

Efeitos biológicos dos compostos *cis*-[RuCl₂(NH₃)₄]Cl e *cis*-[Ru(C₂O₂)(NH₃)₄]₂(S₂O₆) em células de melanoma murino B16-F10.

Cesar A. S. T. Vilanova-Costa¹ (PG), Hellen K. P. Porto¹ (PG), Elisângela de P. Silveira-Lacerda¹ (PQ)*

¹Universidade Federal de Goiás.

*silveira-lacerda@gmail.com.

Palavras chaves: Rutênio, caspases, FAS, viabilidade celular, B16-F10.

Introdução

Os estudos com composto de rutênio foram, sistematicamente, implementados no início de 1980 com os compostos *fac*-[RuCl₃(NH₃)₃] e *cis*-[RuCl₂(NH₃)₄]Cl, precedido pela descoberta que o rutênio vermelho apresentava propriedades antitumorais. Atualmente, vários compostos de rutênio (II) e (III) são sintetizados e avaliados quanto as suas propriedades citotóxicas e antitumorais¹. A avaliação da inibição da viabilidade celular e do mecanismo de morte das células é uma importante ferramenta para o avanço na terapêutica contra o câncer. No entanto, algumas linhagens tumorais apresentam-se menos susceptíveis ao tratamento com determinados tipos de compostos de rutênio. O presente estudo avaliou o efeito citotóxico dos compostos de rutênio *cis*-[RuCl₂(NH₃)₄]Cl [CRu(III)] e *cis*-[Ru(C₂O₂)(NH₃)₄]₂(S₂O₆) [DRu(III)] e sua possível alteração pelos compostos na expressão gênica de marcadores para morte celular em células de melanoma murino B16-F10 (ATCC®# CRL-6475™).

Resultados e Discussão

Foi realizada a avaliação do efeito citotóxico dos compostos *cis*-[RuCl₂(NH₃)₄]Cl e *cis*-[Ru(C₂O₂)(NH₃)₄]₂(S₂O₆) pelo ensaio de redução do MTT, que analisa a inibição da viabilidade celular após tratamento com um determinado composto. O valor de IC₅₀ estimado para a linhagem estudada após 24 horas de tratamento foi de 240,1μM para o composto *cis*-[Ru(C₂O₂)(NH₃)₄]₂(S₂O₆) e 304,2μM para o composto *cis*-[RuCl₂(NH₃)₄]Cl (Figura 1). Os dois compostos não apresentam um relevante potencial citotóxico frente a linhagem tumoral estudada, devido aos elevados valores de IC₅₀ apresentados. Após a avaliação da inibição da viabilidade celular, foi avaliada a interferência nos níveis de expressão gênica para caspase 3, 9 e FAS, que são marcadores de morte celular por apoptose. Os compostos *cis*-[RuCl₂(NH₃)₄]Cl e *cis*-[Ru(C₂O₂)(NH₃)₄]₂(S₂O₆) não influenciaram nos níveis de expressão gênica de caspase 3 e 9, no entanto, os tratamentos aumentaram os níveis de expressão de FAS (Figura 2) em 3 horas de tratamento. Estes resultados indicam um efeito apoptótico extrínseco, dos compostos estudados, sobre a linhagem tumoral. A não ativação das caspases 3 e 9, indicam que, provavelmente, o mecanismo de morte celular seja ativado por outra via da cascata de apoptose, possivelmente por caspase 7.

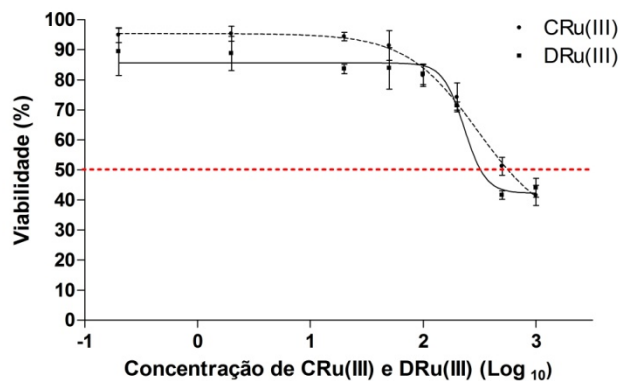


Figura 1. Curva Concentração-Resposta para estimativa de IC₅₀ dos compostos *cis*-[RuCl₂(NH₃)₄]Cl e *cis*-[Ru(C₂O₂)(NH₃)₄]₂(S₂O₆) frente a linhagem B16-F10 em 24 horas de tratamento.

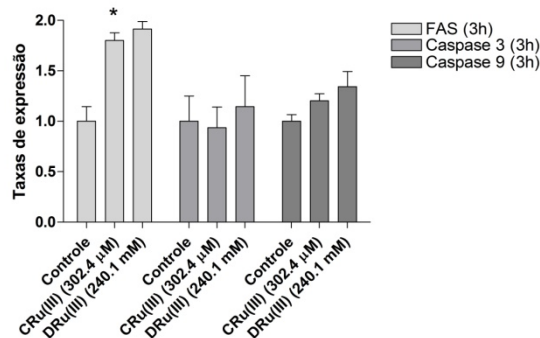


Figura 2. Avaliação da expressão gênica de FAS, Caspase 3 e Caspase 9 em células B16-F10 frente ao tratamento de 3 horas com os compostos *cis*-[RuCl₂(NH₃)₄]Cl e *cis*-[Ru(C₂O₂)(NH₃)₄]₂(S₂O₆).

Conclusões

Com base nos resultados obtidos, pode-se concluir que apesar dos compostos *cis*-[RuCl₂(NH₃)₄]Cl e *cis*-[Ru(C₂O₂)(NH₃)₄]₂(S₂O₆) não apresentarem uma intensa atividade citotóxica, frente a linhagem tumoral B15-F10, causam morte celular por apoptose, por outra via distinta da via caspase 3 e caspase 9, com aumento da expressão de FAS.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, Finep, FAPEG, UFG.

¹SILVEIRA-LACERDA, E. P. ; VILANOVA-COSTA, C. A. S. T. ; HAMAGUCHI, A. ; PAVANIN, L. A. ; GOULART, L. R. ; HOMSI-BRANDEBURGO, M. I. ; SANTOS, W. B. ; SOARES, A. M. ; NOMIZO, A. The Ruthenium Complex *cis*-(Dichloro)tetraammineruthenium(III) Chloride Presents Selective Cytotoxicity Against Murine B Cell Lymphoma (A-20), Murine Ascitic Sarcoma 180 (S-180), Human Breast Adenocarcinoma (SK-BR-3), and Human T Cell Leukemia (Jurkat) Tumor Cell Lines. Biological Trace Element Research, v. 135, p. 98-111, 2010.