

**ANÁLISE DA ATIVIDADE ANTITUMORAL, BACTERICIDA E INTERAÇÃO COM O DNA DO CLORETO DE CIS-TETRAAMINODICLORORUTÊNIO (III)**

**ANTITUMORAL ANALYSIS, BACTERICITY ACTIVITY AND INTERACTION WITH DNA OF THE CHLORIDE OF CIS-TETRAAMINODICLORORUTHENIUM (III)**

**Carla da Silva Rodrigues de Menezes**

**Endereço atual/Current address:** Rua Maria Maeda 88, Cep 14500-000, Ituverava, SP, Brasil; email: carlamenezesbioqu@hotmail.com; casm\_br@yahoo.com

**Dissertação de Mestrado/Master Dissertation:** Programa de Pós-Graduação de Biologia, Área de Genética e Bioquímica, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil / Graduate Program in Biology, Area of Genetics and Biochemistry, Federal University of Uberlândia, Minas Gerais, Brazil.

**Defendida/Defended:** 20.IV.2005.

**Orientadora/Supervisor:** Prof<sup>a</sup> Dra. Amélia Hamaguchi, Departamento de Biologia Geral, Área de Genética e Bioquímica, UFU, MG, Brasil/ Area of Genetics and Biochemistry, UFU, MG, Brazil.

**Co-Orientadora/Co-Supervisor:** Prof<sup>a</sup> Dra. Elisângela de Paula Silveira Lacerda, Departamento de Biologia Geral, Área de Genética e Bioquímica, UFU, MG, Brasil/ Area of Genetics and Biochemistry, UFU, MG, Brazil.

**RESUMO:** No presente trabalho foram estudadas as propriedades tóxica, terapêutica, citotóxica e genotóxica do cloreto de cis-tetraaminodiclororutênio (III), um dos diversos compostos metálicos reconhecidos como poderosos agentes antitumorais. Animais Balb/c machos foram transplantedados sc. com células do sarcoma 180. O complexo de rutênio (III) foi dissolvido em PBS estéril e injetado i.p. nas doses de 10 e 30mg/kg de animal (inferior a  $DL_{50}$  de 100mg/kg), em diferentes intervalos de tratamento. Após o 15º dia pós-implante tumoral, os animais foram sacrificados, e o pulmão, rins, fígado e tumores, processados para análise histopatológica. O sangue foi retirado para as análises hematológica e bioquímica. A citotoxicidade foi testada sobre *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, células S180, e o efeito genotóxico *in vivo*, sobre células da medula óssea de camundongos Swiss. A interação do complexo de rutênio com DNA também foi investigada. O composto metálico provocou a redução do volume e peso tumoral e aumentou a sobrevida dos animais tratados. Os níveis séricos de LDH, creatinina e bilirrubina foram elevados, mas nenhuma alteração histopatológica grave e irreversível foi observada nos tecidos analisados. Embora o composto não tenha causado anemia, reduziu a quantidade de leucócitos nos animais tratados. O tecido tumoral dos animais tratados mostrou células necróticas e tecido de granulação, e ausência de células S180 viáveis. Nas concentrações testadas, o cis-[RuCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]Cl(III) não foi genotóxico, embora citotóxico para as bactérias e para as células S180. O complexo de Ru (III) ligou-se ao DNA e, na presença do agente redutor, causou fragmentação do DNA plasmideal. Os dados indicam que o cis-[RuCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]Cl, cujo mecanismo de ação parece envolver a molécula de DNA, é um poderoso agente antitumoral *in vitro* e *in vivo*.

**PALAVRAS-CHAVE:** Complexos de rutênio, atividade antitumoral, atividade bactericida, genotoxicidade, DNA.

**ABSTRACT:** Several metallic compounds, regarded as powerful antitumoral agents, have been synthesized and tested *in vivo* and *in vitro*. In the present study toxicity, therapeutics and cyto-

toxicity properties of the cis-tetraamminedichlororuthenium (III) chloride were analyzed. Balb/c mice were sc. inoculated with murine sarcoma 180 cells. The ruthenium (III) compound was dissolved in sterile PBS and 10 and 30mg/kg (lower than LD<sub>50</sub> of 99,76mg/kg) then injected intraperitoneally in the mice at set intervals of treatment. On day 15 post-tumor transplant, the animals were sacrificed and their lung, kidney, liver and tumor tissues processed for histopathological analysis and the blood for hematological and biochemical analysis. Cytotoxicity was assessed for *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*, S180 cells and *in vivo* genotoxic effect on bone marrow cells of Swiss mice. The interaction between the ruthenium compound with the DNA was also analyzed. The metallic compound resulted in tumoral volume and weight reduction and increased survival in treated animal. There were increases in plasma LDH, creatinine and bilirubin levels, but no serious or irreversible histopathological alteration was observed in the analyzed tissues. Although the Ru compound did not cause anemia, it reduced the level of leukocytes. Absence of viable S180 cells and presence of necrotic cells and granulation tissue were observed in treated animal tumoral tissue. For the tested doses, the cis - RuCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl(III) was not genotoxic, nonetheless it was cytotoxic on bacteria and S180 cells. The Ru (III) compound interacts to DNA and when in presence of a reductor agent, it caused plasmideal DNA to fragment. These results point out that the cis-RuCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl compound is a potent antitumoral drug *in vitro* and *in vivo*, which action mechanism seem to involve binding to DNA molecule.

**KEY WORDS:** Ruthenium complex, antitumoral activity, bactericidal activity, genotoxicity, DNA.