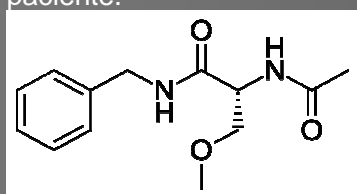


# AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES GENOTÓXICAS E MUTAGÊNICAS DA LACOSAMIDA EM CAMUNDONGOS

João Denis Medeiros de Oliveira<sup>1</sup>  
Jayne Torres de Sousa<sup>1</sup>  
Leticia Lazzarotto<sup>2</sup>  
Patrícia Pererira<sup>2</sup>  
Jaqueline Nascimento Picada<sup>1</sup>  
Universidade Luterana do Brasil<sup>1</sup>  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul<sup>2</sup>

## INTRODUÇÃO

A lacosamida é um medicamento antiepiléptico, aprovado como terapia adjuvante no tratamento de crises focais com ou sem generalização secundária em adultos. Seu mecanismo de ação não está claramente entendido, porém é focado no aumento da inativação lenta de canais de sódio dependentes de voltagem, um mecanismo facilitado pela proteína mediadora da resposta de colapsina-2. Apresenta um perfil farmacocinético favorável, como rápida absorção oral e biodisponibilidade em torno de 100%, além de um baixo potencial de interações medicamentosas, melhorando a adesão do paciente.



Legenda: Imagem da fórmula estrutural da Lacosamida

## OBJETIVOS

Avaliar danos ao DNA utilizando o teste cometa e micronúcleos em camundongos submetidos ao modelo de kindling por PTZ (pentilenotetrazol) tratados e não tratados com lacosamida.

## MATERIAL E MÉTODOS

Os animais foram divididos em 06 grupos. Cada tratamento consistiu em uma administração em dias alternativos por um período de 11 dias, totalizando seis tratamentos.



### Administração de PTZ em dias alternados



Doses de LCM adm 1h antes PTZ

DZP e salina adm 30 min antes PTZ

Comportamento após cada administração de PTZ (30 min)

Escala de Racine adaptada

Escala para avaliação do comportamento de Kindling (adaptado de Da Silva et al., 1998)

- 0 = ausência de comportamento convulsivo;
- 1 = empurrões (*jerks*);
- 2 = convulsões clônicas das patas dianteiras durante menos de 3 seg;
- 3 = convulsões clônicas das patas dianteiras durante mais de 3 seg;
- 4 = convulsões generalizadas com episódios de extensão tônica e SE completo;
- 5 = morte.

Animais foram eutanasiados

Hipocampo

Coleta de sangue e medula óssea

DCF, SOD, CAT, complexos mitocondriais, cometa alcalino

Cometa alcalino e micronúcleos

## Resultados

|                   | Índice de Dano | Frequência de dano |
|-------------------|----------------|--------------------|
| Sangue periférico |                |                    |
| Sal+Sal           | 23.3±6.7       | 23.3±6.7           |
| PTZ+Sal           | 25.8±6.3       | 25.8±6.3           |
| PTZ+Lac 20 mg/kg  | 28.0±6.8       | 28.0±6.8           |
| PTZ+Lac 30 mg/kg  | 31.8±7.4       | 31.8±7.4           |
| PTZ+Lac 40 mg/kg  | 25.5±7.5       | 25.0±7.9           |
| PTZ+DZP 1 mg/kg   | 30.0±7.5       | 30.0±7.5           |
| Hipocampo         |                |                    |
| Sal+Sal           | 60.3±10.4      | 57.3±6.8           |
| PTZ+Sal           | 186.4±55.2***  | 82.4±13.1*         |
| PTZ+Lac 20 mg/kg  | 115.8±25.9 #   | 78.6±15.8          |
| PTZ+Lac 30 mg/kg  | 83.0±34.2 ##   | 67.3±22.4          |
| PTZ+Lac 40 mg/kg  | 141.4±25.0*    | 90.4±7.1*          |
| PTZ+DZP 1 mg/kg   | 107.0±42.5 #   | 74.8±14.6          |

Tabela 1 Efeito da Lacosamida nos danos ao DNA induzidos por pentilenotetrazol, (PTZ) no modelo de *kindling* em camundongos.

| Grupo              | MNPCE <sup>a</sup> em 2,000 PCE Média ± SD | Razão PCE/NCE <sup>b</sup> Média ± SD |
|--------------------|--|---------------------------------------|
| PTZ + Sal          | 4.7±2.3                                    | 1.4±0.8                               |
| PTZ + Lac 20 mg/kg | 3.3±1.2                                    | 1.2±0.4                               |
| PTZ + Lac 30 mg/kg | 4.2±1.5                                    | 1.0±0.1                               |
| PTZ + Lac 40 mg/kg | 3.8±2.2                                    | 1.2±0.5                               |
| PTZ + DZP          | 3.2±1.2                                    | 1.1±0.3                               |
| Sal + Sal          | 5.0±2.6                                    | 1.1±0.2                               |

Tabela 2. Teste de micronúcleo na medula óssea de camundongos PTZ não-tratados ou tratados com lacosamida

## Conclusão

Nas condições do estudo, a lacosamida mostrou efeito protetor contra danos ao DNA causado pelo PTZ no modelo de *kindling*. Este efeito ocorreu somente no hipocampo. Não houve alterações na frequência de micronúcleos entre os diferentes grupos estudados, indicando que os tratamentos não induziram mutações cromossômicas.

## Referências bibliográficas

- da Costa E Silva L.D., Pereira P., Regner G.G., Boaretto F.B.M., Hoffmann C., Pflüger P., da Silva L.L., Steffens L.R., Morás A.M., Moura D.J., Picada J.N., 2018. DNA damage and oxidative stress induced by seizures are decreased by anticonvulsant and neuroprotective effects of lobeline, a candidate to treat alcoholism. *Metab Brain Dis* 33(1):53-61.
- Mavournin, K.H., Blakey, D.H., Cimino, M.C., Salamone, M.F., Heddele, J.A., 1990. The *in vivo* micronucleus assay in mammalian bone marrow and peripheral blood. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat Res* 239:29-80.
- Tice, R.R., Agurell, E., Anderson, D., Burlinson, B., Hartmann, A., Kobayashi, H., Miyamae, Y., Rojas, E., Ryu, J.C., Sasaki, Y.F., 2000. Single cell gel/comet assay: guidelines for *in vitro* and *in vivo* genetic toxicology testing. *Environ Mol Mutagen* 35:206-221.
- Strzelczyk A., Zöllner J.P., Willems L.M., Jost J., Paule E., Schubert-Bast S., Rosenow F., Bauer S., 2017. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. *Epilepsia* 58(6):933-950.