

# Atividade biológica de complexos de rutênio doadores de óxido nítrico em linhagens de células neoplásicas. Aspectos químicos, fotoquímicos e citotóxicos.

Tassiele Andréa Heinrich (PG), Renata B. da Silveira\* (IC), Loyanne C. B. Ramos, (PG), Juliana C. Biazzotto (TC), Andrea Junqueira (PQ), Renata Lopes Vianna (PQ), Roberto S. da Silva (PQ).

\* renata.bortoleto.silveira@usp.br

<sup>1</sup>Universidade São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Avenida do Café, s/n CEP: 14040-903 - Ribeirão Preto – São Paulo.

Palavras Chaves: Óxido nítrico, Rutênio, Terapia Fotodinâmica (TFD).

## Introdução

Os tratamentos clássicos utilizados no combate às neoplasias podem acometer as células normais, desencadeando uma série de efeitos colaterais. Estudos têm mostrado que o óxido nítrico (NO) em altas concentrações pode ter efeitos antitumorais<sup>1</sup>.

A Terapia Fotodinâmica (TFD) é um tratamento alternativo que visa melhorar a qualidade de vida dos pacientes, através de uma droga fotossensibilizadora, que é ativada por luz visível ou na região do infravermelho próximo. Neste trabalho, objetiva-se sintetizar complexos que possam atuar como agentes doadores de NO na TFD, por meio da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERONs) por irradiação luminosa, bem como verificar aspectos químicos, fotoquímicos e citotóxicos desses compostos.

## Resultados e Discussão

Os complexos  $[\text{Ru}(\text{terpy})(\text{bdqi})\text{NO}](\text{PF}_6)_3$  (I) e  $[\text{Ru}(\text{terpy})(\text{bdqi})\text{H}_2\text{O}](\text{PF}_6)_2$  (II) foram sintetizados e caracterizados por diferentes técnicas espectroscópicas (Fig 1). Foi avaliado o processo de liberação de NO (Fig. 2) e realizados estudos de citotoxicidade nas linhagens celulares de melanoma murino (B16/F10) (Fig. 3), em meio aquoso, e encapsulado em nanopartículas sólidas (NPS) para qualificar os metabólitos oriundos dos complexos de rutênio.

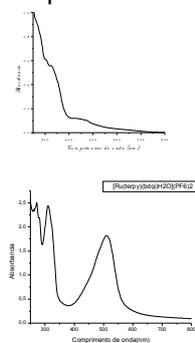
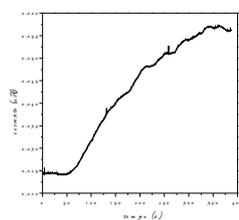


Figura 2. Espectro UV-Vis do  $[\text{Ru}(\text{terpy})(\text{bdqi})\text{NO}]^{3+}$  e  $[\text{Ru}(\text{terpy})(\text{bdqi})\text{H}_2\text{O}](\text{PF}_6)_2$ .



Cronoamperograma do NO liberado em 447 nm do complexo  $[\text{Ru}(\text{terpy})(\text{bdqi})\text{NO}]^{3+}$   $[\text{NO}] \approx 3,94 \times 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$   $[\text{complexo}] = 1 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$

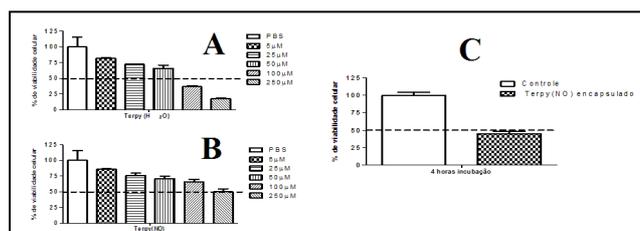


Fig. 3: Efeito citotóxico dos complexos mononucleares de rutênio II (A) e I (B) e I em NPS (C), em linhagem de células tumorais B16F10.

Por HPLC, usando a fase móvel Metanol: solução aquosa de TFA 1% (pH=7), 50:50, caracterizou-se as espécies (I) em 2,6 min e (II) em 3,12 min. Ensaios de metabolismo conduzidos com adição do complexo (I) em microsomas de ratos, mostraram que o único produto obtido era o (II) e, portanto, a ação citotóxica se deve em grande parte ao NO liberado. Dos dados da Fig. 3 observa-se também que há efeito sinérgico na ação anticancerígena da espécie (I) e (II).

## Conclusões

Todos os complexos foram isolados numa forma pura e tiveram suas propriedades físico-químicas descritas. A liberação de NO é consistente com a baixa afinidade deste ligante a Ru(II). Estudos de citotoxicidade celular estão sendo realizados em triplicata em diferentes linhagens celulares e inclusive em células saudáveis, tanto no claro quanto no escuro e demonstram-se bastante promissoras para que esses complexos atuem na terapia fotodinâmica no combate às células neoplásicas. A barreira observada contra complexos de rutênio-nitrosilo, em meio aquoso, pode ser minimizada com nanopartícula sólida (NPS).

## Agradecimentos

CNPq pelo apoio financeiro.

<sup>1</sup> Wink, D. A.; Ridnour L. A.; Hussain, Harris, C. C. The reemergence of nitric oxide and cancer. *Nitric Oxide*. v. 19(2) : 65-67, 2008.