologias, tais como a diabetes e a doença de Alzheimer (AD) [5-9].

Para além dos complexos metálicos, os polioxometalatos (POMs), uma família diversificada de oxoaniões de metais de transição (Mo, W, V), têm sido igualmente alvo de atenção [8]. O número de estudos sobre o uso de POMs tem aumentado na última década, constituindo em algumas áreas cerca de 70% do total, por exemplo no caso dos POMs como agentes antibacterianos, anticancerígenos (Figura 1) ou antivirais [9].

Na verdade, os profissionais das áreas de investigação em saúde reconhecem cada vez mais que certos oligoelementos (como por exemplo Cu, Co, Ni e Zn) são considerados possíveis candidatos para aplicações terapêuticas. O vanádio, por outro lado, devido às suas características únicas na atividade biológica, também

tem atraído interesse em muitos grupos de investigação em todo o mundo como potencial candidato no tratamento de certas doenças humanas, como cancro e diabetes, bem como infeções bacterianas e virais [4-9]. As propriedades biológicas multidirecionais do vanádio, ou seja, atividades antiviral, antibacteriana, antiproliferativa, anti-inflamatória, anti-hipertensiva, antialérgica, antioxidante, anticancerígena, antidiabética, anti-úlceras e anti-obesidade, bem como a sua atividade neuroprotetora, nefroprotetora e efeitos cardioprotetores, constituem uma base para estudos da classe única de agentes farmacológicos contendo este metal [4-9].

Figura 1 - Número de artigos sobre POMs e cancro desde 1965. Os primeiros estudos sobre polioxotungstatos (POTs), polioxomolibdatos (POMOs), polioxovanadatos (POVs) e decavanadato (V_{10}) são salientados [9].



Os alvos moleculares de ação dos metais são normalmente biomoléculas com funções celulares essenciais à vida como, por exemplo proteínas e ADN [3-9]. Globalmente, poderemos ainda afirmar que os estudos recentes sobre os metais em biologia envolvem muitos investigadores jovens, apontando assim para uma nova geração de cientistas na área. De facto, o futuro é brilhante para a investigação do papel dos metais na biologia e na medicina [6-8]. Por outro lado, esta relativamente recente área interdisciplinar de investigação, metalómica, preenche uma lacuna no ensino universitário contemporâneo e tem o potencial de ser uma plataforma de ensino e de investigação para diversas áreas do conhecimento [10].

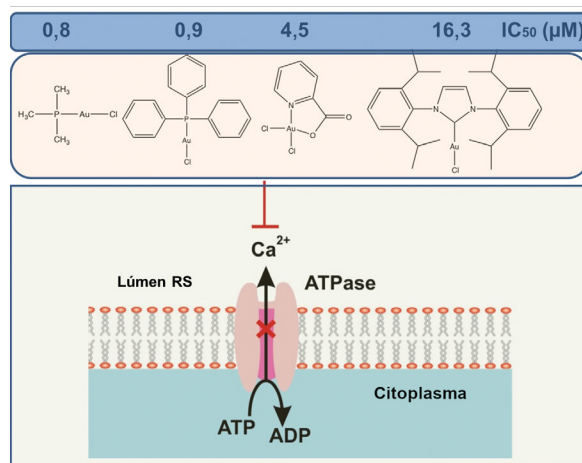
3. Metais nas áreas da microbiologia e da farmacologia

Apesar do progresso feito nos últimos anos sobre as aplicações farmacológicas de vários complexos contendo metais, existem certos aspetos que é necessário analisar antes que possam ser usados como metalofármacos no futuro. Estes incluem naturalmente um exame da suscetibilidade de diferentes células/tecidos aos efeitos destes compostos; reconhecimento de

fatores-chave que podem afetar o seu modo de ação; identificação de espécies químicas que em condições fisiológicas são responsáveis pelos efeitos observados; avaliação da sua toxicidade e dos mecanismos de ação; especificidade, transporte, distribuição, interferência nas vias de transdução de sinal e os mecanismos de absorção e excreção dos mesmos; correlações diretas ou indiretas entre a capacidade de determinados compostos e complexos contendo metais (incluindo POMs) inibirem determinados processos biológicos associados ao cancro, diabetes e doenças neurológicas, tais como a doença de Alzheimer, entre outras patologias [5-9].

As aplicações terapêuticas do ouro são bem conhecidas há vários séculos. Os compostos de ouro mais usados contêm Au(I). No nosso grupo de investigação verificou-se que determinados complexos de ouro (I e III) inibem fortemente a atividade da Ca^{2+} -ATPase de retículo sarcoplasmático (RS), SERCA (*sarco(endo)reticulum calcium ATPase*), com valores de IC_{50} de 0,8 e 0,9 μM , enquanto para outros complexos os valores de IC_{50} foram superiores (4,5 μM e 16,3 μM) (Figura 2). Estes resultados mostram que para além de Au(I), os compostos de Au(III) podem atuar como inibidores de ATPases do tipo P, como eventual mecanismo de ação desses complexos que se verificaram ocorrer em dois tipos de Ca^{2+} -ATPases, obtidas a partir da PMCA (*plasmatic membrane calcium ATPase*) e da SERCA (*sarco(endo)reticulum calcium ATPase*) [11,12].

Figura 2 - Valores de IC_{50} de inibição da Ca^{2+} -ATPase para quatro complexos de ouro. A inibição da ATPase afeta a homeostasia de Ca^{2+} e, consequentemente, vários processos celulares. RS: retículo sarcoplasmático. Adaptado de [11].



Num estudo conduzido por Faleiro e colaboradores [13], determinados POTs (polioxotungstatos) do tipo Preysler (P_5W_{30}) mostraram que, além de induzir a inibição do crescimento bacteriano, são capazes de interferir com o sistema de percepção de *quorum* (*quorum sensing*) e com a formação de biofilmes por bactérias resistentes a antibióticos, impedindo assim o processo de colonização bacteriana, o desenvolvimento de resistência a antibióticos

e a sua persistência, quer no ambiente quer no hospedeiro. Além disso, verificou-se que o composto P_5W_{30} reduziu a capacidade de replicação de vírus entéricos [13].

Eu suma, determinados alvos moleculares tais como as ATPases são reconhecidos como potenciais alvos moleculares de POMs e de certos complexos metálicos, embora se considere que ainda muito se encontra por descobrir sobre os mecanismos de ação destes potenciais agentes com aplicações antibacterianas e anticancerígenas [5,6,8,9].

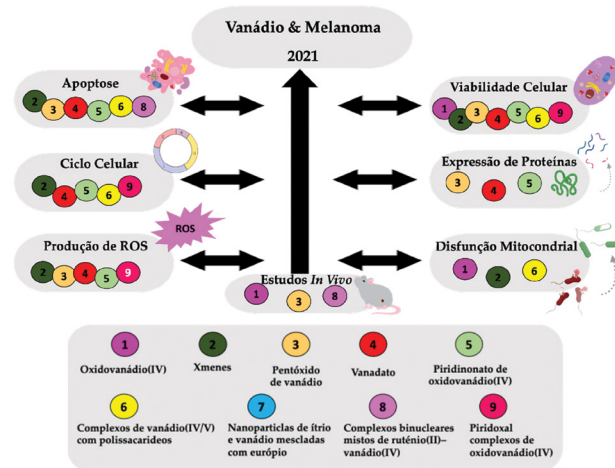
Na verdade, muitos dos mecanismos de ação dos metais e seus compostos e/ou complexos ainda não são suficientemente conhecidos. Além disso, os efeitos adversos do uso de compostos inorgânicos no tratamento de algumas doenças (principalmente o cancro) e a resistência ao seu tratamento são um problema sério na medicina moderna. Portanto, há uma procura constante de novas abordagens terapêuticas baseadas em complexos metálicos que garantam melhores resultados no tratamento e que contribuam para uma significativa desaceleração da progressão da doença. Como referido acima, os alvos terapêuticos, biodisponibilidade e farmacocinética de compostos contendo metais devem ser esclarecidos para que se possa garantir o sucesso clínico.

4. O potencial do vanádio para o tratamento do cancro – com enfoque no melanoma

O melanoma é o tipo mais agressivo de cancro da pele e a sua incidência tem vindo a aumentar anualmente em todo o mundo a um ritmo alarmante [14,15]. Apesar dos avanços no diagnóstico molecular, permitindo terapias personalizadas e mais direcionadas, e um maior número de opções de tratamento do cancro, existem ainda muitos desafios a ultrapassar (como a resistência aos medicamentos e o insucesso do tratamento), sendo necessário o desenvolvimento de novos tratamentos [16,17]. São vários os sais e complexos de vanádio que têm vindo a ganhar interesse devido às suas propriedades como potenciais agentes anticancerígenos [18,19].

Ao compilar informação científica sobre “Melanoma e Vanádio”, com o intuito de responder à questão do potencial dos compostos e/ou materiais de vanádio como futuros medicamentos anticancerígenos no tratamento do melanoma, encontramos vários compostos, nomeadamente: (1) oxidovanádio(IV); (2) XMenes; (3) pentóxido de vanádio; (4) vanadato; (5) complexos de piridinonato de oxidovanádio(IV); (6) complexos de polissacarídeos de vanádio(IV/V); (7) nanopartículas de vanadato de ítrio dopado com európio; (8) complexos binucleares de metal misto de ruténio(II)-vanádio(IV); e (9) complexos de oxidovanádio(IV) baseados em piridoxal [20]. Nesta seleção de nove artigos, os muitos efeitos descritos incluíram a diminuição da viabilidade celular, alterações da morfologia celular e apoptose, paragem do ciclo celular, produção de espécies reativas de oxigénio

Figura 3 - Os efeitos descritos para os diferentes compostos de vanádio incluem: viabilidade celular; alterações morfológicas e apoptose, ciclo celular, produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), disfunção mitocondrial, alteração na expressão de proteínas. Os compostos de vanádio são representados por bolas com diferentes números e cores [20].



(ROS, do inglês *Radical Oxygen Species*), inibição da respiração mitocondrial, expressão diferencial de proteínas e respetiva sinalização, regressão tumoral e aumento das taxas de sobrevivência em modelos animais [20], entre outros (Figura 3).

A diminuição da proliferação celular é um dos efeitos dos tratamentos para o cancro, o qual pode acontecer através de diversos mecanismos celulares. Entre muitos outros efeitos relacionados com o metabolismo celular [8,21], um dos *hallmarks* do cancro [22], foi demonstrado que os polioxovanadatos (POVs) inibiam o consumo de oxigénio ao nível da mitocôndria [23], bem como a atividade das ATPases do tipo P [24-26]. Por outro lado, alterações ao nível da peroxidação lipídica, pode ser um dos mecanismos envolvidos na ação anticancerígena do vanádio [27].

São vários os estudos que incluem POMs, e especificamente os POVs, dos quais se pode destacar o decavanadato ($[V_{10}O_{28}]^{6-}$) (Figura 4), tanto na forma de sal de sódio, como complexado com outras espécies químicas [8]. De facto, alguns exemplos são os complexos com bifosfonatos ou a metformina [28-30], os quais por si só já têm indicações terapêuticas aprovadas (osteoporose e diabetes, respetivamente), mas que também demonstraram efeitos antitumorais independentes do vanádio [31,32]. Vários destes POVs foram avaliados com base no seu efeito na redução da proliferação celular, através de ensaios colorimétricos que avaliam a viabilidade celular [30]. As linhas celulares utilizadas, representativas de vários tipos de cancro, foram maioritariamente as de cancro da mama, do pulmão e hepático [33], os quais correspondem aos tipos mais comumente diagnosticados e principal causa de morte por cancro a nível mundial [34].

Existe um grande interesse na reorientação de

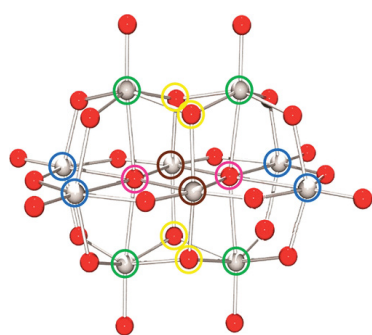


Figura 4 - Estrutura da espécie decamérica de vanadato, decavanadato, $V_{10}O_{28}^{6-}$. Código de cores: V, cinza; O, vermelho. Os círculos a verde (em número de quatro), azul (quatro) e castanho (dois) referem-se aos átomos de vanádio com o mesmo ambiente químico [35].

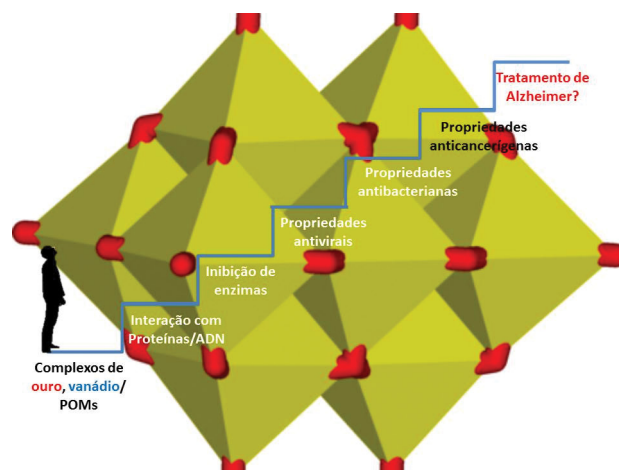
medicamentos, permitindo que medicamentos com aprovação de comercialização mais “antigos”, como a metformina, sejam disponibilizados aos doentes em tempo útil como “novos” tratamentos. Recentemente avaliámos o potencial do vanadato, do decavanadato e ainda do complexo metformina-decavanadato, como agentes anticancerígenos, tendo verificado uma diminuição da proliferação das células de melanoma após o tratamento com estes compostos [30]. Também verificámos que determinadas vias de sinalização celular importantes no desenvolvimento do cancro são alteradas pelo tratamento com o decavanadato, e como este altera o ciclo celular das células de melanoma. Este estudo, realizado por De Sousa-Coelho e colaboradores [30], contribui para o aumento da evidência científica que se tem vindo a acumular sobre o potencial de complexos contendo metais para o tratamento de cancro.

Em conjunto, estes estudos demonstram que estas aplicações do vanádio no tratamento do cancro, e especificamente no melanoma são possíveis, sugerindo uma oportunidade terapêutica, e fortalecendo o potencial uso destes metalofármacos num futuro próximo como agentes anticancerígenos.

5. Considerações finais e perspectivas futuras

O número de artigos sobre as aplicações biomédicas de complexos metálicos e de polioxometalatos (POMs) explodiu na última década. Para além de interagirem com as biomoléculas essenciais para os seres vivos, afetam a atividade de muitas enzimas bem como os principais processos bioquímicos, e possuem propriedades antibacterianas, antivirais, anticancerígenas e antidiabéticas, entre outras (Figura 5). Apresentam-se ainda como agentes promissores no tratamento de determinadas disfunções neurológicas, tais como a doença de Alzheimer, embora todos tenhamos a percepção que o caminho ainda está no início. Na verdade, os polioxometalatos têm sido referidos na AD como agentes promissores. O decavanadato, talvez o POM mais estudado na biologia, ou outros POMs, tais como o decaniobato, apresentam-se na linha da frente pois mostraram propriedades anti-AD. No entanto, a aplicação de metais na biomedicina tem evoluído rapidamente. Os complexos metálicos e os polioxometalatos estão a ser substituídos em muitas

Figura 5 - Para além de interagirem com as biomoléculas essenciais para os seres vivos, os complexos metálicos, os POMs, entre outros agentes metálicos, afetam a atividade de muitas enzimas, bem como os principais processos bioquímicos, e possuem propriedades antibacterianas, antivirais, anticancerígenas e antidiabéticas, entre outras. O futuro é brilhante para a aplicação dos metais na biomedicina.



situações por nanopartículas ou nanocompósitos contendo metais, uma vez que estes parecem diminuir os efeitos tóxicos e potenciar os resultados observados. Estudos mostraram ainda que a resistência bacteriana ao tratamento de antibióticos tem sido ultrapassada recorrendo a nanopartículas contendo metais. Seja como for, esta área interdisciplinar entre a química inorgânica e a biologia, isto é, a bioinorgânica do século XX ou a metalómica do século XXI, cada uma com linguagens próprias e muitas vezes difíceis de combinar, apresenta-se com o potencial para ser atualmente uma plataforma de investigação (para além do ensino) entre diversas áreas do conhecimento. Algumas delas, apenas imagináveis para alguns. Em qualquer dos casos, o futuro é brilhante para a aplicação dos metais nas ciências biomédicas!

Agradecimentos

Estes estudos receberam fundos nacionais portugueses da FCT - Fundação para a Ciência e a Tecnologia, através dos projetos UIDB/04326/2020, UIDP/04326/2020 e LA/P/0101/2020 (MA, CF, GF). Aos nossos Mestres e Professores, verdadeiros faróis que souberam esperar e motivar-nos para as viagens ao desconhecido e para novas descobertas sobre os metais e seus complexos na química, bioquímica e medicina. Agradecemos ainda à equipa editorial do *QUÍMICA* pela valiosa contribuição na edição deste trabalho.

Referências

- [1] R. Williams, J. Fraústo da Silva, “The Chemistry of Evolution: the development of our ecosystem”, Elsevier, **2006**. DOI: 10.1016/B978-0-444-52115-6.X5042-8.
- [2] R. J. P. Williams, *J. R. Soc. Interface* **2007**, 4, 1049-1070. DOI: 10.1098/rsif.2007.0225.

- [3] M. Aureliano, P. A. Nolasco, J. J. R. F. da Silva, J. A. L. da Silva, *Quim. Nova* **2012**, 35, 1062-1068. DOI: 10.1590/S0100-40422012000500036.
- [4] Q. Peña, A. Wang, O. Zaremba, Y. Shi, H. W. Scheeren, J. M. Metselaar, F. Kiessling, R. M. Pallares, S. Wuttke, T. Lammers, *Chem. Soc. Rev.* **2022**, 51, 2544-2582. DOI: 10.1039/D1CS00468A.
- [5] A. Scibior, Ł. Pietrzyk, Z. Plewa, A. Skiba, *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2020**, 61, 126508. DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126508.
- [6] M. Aureliano, N. I. Gumerova, A. Rompel, *Metals* **2023**, 13, 1041. DOI: 10.3390/met13061041.
- [7] A. Scibior, M. Aureliano, A. A. Holder, J. Llopis, *Biology* **2023**, 12, 868. DOI: 10.3390/biology12060868.
- [8] M. Aureliano, N. I. Gumerova, G. Sciortino, E. Garribba, A. Rompel, D. C. Crans, *Coord. Chem. Rev.* **2021**, 447, 214143. DOI: 10.1016/j.ccr.2021.214143.
- [9] M. Aureliano, D. Marques-da-Silva, A. Serrano, J. Martins, L. Faleiro, C. Fonseca, G. Fraqueza, R. Lagoa, *Polyoxometalates with anticancer, antibacterial and antiviral activities*, in L. Ruiz Rubio, J. L. Vilas Vilela, B. Artetxe, J. M. Gutiérrez-Zorrilla (Eds.), "Polyoxometalates Adv. Prop. Appl.", Jenny Stanford Publishing, Nova Iorque, **2023**, pp. 309-358. DOI: 10.1201/9781003277446.
- [10] W. Maret, P. Blower, *Biochem. Mol. Biol. Educ.* **2022**, 26, 283-299. DOI: 10.1002/bmb.21614.
- [11] C. Fonseca, G. Fraqueza, S. A. C. Carabineiro, M. Aureliano, *Inorganics* **2020**, 8, 49. DOI: 10.3390/inorganics8090049.
- [12] M. Berrocal, J. J. Cordoba-Granados, S. A. C. Carabineiro, C. Gutierrez-Merino, M. Aureliano, A. M. Mata, *Metals* **2021**, 11, 1934. DOI: 10.3390/met11121934.
- [13] L. Faleiro, A. Marques, J. Martins, L. Jordão, I. Nogueira, N. I. Gumerova, A. Rompel, M. Aureliano, *Biology* **2022**, 11, 994. DOI: 10.3390/biology11070994.
- [14] G. Leonardi, L. Falzone, R. Salemi, A. Zanghi, D. A. Spandidos, J. A. McCubrey, S. Candido, M. Libra, *Int. J. Oncol.* **2018**, 52, 1071-1080. DOI: 10.3892/ijo.2018.4287.
- [15] M. Rastrelli, S. Tropea, C. R. Rossi, M. Alaibac, *In Vivo* **2014**, 28, 1005-1011. iv.iajournals.org/content/28/6/1005.
- [16] J. J. Luke, K. T. Flaherty, A. Ribas, G. V. Long, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2017**, 14, 463-482. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.43.
- [17] J. Paluncic, Z. Kovacevic, P. J. Jansson, D. Kalinowski, A. M. Merlot, M. L. -H. Huang, H. C. Lok, S. Sahni, D. J. R. Lane, D. R. Richardson, *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.* **2016**, 1863, 770-784. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.01.025.
- [18] S. Treviño, A. Díaz, E. Sánchez-Lara, B. L. Sanchez-Gaytan, J. M. Perez-Aguilar, E. González-Vergara, *Biol. Trace Elem. Res.* **2019**, 188, 68-98. DOI: 10.1007/s12011-018-1540-6.
- [19] E. Sánchez-Lara, S. Treviño, B. L. Sánchez-Gaytán, E. Sánchez-Mora, M. E. Castro, F. J. Meléndez-Bustamante, M. A. Méndez-Rojas, E. González-Vergara, *Front. Chem.* **2018**, 6, 402. DOI: 10.3389/fchem.2018.00402.
- [20] C. Amante, A. L. De Sousa-Coelho, M. Aureliano, *Metals* **2021**, 11, 828. DOI: 10.3390/met11050828.
- [21] A. Bijelic, M. Aureliano, A. Rompel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2019**, 58, 2980-2999. DOI: 10.1002/anie.201803868.
- [22] D. Hanahan, R. A. Weinberg, *Cell* **2011**, 144, 646-674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [23] S. S. Soares, C. Gutiérrez-Merino, M. Aureliano, *J. Inorg. Biochem.* **2007**, 101, 789-796. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2007.01.012.
- [24] M. Aureliano, V. M. C. Madeira, *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.* **1994**, 1221, 259-271. DOI: 10.1016/0167-4889(94)90249-6.
- [25] G. Fraqueza, C. A. Ohlin, W. H. Casey, M. Aureliano, *J. Inorg. Biochem.* **2012**, 107, 82-89. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2011.10.010.
- [26] G. Fraqueza, J. Fuentes, L. Krivosudský, S. Dutta, S. S. Mal, A. Roller, G. Giester, A. Rompel, M. Aureliano, *J. Inorg. Biochem.* **2019**, 197, 110700. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2019.110700.
- [27] M. Aureliano, A. L. de Sousa-Coelho, C. C. Dolan, D. A. Roess, D. C. Crans, *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 5382. DOI: 10.3390/ijms24065382.
- [28] H. El Moll, W. Zhu, E. Oldfield, L. M. Rodríguez-Albelo, P. Mialane, J. Marrot, N. Vila, I. M. Mbomekallé, E. Rivière, C. Duboc, A. Dolbecq, *Inorg. Chem.* **2012**, 51, 7921-7931. DOI: 10.1021/ic3010079.
- [29] A. M. Silva-Nolasco, L. Camacho, R. O. Saavedra-Díaz, O. Hernández-Abreu, I. E. León, I. Sánchez-Lombardo, *Inorganics* **2020**, 8, 67. DOI: 10.3390/inorganics8120067.
- [30] A. L. de Sousa-Coelho, M. Aureliano, G. Fraqueza, G. Serrão, J. Gonçalves, I. Sánchez-Lombardo, W. Link, B. I. Ferreira, *J. Inorg. Biochem.* **2022**, 235, 111915. DOI: 10.1016/J.JINORGBIO.2022.111915.
- [31] Y. Zhang, R. Cao, F. Yin, M. P. Hudock, R. -T. Guo, K. Krysiak, S. Mukherjee, Y. -G. Gao, H. Robinson, Y. Song, J. H. No, K. Bergan, A. Leon, L. Cass, A. Goddard, T. -K. Chang, F. -Y. Lin, E. Van Beek, S. Papapoulos, A. H. -J. Wang, T. Kubo, M. Ochi, D. Mukkamala, E. Oldfield, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5153-5162. DOI: 10.1021/ja808285e.
- [32] M. S. M. Marjanovic, L. M. Vucicevic, A. R. Despotovic, M. M. Stamenkovic, K. D. Janjetovic, *Am. J. Cancer Res.* **2021**, 11, 5625-5643. PMID: PMC8640802.
- [33] M. Aureliano, S. S. Mal, G. Fraqueza, A. L. de Sousa-Coelho, M. L. Faleiro, N. I. Gumerova, A. Rompel, *Polyoxovanadates: Catalysis, Pharmacology, Antibacterial and Anticancer Activities*, in A. J. L. Pombeiro, K. T. Mahmudov, M. de F. C. Guedes da Silva (Eds.), "Synth. Appl. Chem. Mater., WORLD SCIENTIFIC" **2024**, in press. DOI: 10.1142/13309.
- [34] H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray, *Cancer J. Clin.* **2021**, 71, 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [35] M. P. M. Marques, D. Gianolio, S. Ramo, L. A. E. B. de Carvalho, M. Aureliano, *Inorg. Chem.* **2017**, 56, 10893-10903. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.7b01018.

>

Ana Luísa de Sousa-Coelho

Algarve Biomedical Center Research Institute (ABC-RI); Escola Superior de Saúde, Universidade do Algarve.

Professora Adjunta Convidada na Universidade do Algarve desde 2016, onde leciona Biotecnologia da Fármaco, Toxicologia Farmacêutica, Biologia Molecular, Bioquímica e Investigação Aplicada em Farmácia. Desenvolve o seu trabalho de investigação na área do metabolismo, cancro, diabetes, obesidade e envelhecimento.

alcoelho@ualg.pt

CIÊNCIA ID 691B-A574-28ED

>

Custódia Fonseca

Centro de Ciências do Mar; Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve.

Professora Auxiliar, leciona disciplinas de Química Orgânica e Química Far-

macêutica. Desenvolve atualmente o seu trabalho de investigação na área da Química Medicinal, com o estudo da atividade biológica de compostos orgânicos e inorgânicos na Ca^{2+} -ATPase e suas possíveis aplicações na Medicina/Farmácia.

cfonseca@ualg.pt

ORCID.org/0000-0002-2480-3364

>

Gil Fraqueza

Centro de Ciências do Mar; Instituto Superior de Engenharia, Universidade do Algarve.

Professor Adjunto, leciona disciplinas na área da Química, Bioquímica e Toxicologia. A sua área de investigação está relacionada a Enzimologia da coagulação do leite, caracterização físico-química de produtos da agricultura biológica e sobre os efeitos dos oxometalatos nas bombas iónicas que inclui os seguintes tópicos: o papel dos polioxometalatos na

biologia; antioxidantes: efeitos tóxicos e/ou benéficos e bombas iónicas como alvos de toxinas/drogas.

gfragea@ualg.pt

ORCID.org/0000-0003-2969-9292

>

Leonor Faleiro

Algarve Biomedical Center Research Institute (ABC-RI); Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve. Fundação Champalimaud.

Professora Auxiliar, leciona disciplinas na área da Microbiologia. A sua investigação está focada na identificação de desequilíbrios da microbiota intestinal associados a diferentes doenças e no combate das resistências aos antibióticos, procurando identificar a disseminação de estirpes bacterianas resistentes, assim como abordagens que permitam, com segurança, tratar as infeções

causadas por estas bactérias.

mfaleiro@ualg.pt

ORCID.org/0000-0002-3878-6948

>

***Manuel Aureliano**

Centro de Ciências do Mar; Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve.

Professor Associado com Agregação em Bioquímica Inorgânica. Desenvolve o seu trabalho de investigação na área da Bioquímica Inorgânica, no estudo dos efeitos e/ou aplicações de polioxometalatos (POMs), em particular decavanadato, na bioquímica, biologia e medicina. Recentemente, fez parte da Direção da Sociedade Portuguesa de Bioquímica (SPB) (2015-2022) e é membro de outras sociedades, tais como a SPQ e a SBIC.

maalves@ualg.pt

ORCID.org/0000-0003-4858-3201