



## AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMUTAGÊNICA DO ARTEPELIN C

<sup>1,2</sup>Carmem R. F. Rodrigues, <sup>2,3</sup>Débora L. dos Santos, <sup>2,4</sup>Laís Damasceno; <sup>2</sup>Rafael R. Dihl, <sup>2</sup>Mauricio Lehmann\*

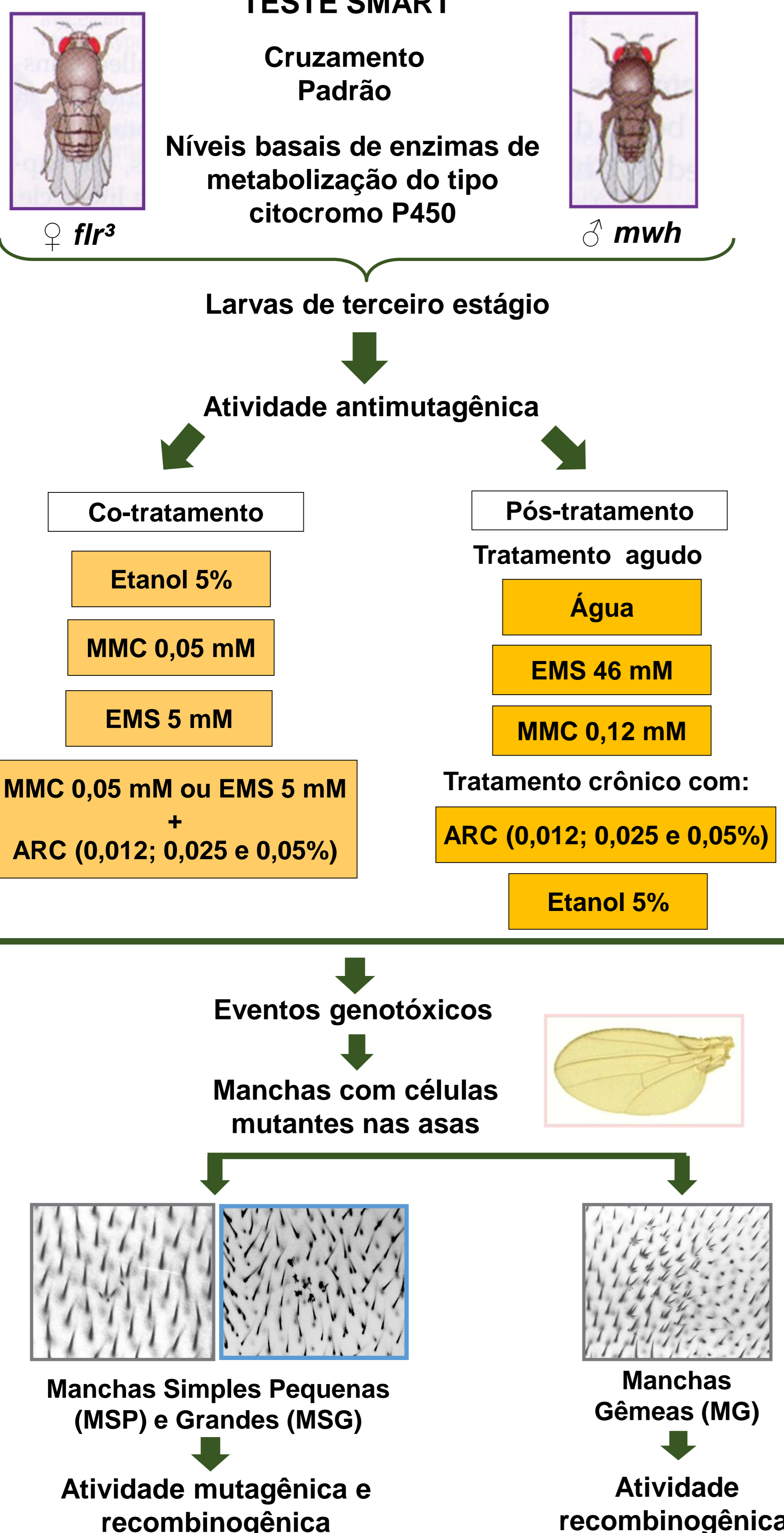
<sup>1</sup>Aluna de Doutorado, PPG em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde (PPGBioSaude), ULBRA Canoas, RS. <sup>2</sup>Laboratório de Toxicidade Genética (TOXIGEN), PPG em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde (PPGBioSaude). <sup>3</sup>Aluna do Curso de Biologia ULBRA Canoas-RS, Bolsista IC PROBIC/FAPERGS. <sup>4</sup>Aluna do Curso de Biomedicina, Bolsista IC PIBIT/CNPq-ULBRA. \*mauriciol@ulbra.br

### INTRODUÇÃO

O composto fenólico artepelin C (ARC) é um dos principais constituintes da própolis verde, encontrada na região sudeste e sul do Brasil, que recentemente vem sendo alvo de estudos em relação às suas atividades biológicas. Os resultados mostram que o ARC apresenta diversas atividades biológicas, como indução de apoptose, ação imuno modulatória, antioxidante, antibacteriana, antitumoral, anti-inflamatória e antiangiogênica, além de ter exercido atividade antimutagênica e antigenotóxica em alguns estudos *in vivo* e *in vitro* (Choi et al., 2011; Szlicza et al., 2012). Neste sentido, com o objetivo de ampliar as investigações sobre a atividade antimutagênica do ARC o presente estudo se propôs a avaliar a atividade antimutagênica deste composto em relação aos danos induzidos pela mitomicina C (MMC) e pelo etilmetanossulfonato (EMS), através do teste para detecção de mutação e recombinação somática em *Drosophila melanogaster*. Neste sentido foram utilizados os protocolos de co- e pós-tratamento.

### METODOLOGIA

#### TESTE SMART



### RESULTADOS

**Tabela 1.** Resultados obtidos no teste SMART com a progênie *mwh/flr3* do cruzamento padrão após exposição crônica de larvas de 3º estágio ao co-tratamento do ARC com EMS (5 mM) ou MMC (0,05 mM).

Tratamentos	N. de moscas (N)	Manchas por indivíduo (no. de manchas) diag. estatístico <sup>a</sup>				Total manchas <i>mwh</i> <sup>c</sup> (n)
		MSP (1-2 céls) <sup>b</sup> m = 2	MSG (>2 céls) <sup>b</sup> m = 5	MG m = 5	TM m = 2	
Controle negativo (salina 0,9%)	60	0,90(54)	0,05(03)	0,05(03)	1,00(60)	60
Etanol 5% + EMS 5 mM	60	50,23(1970) *	16,78(1007) *	5,62(337) *	72,63(4358) *	4251
ARC 0,012 % + EMS 5 mM	60	56,28(1992) -	18,72(1135) -	7,80(468) -	83,00(4980) -	4888
ARC 0,025% + EMS 5 mM	60	51,13(1993) -	14,97(898) f+	5,73(344) -	71,83(4310) -	4216
ARC 0,05 % + EMS 5 mM	60	56,63(2024) -	17,78(1067) -	6,82(409) -	81,23(4874) -	4774
Etanol 5% + MMC 0,05 mM	60	32,83(3014) *	32,90(1974) *	13,28(797) *	79,02(4741) *	4588
ARC 0,012 % + MMC 0,12 mM	60	33,20(3377) -	38,60(2316) +	12,15(729) -	83,95(5037) -	4885
ARC 0,025% + MMC 0,12 mM	60	33,22(3068) -	33,75(2025) -	13,77(826) -	80,73(4844) -	4694
ARC 0,05 % + MMC 0,12 mM	60	33,73(3398) -	34,52(2071) -	12,43(746) -	80,68(4841) -	4702

<sup>a</sup>Diagnóstico estatístico de acordo com Frei e Würzler (1988): \*, positivo quando comparado ao controle negativo; -, negativo; f+, fraco-positivo, quando comparado ao tratamento com salina + EMS,  $P \leq 0.05$ . <sup>b</sup>Incluindo manchas simples *flr3* raras. <sup>c</sup>Foram considerados apenas os clones *mwh* das manchas simples *mwh* e das manchas gêmeas.

**Tabela 2.** Resultados obtidos no teste SMART com a progênie *mwh/flr3* e *mwh/TM3* do cruzamento padrão após exposição aguda (3 h) de larvas de 3º estágio aos mutágenos EMS (46 mM) e MMC (0,12 mM), seguida do pós-tratamento com três concentrações de ARC ou etanol 5%.

Tratamentos e genótipos		N. de moscas (N)	(Manchas por indivíduo (no. de manchas) diag. Estatístico <sup>a</sup>				Total manchas <i>mwh</i> <sup>c</sup> (n)
EMS (mM)	ARC (%)		MSP (1-2 céls) <sup>b</sup> m = 2	MSG (>2 céls) <sup>b</sup> m = 5	MG m = 5	TM m = 2	
0	0	60	0,80(48)	0,08(05)	0,02(01)	0,88(53)	53
46	0	60	6,27(376) *	5,35(321) *	3,87(232) *	15,48(929) *	852
46	0,012	60	4,62(277) -	4,65(279) -	4,43(266) -	13,70(822) -	745
46	0,025	60	5,33(320) -	5,28(317) -	3,72(223) -	14,33(860) -	779
46	0,05	60	6,55(393) +	5,78(347) -	3,87(232) -	16,20(972) -	861
<b>MMC (mM)</b>							
<b><i>mwh/flr3</i></b>							
0	0	60	0,80(48)	0,08(05)	0,05(03)	0,93(56)	55
0,12	0	60	1,88(113) *	6,42(385) *	2,43(146) *	10,73(644) *	606
0,12	0,012	60	1,10(66) +	3,87(232) +	1,67(100) +	6,63(398) +	375
0,12	0,025	60	2,20(132) -	5,73(344) -	2,78(167) -	10,72(643) -	615
0,12	0,05	60	1,90(114) -	5,87(352) -	2,62(157) -	10,38(623) -	606
<b><i>mwh/TM3</i></b>							
0	0	60	0,87(52)	0,08(05)	<sup>d</sup>	0,95(57)	57
0,12	0	60	0,63(38) #	0,60(36) *		1,23(74) #	74
0,12	0,012	60	0,98(59) -	0,37(22) -		1,35(81) -	81

<sup>a</sup>Diagnóstico estatístico de acordo com Frei e Würzler (1988): \*, positivo; #, negativo,  $P \leq 0,05$  vs. controle negativo; teste U Wilcoxon, Mann e Whitney: +, positivo; -, negativo;  $P \leq 0,05$  vs. MMC e EMS sozinhos. <sup>b</sup>Incluindo manchas simples *flr3* raras. <sup>c</sup>Foram considerados apenas os clones *mwh* das manchas simples *mwh* e das manchas gêmeas. <sup>d</sup>Apenas manchas simples *mwh* podem ser observadas no genótipo *mwh/TM3*, visto que o cromossomo balaceador *TM3* não possuem o gene mutante *flr3*.

### Discussão

• O ARC não foi capaz de modular a atividade mutagênica do EMS nos protocolos de co- e pós-tratamento (Tabela 1 e 2).  
 • Por outro lado, apesar de não alterar a frequência de danos induzidos pela MMC no protocolo de co-tratamento (Tabela 1), o ARC reduziu a mutagenicidade deste composto quando administrado após a indução dos danos, apenas na concentração de 0,012% (Tabela 2). Além disso, comparando os dados dos genótipos *mwh/flr3* e *mwh/TM3*, observa-se que esta modulação está associada à redução de danos genéticos originados por eventos recombinacionais (Tabela 2).  
 • Desta forma, somados aos dados da literatura, os dados aqui descritos indicam que dependendo da concentração de ARC podem ser desencadeadas respostas variadas, associadas à proteção contra a indução de danos no DNA, à geração de lesões genéticas e também à ativação de mecanismos de reparação do DNA, que por sua vez ocorrem por mecanismos distintos. Estes diversos efeitos podem explicar a multiplicidade de respostas que o ARC vem apresentando na literatura científica (Hata et al., 2012; De Oliveira et al., 2013).

### Referências Bibliográficas

- CHAN GC, CHEUNG K, SZE DM. The Immunomodulatory and anticancer properties of propolis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 44:262-273, 2013.  
 DE OLIVEIRA PF, LIMA IMS, MONTEIRO NETO MAB, et al. Evaluation of Genotoxicity and antigenotoxicity of artepillin C in V79 cells by the comet and micronucleus assays. *Nutrition and Cancer*, 65:1098-1103, 2013.  
 FREI, H.; WÜRGLER, F. E. Statistical methods to decide whether mutagenicity test data from *Drosophila* assays indicate positive, negative or inconclusive result. *Mutation Research*, v. 203, n. 4, p. 297-308, 1988.  
 HATA T, TAZAWA S, OHTA S, et al. Artepillin C, a major ingredient of brazilian propolis, induces a pungent taste by activating TRPA1 channels. *PLoS One*, 7:e48072, 2012.