

RESUMO DE TESES E DISSERTAÇÕES/ABSTRACTS OF
THESES AND DISSERTATIONS**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GENOTÓXICA DO COMPOSTO CLORETO DE CIS-TETRAAMINODICLORORUTÊNIO (III) SOBRE CULTURA DE LINFÓCITOS DO SANGUE PERIFÉRICO****EVALUATION OF GENOTOXIC ACTIVITY OF CIS-(DICHLORO) TETRAAMMINERUTHENIUM (III) CHLORIDE COMPOUND ON CULTURED HUMAN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES****ALESSANDRA DE SANTANA BRAGA BARBOSA RIBEIRO****Endereço atual/Current address:** Laboratório de Genética Molecular e Citogenética, Departamento de Biologia Geral, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás, Campus II, Caixa Postal 131, 74001-970, Goiânia, Goiás, Brasil/Laboratory of Molecular Genetics and Cytogenetics, Department of General Biology, Institute of Biological Sciences, Federal University of Goiás, Campus II, PO Box 131, 74001-970, Goiânia, Goiás, Brazil; e-mail: agarbio@gmail.com**Dissertação de Mestrado/Master Dissertation:** Programa de Pós-Graduação de Biologia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil/Postgraduate Program in Biology, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil**Defendida/Defended:** 26.II.2008**Orientadora/Advisor:** Profa. Dra. Elisângela de Paula Silveira Lacerda, Laboratório de Genética Molecular e Citogenética, Departamento de Biologia Geral, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil/Laboratory of Molecular Genetics and Cytogenetics, Department of General Biology, Institute of Biological Sciences, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil**RESUMO:** Vários compostos metálicos, reconhecidos como potentes agentes antitumorais, têm sido desenvolvidos e testados *in vivo* e *in vitro*. Entre os primeiros complexos metálicos empregados no tratamento de tumores sólidos pode-se citar a cisplatina. Contudo, é frequente a perda de eficiência do tratamento com esses complexos, em decorrência de seus efeitos tóxicos e da resistência dos tumores, o que acaba levando à formação de tumores secundários. Os complexos de rutênio, um dos metais do grupo da platina, têm atraído muita atenção como possíveis agentes antitumorais. Estudos pré-clínicos com alguns compostos de rutênio [KP1019, RM175, MMI/ONCO4403, RAP, NAMI, NAMI-A, ditionato de *cis*-tetraaminooxalatorutênio (III), cloreto de *cis*-tetraaminodiclororutênio (III)] mostraram atividade promissora no tratamento de tumores, uma vez que sua ação sistêmica possibilitou o acesso a metástases e tumores líquidos. Entre os medicamentos testados, os compostos de rutênio mostraram-se promissores por sua propriedade antimetastática, o que representa importante marco no desenvolvimento de novas drogas antitumorais. Considerando o DNA como alvo, vários compostos de rutênio foram desenvolvidos e suas propriedades de ligação estão sendo testadas. As duas propriedades atribuídas aos complexos de rutênio – ativação por redução e transporte seletivo via sistema transferrina – podem explicar suas características antitumorais. Nos estágios iniciais de descobertas farmacêuticas, quando o mínimo é conhecido sobre as propriedades de uma nova molécula, simples triagens preditivas são apropriadas. Assim, no presente trabalho foram investigados os efeitos genotóxicos do cloreto de *cis*-tetraaminodiclororutênio (III), em

diferentes concentrações, em culturas de linfócitos humanos *in vitro*, utilizando-se índice mitótico (IM), aberrações cromossômicas (ACs) e ensaio cometa. As culturas de linfócitos humanos foram tratadas com esse composto de rutênio nas concentrações de 1, 10, 100 e 1000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; cloridrato de doxorubicina foi usado como controle positivo e meio completo como controle negativo. As concentrações de 1, 10, 100 e 1000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ mostraram IM de 5,9%, 4,6%, 3,9% e 0%, respectivamente. Foram encontradas aberrações cromossômicas consideradas espontâneas (1-2%) nas concentrações de 1, 10 e 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, apresentando resultados estatisticamente diferentes quando comparados com o controle positivo. Para o ensaio cometa, as lâminas foram preparadas em duplicata e 100 núcleos foram analisados (50 núcleos para cada duplicata). Os cometas foram classificados em classes pelo software CometScore 15. O resultado deste estudo demonstrou que o cloreto de *cis*-tetraaminodichlororutênio (III) não possui potencial genotóxico *in vitro*.

PALAVRAS-CHAVE: Aberrações cromossômicas, câncer, cloreto de *cis*-tetraaminodichlororutênio (III), ensaio cometa, índice mitótico.

ABSTRACT: Several metallic compounds, recognized as potent antitumor agents, have been developed and tested *in vivo* and *in vitro*. Among the first metallic complexes used in the treatment of solid tumors we can mention cisplatin. However, these complexes frequently lose their efficiency due to their toxic effects and tumor resistance, which leads to the formation of secondary tumors. Ruthenium compounds, one of the metals in the platinum group, have been calling the attention as possible antitumor agents. Preclinical studies using some ruthenium compounds [KP1019, RM175, MMI/ONCO4403, RAP, NAMI, NAMI-A, *cis*-tetraamineoxalateruthenium (III) ditionate, and *cis*-dichlorotetraammineruthenium(III) chloride] revealed promising results in the treatment of tumors, since their systemic action reached metastases and liquid tumors. Among the medicines tested, ruthenium compounds showed promising results due to their antimetastatic properties, which represents an important milestone in the development of new antitumor drugs. Considering the DNA as a target, several ruthenium compounds have been developed and their linking properties have been tested. The two properties attributed to ruthenium compounds – activation by reduction and selective transportation via transferrin system – might explain their antitumor characteristics. In the initial stages of pharmaceutical discoveries, when only minimum information is available on the properties of a new molecule, simple predictive triages are adequate. In the present study, we investigated the genotoxic effects of different concentrations of *cis*-dichlorotetraammineruthenium(III) chloride in human lymphocytes culture *in vitro* using the mitotic index (MI), the chromosomal aberrations (CAs), and the comet assay. Human lymphocyte cultures were treated with this ruthenium compound at the concentrations of 1, 10, 100, and 1000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; doxorubicin chloridate was employed as positive control and complete medium as negative control. At the concentrations of 1, 10, 100, and 1000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ the MI were 5.9%, 4.6%, 3.9%, and 0%, respectively. We found chromosomal aberrations considered spontaneous (1-2%) at the concentrations of 1, 10, and 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, presenting statistically different results when compared with the positive control. For the comet assay, the experiments were carried out in duplicate and 100 nuclei were analyzed (50 nuclei for each duplicate). The comets were classified into classes using the software CometScore 15. The result of the present study demonstrated that *cis*-dichlorotetraammineruthenium(III) has no genotoxic potential *in vitro*.

KEY WORDS: Chromosomal aberrations, cancer, *cis*-dichlorotetraammineruthenium (III) chloride, comet assay, mitotic index.