



AVALIAÇÃO TÓXICO-GENÉTICA DE QUIMIOTERÁPICOS DERIVADOS DA PLATINA ATRAVÉS DO TESTE SMART EM *Drosophila melanogaster*

^{1,2}Natacha Allgayer; ³Vicente R. da Silva, ²Rafael R. Dihl e ²Mauricio Lehmann

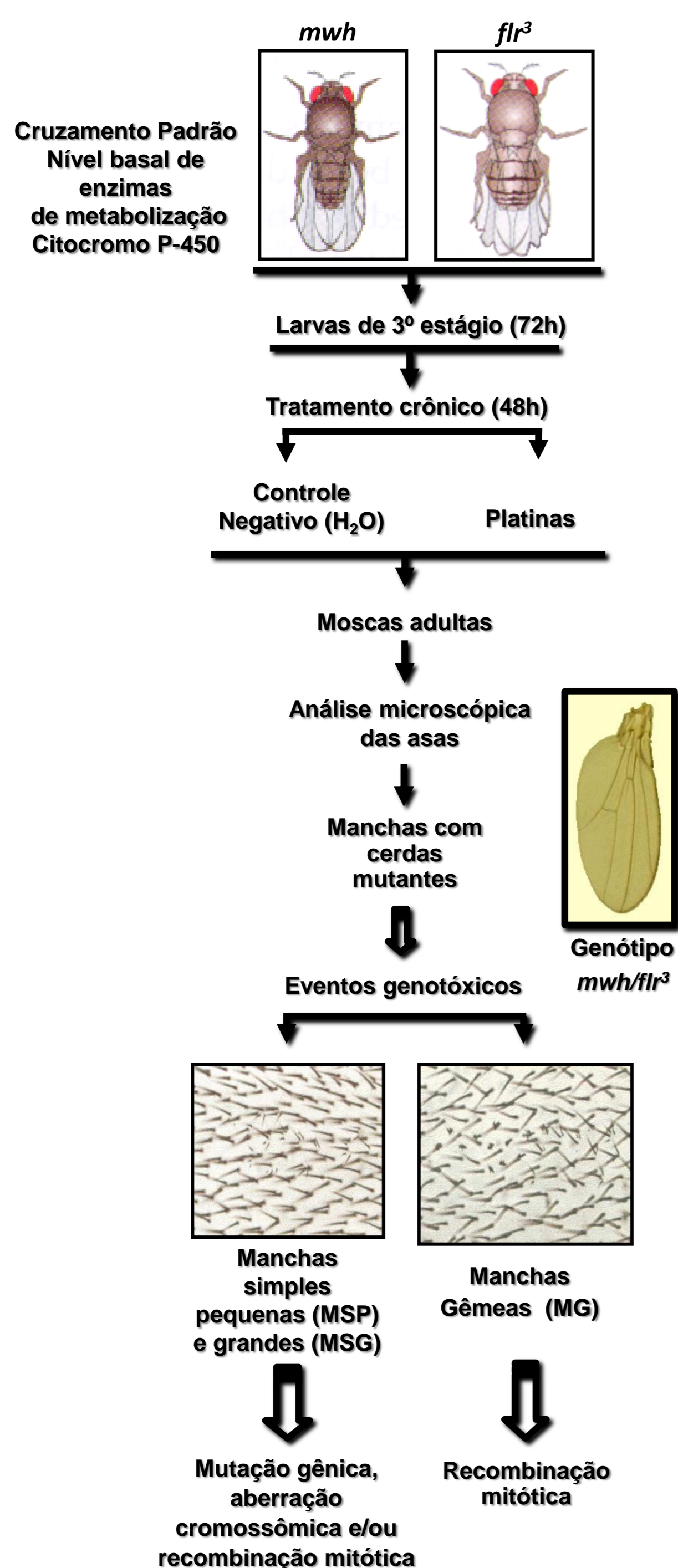
¹Aluna de Doutorado, PPG em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde (PPGBIOSAÚDE), ²Laboratório de Toxicidade Genética (TOXIGEN), PPGBIOSAÚDE, ULBRA Canoas-RS. ³Aluno do Curso de Biomedicina, ULBRA Canoas/RS. mauriciol@ulbra.br

INTRODUÇÃO

Os quimioterápicos a base de platina são amplamente utilizados no tratamento de vários tipos de câncer. A ligação destes compostos ao DNA é considerada o passo crítico para a sua atividade antitumoral, mas também é indicativo de um risco para os pacientes devido ao seu potencial mutagênico. Atualmente, apenas três fármacos a base de platina estão liberados pela Anvisa para uso clínico no Brasil: cisplatina (CIS), carboplatina (CARB) e oxaliplatina (OXA).

O presente estudo avaliou a atividade mutagênica destes fármacos através do teste para detecção de mutação e recombinação em células somáticas (SMART) de *Drosophila melanogaster*.

METODOLOGIA



RESULTADOS

Tabela 1. Resultados obtidos no teste SMART com a progênie *mwh/flr³* do cruzamento padrão após exposição crônica de larvas de 3º estágio a cisplatina, carboplatina e oxaliplatina, além do controles negativo e positivo.

| Genótipos e Conc. (mM) | N. de Indiv. (N) | Manchas por indivíduo (no. de manchas) diag. estatístico ^a | | | |
|------------------------|------------------|---|-------------------------------------|-------------|---------------------------|
| | | MSP (1-2 céls) ^b m = 2 | MSG (>2 céls) ^b m = 5 | MG m = 5 | Total de manchas m = 2 |
| CN ^c | 30 | 1,07 (32) | 0,27 (08) | 0,07(02) | 1,40 (42) |
| CP ^d | 20 | 6,10 (122) + | 0,75 (15) + | 0,30 (06) + | 7,15 (143) + |
| Cisplatina | | | | | |
| 0,006 | 30 | 3,40 (102) + | 1,03 (31) + | 0,47(14) + | 4,90 (147) + |
| 0,012 | 30 | 5,53 (166) + | 1,93 (58) + | 0,77(23) + | 8,23(247) + |
| 0,025 | 30 | 14,47 (434) + | 4,53 (136) + | 1,43(43) + | 20,43(613) + |
| 0,05 | 30 | 26,20 (786) + | 13,13 (394) + | 5,17(155)+ | 44,50(1335) + |
| Carboplatina | | | | | |
| 0,006 | 30 | 1,77(53) + | 0,13 (04) - | 0,00 (00)- | 1,90 (57) - |
| 0,012 | 30 | 1,96(57) + | 0,27 (06) - | 0,03 (01)- | 2,20 (66) + |
| 0,025 | 30 | 1,93(58) + | 0,27 (08) - | 0,07 (02)- | 2,27 (68) + |
| 0,05 | 30 | 3,77(113) + | 0,20 (06) - | 0,03 (01)- | 4,00 (120) + |
| Oxaliplatina | | | | | |
| 0,006 | 30 | 0,97(29) - | 0,00(00) - | 0,07(02) i | 1,03(31) - |
| 0,012 | 30 | 1,00(30) - | 0,07(02) - | 0,03(01) - | 1,10(33) - |
| 0,025 | 30 | 1,43(43) i | 0,20(06) - | 0,07(02) - | 1,70(51) - |
| 0,05 | 30 | 1,17(35) - | 0,03(01) - | 0,00(00) - | 1,20(36) - |
| 0,1 | 30 | 1,40(42) - | 0,10(03) - | 0,00(00) - | 1,50(45) - |
| 0,2 | 30 | 1,33(40) - | 0,10(03) - | 0,03(01) - | 1,47(44) - |
| 0,5 | 30 | 0,93(28) - | 0,30(09) - | 0,03(01) - | 1,27(38) - |

^aDiagnóstico estatístico de acordo com Frei e Würzler (1988): +, positivo; -, negativo; i, inconclusivo quando comparado ao CN, $P \leq 0.05$. ^bIncluindo manchas simples *flr³* raras. ^cCN, controle negativo (água destilada). ^dCP, controle positivo (uretano 20 mM).

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos mostram que a CIS e a CARB aumentaram a frequência de danos genéticos em todas as concentrações utilizadas (0,006, 0,012, 0,025 e 0,05 mM), com exceção da CARB na concentração de 0,006 mM, apresentando uma evidente relação dose-efeito. Adicionalmente, foi possível observar que a CIS apresentou frequência de danos cerca de 10x maior que a CARB, além de ter aumentado a frequência de manchas gêmeas, indicando a ocorrência de recombinação somática. Ao contrário destes compostos, os resultados encontrados com a OXA mostram que este quimioterápico não induziu danos genéticos em concentrações que variaram de 0,006 a 0,5 mM. Desta forma, somados aos dados descritos na literatura, os resultados do presente trabalho indicam haver diferenças importantes no padrão de indução de lesões genéticas e também em relação aos mecanismos de reparação do DNA envolvidos na correção destes danos.

Agências Financiadoras: FAPERGS e CNPq