



INVESTIGAÇÃO DA ATIVIDADE MUTAGÊNICA DOS FÁRMACOS DERIVADOS DE PLATINA ATRAVÉS DO TESTE SMART EM *Drosophila melanogaster*

¹Rodrigo Antonio de Campos; ²Natacha Allgayer; ³Rafael Rodrigues Dihl e ^{3,4}Mauricio Lehmann

¹Bolsista IC PIBITI/CNPq, Aluno do Curso de Biomedicina, ULBRA Canoas/RS. ²Aluna de Doutorado, PPG em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde (PPGBIOSAÚDE).

³Laboratório de Toxicidade Genética (TOXIGEN), PPGBIOSAÚDE, ULBRA Canoas-RS; ⁴Orientador. E-mail: mauriciol@ulbra.br

Introdução

A maioria dos fármacos usados na quimioterapia antitumoral age de forma não específica, lesando tanto células malignas quanto normais, resultando em diferentes efeitos colaterais. Dentre essas drogas podemos destacar a cisplatina (CIS), a carboplatina (CARB) e a oxaliplatina (OXA), que são fármacos a base de platina adotados no tratamento de aproximadamente 50% dos pacientes tratados com medicamentos antitumorais. Com base nesses dados, o presente estudo tem como objetivo avaliar a atividade mutagênica destes quimioterápicos através do teste para detecção de mutação e recombinação em células somáticas (SMART) em *Drosophila melanogaster* (Fig. 1).

Metodologia

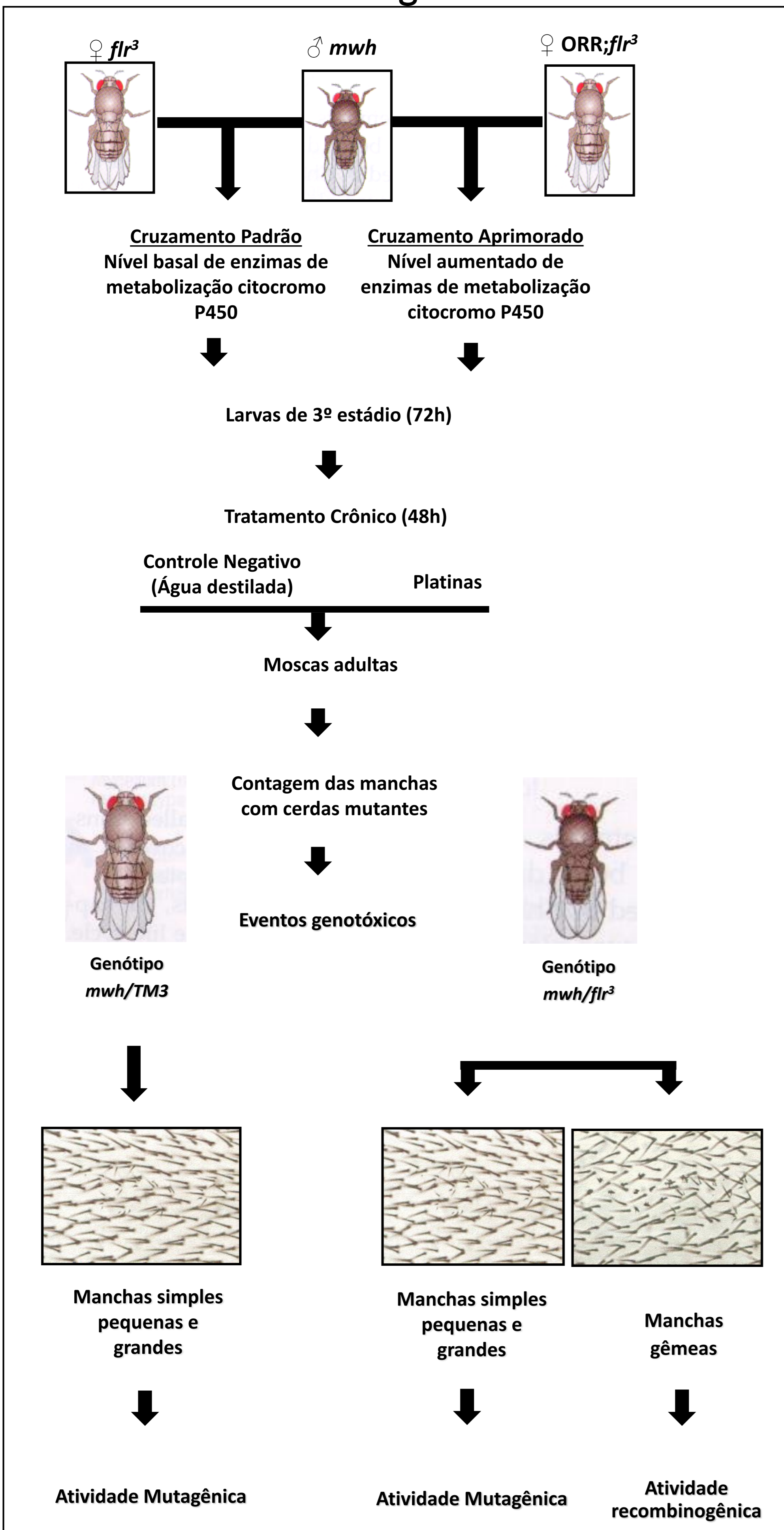


Fig. 1: Esquema do Teste SMART.

Discussão

Os resultados obtidos referentes à toxicidade-genética dos fármacos CIS e CARB, mostram que ambos foram capazes de induzir alta frequência de danos no DNA nos dois cruzamentos utilizados e apresentaram uma clara relação dose-efeito (Figs. 2A, 2B, 3A e 3B).

Quando comparamos os resultados do cruzamento padrão (Fig. 2) com os dados obtidos com o cruzamento aprimorado (Fig. 3), que apresenta níveis aumentados de enzimas de metabolismo CYP450, observa-se que a CIS e a CARB apresentam resultados similares, mostrando que não há interferência destas enzimas sobre a atividade genotóxica. Entretanto, para a OXA, enquanto os resultados obtidos com o cruzamento padrão indicaram ausência de toxicidade genética (Fig. 2C), no cruzamento aprimorado este fármaco mostrou-se genotóxico, apenas na concentração de 0,5 mM (Fig. 3C), o que pode indicar uma possível participação das enzimas CYP450 na metabolização deste fármaco.

Na progênie *mwh/flr3* podemos observar danos mutagênicos e recombinogênicos, diferentemente da progênie *mwh/TM3*, onde somente se expressam danos causados por atividade mutagênica. Ao compararmos os dados de ambas progênies podemos observar que os fármacos causam danos tanto por mutação quanto por recombinação, sendo mais destacada a atividade mutagênica na CARB (Figs. 4C e 4D), diferentemente da CIS, onde as taxas de mutação e recombinação foram semelhantes, porém variaram conforme a concentração (Figs. 4A e 4C). Na concentração de 0,5 mM de OXA os eventos genotóxicos foram causados exclusivamente por mutação (Fig. 3C).

Conclusão

Os resultados apresentados neste estudo demonstram que os fármacos CIS, CARB e OXA apresentam comportamentos distintos no que se refere à atividade mutagênica. Enquanto a CIS e CARB mostram-se potentes indutores de danos genéticos tanto no cruzamento padrão quanto no aprimorado, a OXA, não foi capaz de induzir lesões no material genético, porém mostrou-se genotóxica apenas no cruzamento aprimorado na concentração de 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, nos mecanismos de reparação do DNA envolvidos na correção destes danos e nos aspectos relacionados à interação com as enzimas CYP450.

Contato: campos.rodri@hotmail.com

Resultados

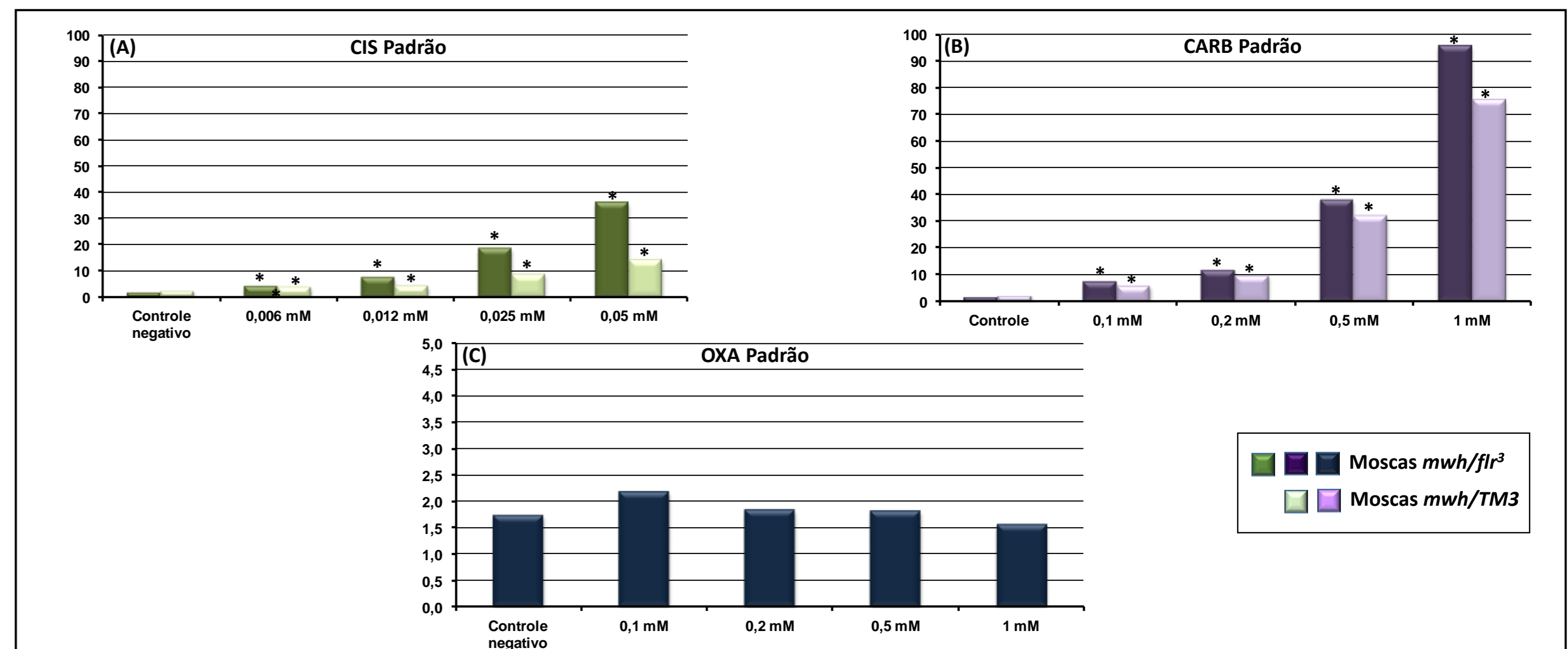


Fig. 2: Frequência do total de manchas mutantes induzidas pela (A) cisplatina, (B) carboplatina e (C) oxaliplatina nas progênies *mwh/flr3* (barras verdes, roxas e azul escuras) e *mwh/TM3* (barras verdes e roxas claras) do cruzamento padrão após exposição crônica de larvas de 3º estágio. *Aumento estatisticamente significativo quando comparado ao controle negativo, $p \leq 0,05$, teste binomial condicional teste U de Mann, Whitney e Wilcoxon.

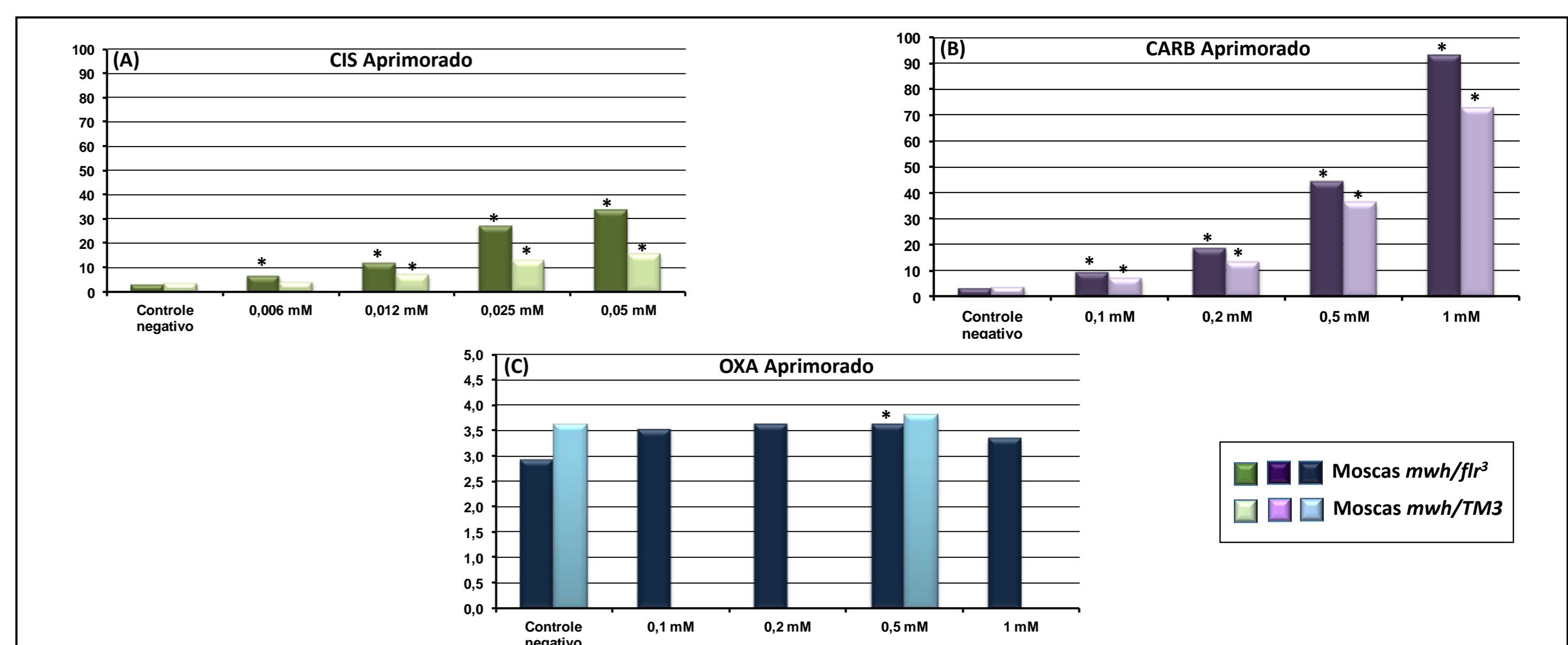


Fig. 3: Frequência do total de manchas mutantes induzidas pela (A) cisplatina, (B) carboplatina e (C) oxaliplatina nas progênies *mwh/flr3* (barras verdes, roxas e azul escuras) e *mwh/TM3* (barras verdes, roxas e azuis claras) do cruzamento aprimorado após exposição crônica de larvas de 3º estágio. *Aumento estatisticamente significativo quando comparado ao controle negativo, $p \leq 0,05$, teste binomial condicional e teste U de Mann, Whitney e Wilcoxon.

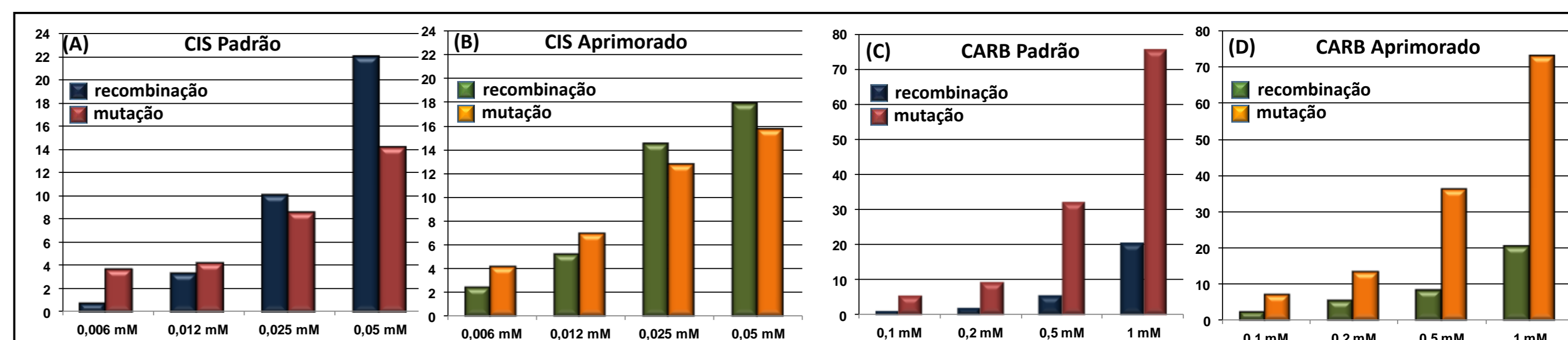


Fig. 4: Frequência de manchas mutantes induzidas pela cisplatina (A e B) e carboplatina (C e D) geradas por danos genéticos de origem recombinacional e mutacional nos cruzamentos padrão (A e C) e aprimorado (B e D) do teste SMART.