



# AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE MUTAGÊNICA DE ANTIDIABÉTICOS ORAIS ATRAVÉS DO TESTE SMART EM *Drosophila melanogaster*

Mariana do Amaral Flores<sup>1,2</sup>; Rafael Rodrigues Dhl<sup>1</sup> e Mauricio Lehmann<sup>1,3</sup>

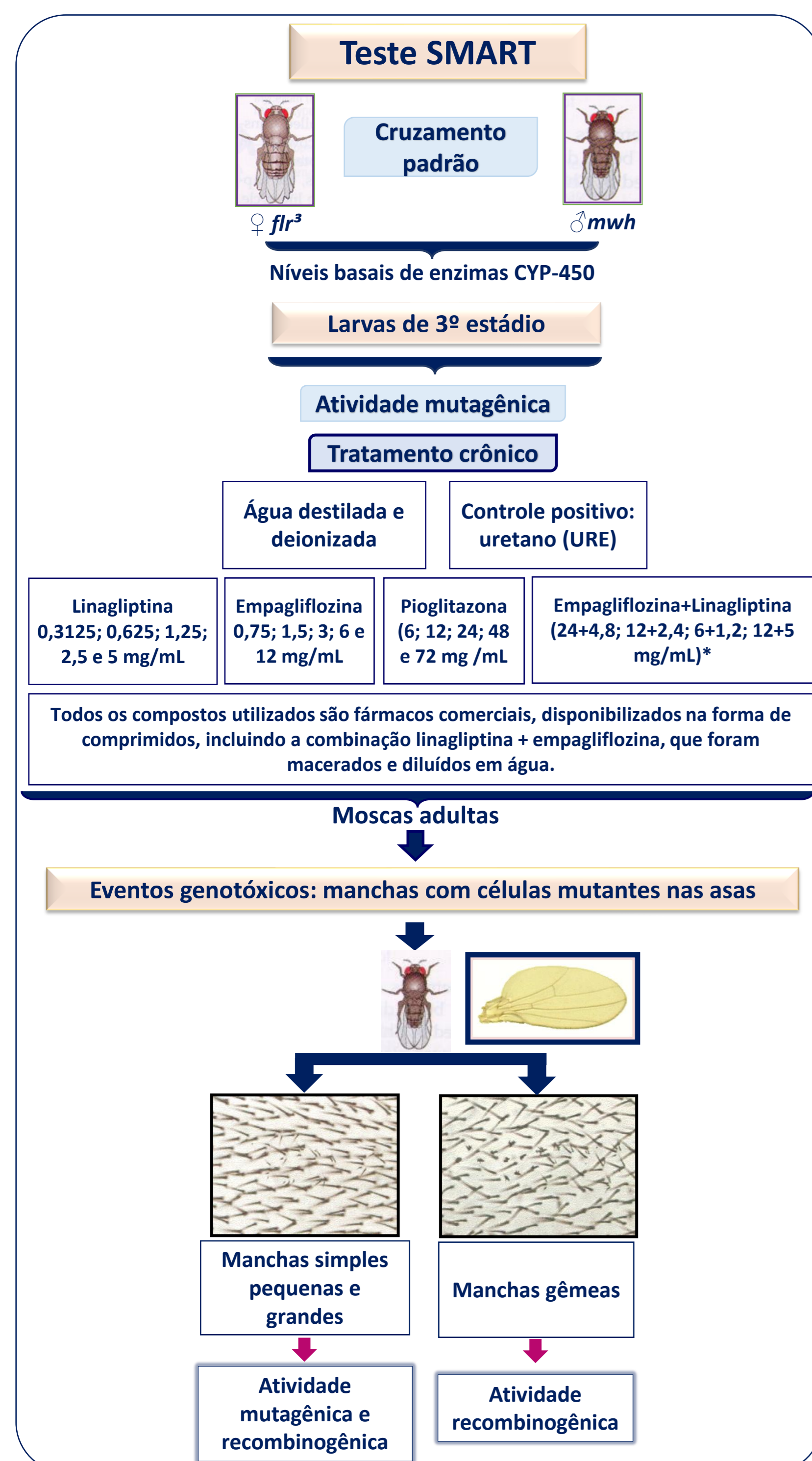
<sup>1</sup>Laboratório de Toxicidade Genética (TOXIGEN), PPG em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde (PPGBioSaúde), ULBRA Canoas;

<sup>2</sup>Aluna de Doutorado do PPGBioSaúde; <sup>3</sup>Orientador. E-mail: mauriciol@ulbra.br

## INTRODUÇÃO

O risco e a prevalência do Diabetes mellitus aumentaram dramaticamente na última década, sendo considerada uma das principais doenças crônicas não transmissíveis. Pode ser controlada por meio de estratégias não farmacológicas e farmacológicas, e os antidiabéticos orais são os mais utilizados entre os pacientes diagnosticados em todo o mundo (Yu et al., 2020). Assim, considerando a necessidade de aprofundar os estudos sobre a atividade mutagênica dos antidiabéticos orais, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a toxicidade genética de quatro fármacos hipolipemiantes contendo os compostos: pioglitazona, linagliptina, empagliflozina e uma combinação de linagliptina e empagliflozina através do Teste para detecção de Mutação e Recombinação Somática (SMART) em *Drosophila melanogaster*.

## METODOLOGIA



## RESULTADOS

**Tabela 1** - Resultados obtidos no teste SMART com a progênie *mwh/flr<sup>3</sup>* do cruzamento padrão após exposição crônica de larvas de 3º estágio à linagliptina, empagliflozina e a combinação de linagliptina e empagliflozina e seus respectivos controles negativo e positivo.

Tratamentos <sup>a</sup>	Nº de moscas (N)	Manchas por indivíduo (nº de manchas) diagnóstico estatístico <sup>b</sup>			
		Manchas simples pequenas (1-2 céls) <sup>c</sup> m = 2	Manchas simples grandes (>2 céls) <sup>c</sup> m = 5	Manchas gêmeas m = 5	Total de manchas m = 2
CN	60	0,52(31)	0,10(06)	0,07(04)	0,68(41)
CP	20	4,15(83) +	0,60(12) +	0,15(03) i	4,90(98) +
<b>Empagliflozina (mg/mL)</b>					
0,3125	60	0,57(34) -	0,10(06) i	0,02(01) -	0,68(41) -
0,625	60	0,60(36) -	0,05(03) -	0,02(01) -	0,67(40) -
1,25	60	0,58(35) -	0,05(03) -	0,02(01) -	0,65(39) -
2,5	60	0,68(41) i	0,08(05) i	0,03(02) i	0,80(48) -
5,0	60	0,53(32) -	0,12(07) i	0,03(02) i	0,68(41) -
<b>Linagliptina (mg/mL)</b>					
0,75	60	0,53(32) -	0,13(08) i	0,02(01) -	0,68(41) -
1,5	60	0,77(46) i	0,03(02) -	0,05(03) i	0,85(51) -
3,0	60	0,73(44) i	0,08(05) i	0,02(01) -	0,83(50) -
6,0	60	0,75(45) i	0,05(03) -	0,02(01) -	0,82(49) -
12,0	60	0,86(36) +	0,07(03) i	0,05(02) i	0,98(41) i
<b>Empagliflozina+Linagliptina (mg/mL)</b>					
24,0+4,8	60	0,70(42) i	0,08(05) i	0,00(00) -	0,78(47) -
12,0+2,4	60	0,62(37) -	0,12(07) i	0,03(02) i	0,77(46) -
6,0+1,2	60	0,50(30) -	0,07(04) i	0,00(00) -	0,57(34) -
3,0+0,6	60	0,60(36) -	0,03(02) -	0,03(02) i	0,67(40) -
1,5+0,3	51	0,75(38) i	0,06(03) i	0,04(02) i	0,84(43) -

<sup>a</sup>CN (controle negativo): água destilada e deionizada; CP (controle positivo): uretano (URE) 20 mM. <sup>b</sup>Diagnóstico estatístico: -, negativo; +, positivo; i, inconclusivo, quando comparado ao CN através do teste binomial condicional; m, fator de multiplicação para a avaliação de resultados significativamente negativos. Níveis de significância  $\alpha=\beta=0,05$ . <sup>c</sup>Inclui manchas simples *flr<sup>3</sup>* raras.

**Tabela 2** - Resultados obtidos no teste SMART com a progênie *mwh/flr<sup>3</sup>* do cruzamento padrão após exposição crônica de larvas de 3º estágio à pioglitazona, e seus respectivos controles negativo e positivo.

Tratamentos <sup>a</sup>	Nº de moscas (N)	Manchas por indivíduo (nº de manchas) diagnóstico estatístico <sup>b</sup>			
		Manchas simples pequenas (1-2 céls) <sup>c</sup> m = 2	Manchas simples grandes (>2 céls) <sup>c</sup> m = 5	Manchas gêmeas m = 5	Total de manchas m = 2
CN	60	0,58(35)	0,05(03)	0,03(02)	0,67(40)
CP	20	5,25(105) +	0,55(11) +	0,10(02) i	5,90(118) +
<b>Pioglitazona (mg/mL)</b>					
6,0	60	0,53(32) -	0,03(02) i	0,03(02) i	0,60(36) -
12,0	60	0,65(39) -	0,07(04) i	0,07(04) i	0,78(47) -
24,0	60	0,78(47) -	0,03(02) i	0,00(00) i	0,82(49) -
48,0	60	0,85(51) i	0,02(01) i	0,02(01) i	0,88(53) -
72,0	43	1,21(52) +	0,09(04) i	0,00(00) i	1,30(56) +

<sup>a</sup>CN (controle negativo): água destilada e deionizada; CP (controle positivo): uretano (URE) 20 mM. <sup>b</sup>Diagnóstico estatístico: -, negativo; +, positivo; i, inconclusivo; f+, fraco positivo, quando comparado ao CN através do teste binomial condicional; m, fator de multiplicação para a avaliação de resultados significativamente negativos. Níveis de significância  $\alpha=\beta=0,05$ . <sup>c</sup>Inclui manchas simples *flr<sup>3</sup>* raras.

## CONCLUSÃO

Os resultados sobre a toxicidade genética dos antidiabéticos orais descritos nas Tabelas 1 e 2 mostram que a linagliptina, a empagliflozina e a combinação de linagliptina e empagliflozina não exerceram atividade mutagênica em todas as concentrações avaliadas. Entretanto, a pioglitazona apresentou atividade mutagênica apenas na concentração de 72 mg/mL.

Os dados do presente estudo estão de acordo com os dados já descritos na literatura científica (Bedir et al., 2008; Rabbani et al., 2008; Oz Gul et al., 2013; Bogdanffy et al., 2014; Çadirci et al., 2019; Heleno Ferreira et al., 2019), que atribuem o efeito genotóxico da pioglitazona à produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). O conjunto destas informações reforçam a necessidade de ampliação dos estudos sobre a atividade genotóxica dos antidiabéticos orais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bedir A, Aliyazicioglu Y, Birsen B, Yurdakul Z, Mehmet U, Suvaci DE, et al. Assessment of genotoxicity in rats treated with the antidiabetic agent, pioglitazone. *Environ Mol Mutagen*. 2008;49:185–91.
- Bogdanffy MS, Stachlewitz RF, Van Tongeren S, Knight B, Sharp DE, Ku W, et al. Nonclinical safety of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin. *Int J Toxicol*. 2014;33:436–49
- Çadirci K, Türkez H, Özdemir. The in vitro cytotoxicity, genotoxicity and oxidative damage potential of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, on cultured human mononuclear blood cells. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 2019;15:9–15.
- Heleno Ferreira RB, Duarte JA, Ferreira FD, et al. Biological safety studies and simultaneous determination of linagliptin and synthetic impurities by LC-PDA. *J Anal Methods Chem*. 2019;2019.
- Oz Gul O, Cinkilic N, Gul CB, Cander S, Vatan O, Ersoy C, et al. Comparative genotoxic and cytotoxic effects of the oral antidiabetic drugs sitagliptin, rosiglitazone, and pioglitazone in patients with type-2 diabetes: A cross-sectional, observational pilot study. *Mutat Res/Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2013;757:31–5.
- Rabbani SI, Devi K, Khanam S. Effect of thiazolidinediones on the erythropoietic and germinal cells in the male Wistar rats. *Clin Med Oncol*. 2008;2:423–9.
- Yu DN, Qiu L, Ning SY, Guo LX. Evaluation of efficacy and safety of DPP-4 inhibitors for Chinese elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:4–11. Berber AA, Celik M, Aksoy H. Genotoxicity evaluation of HMG CoA reductase inhibitor rosuvastatin. *Drug Chem Toxicol*. 2014;37:316–21.

ENTIDADES FINANCIADORAS: CAPES e CNPq