



AValiação DA ATIVIDADE MUTAGÊNICA E ANTIMUTAGÊNICA DOS COMPOSTOS FENÓLICOS MIRICETINA, MIRICITRINA, RUTINA E ÁCIDO ROSMARÍNICO

Juliana B. Laranjeira^{1,2}; Luciano A.A. Barros¹; Mariana A. Flores¹; Rafael R. Dhl¹ e Mauricio Lehmann^{1,3}

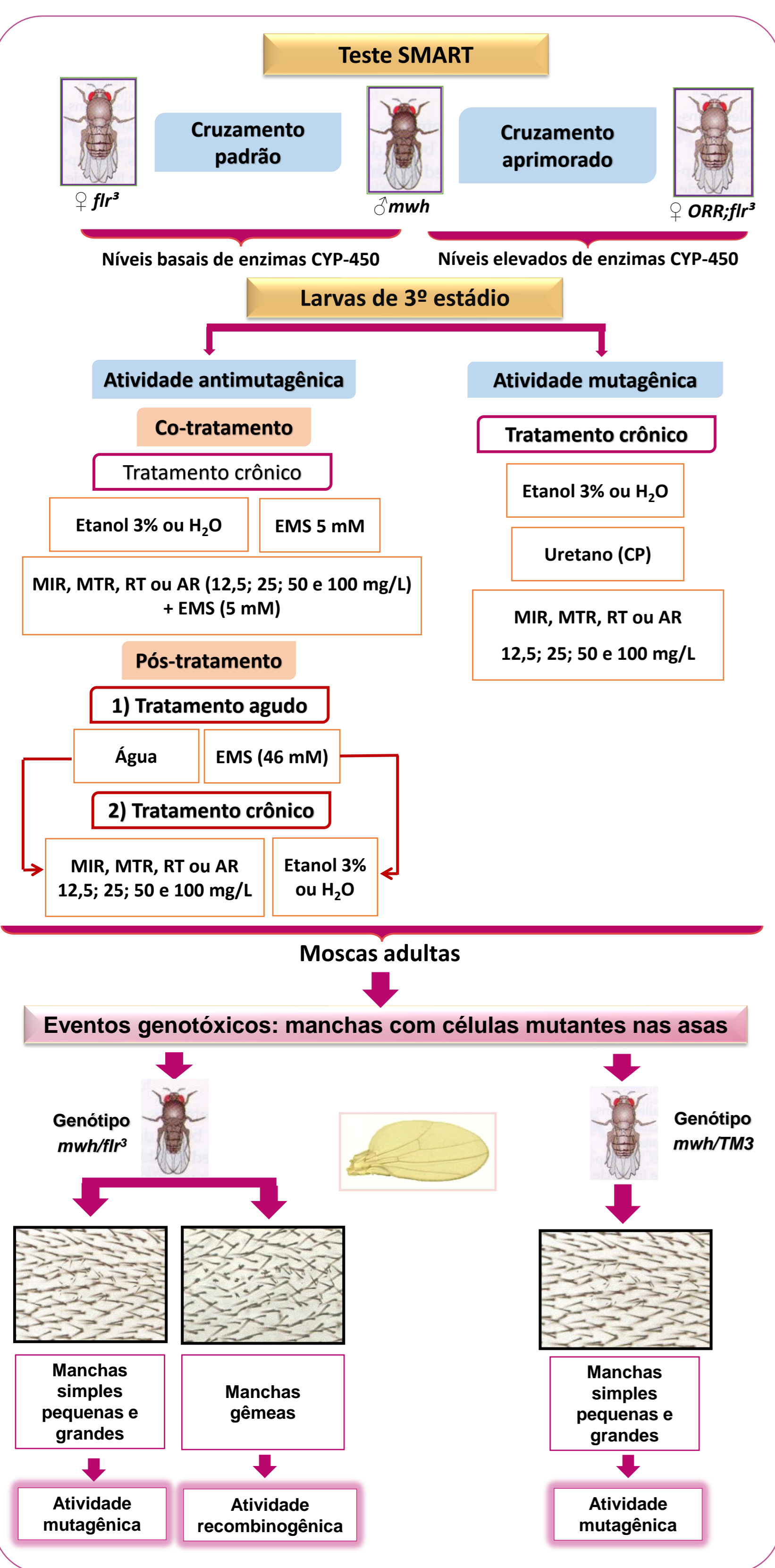
¹Laboratório de Toxicidade Genética (TOXIGEN), PPG em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde (PPGBioSaúde), ULBRA Canoas; ²Bolsista de IC PIBIC/CNPq-ULBRA, aluna do Curso de Biologia, ULBRA Canoas; ³Orientador IC. E-mail: mauriciol@ulbra.br

INTRODUÇÃO

Entre os vários fitoquímicos presentes em produtos naturais, os compostos fenólicos têm recebido uma maior atenção devido às suas inúmeras funções biológicas. Evidências baseadas em estudos epidemiológicos e nutricionais demonstraram que os compostos fenólicos desempenham um papel importante na prevenção e tratamento de várias doenças. Entretanto, na literatura científica são descritos resultados controversos, seja em relação ao efeito antimutagênico ou mutagênico destes compostos naturais encontrados em uma grande variedade de alimentos consumidos pela população humana (Panche et al., 2016; Wu et al., 2017).

O presente estudo teve como objetivo avaliar a atividade mutagênica dos compostos fenólicos miricetina (MIR), miricitrina (MTR), rutina (RT) e ácido rosmarínico (AR) e estudar o potencial antimutagênico destes compostos sobre os danos genéticos induzidos pelo etil-metanossulfonato (EMS), através do teste para detecção de mutação e recombinação somática (SMART) em *Drosophila melanogaster*.

METODOLOGIA



RESULTADOS

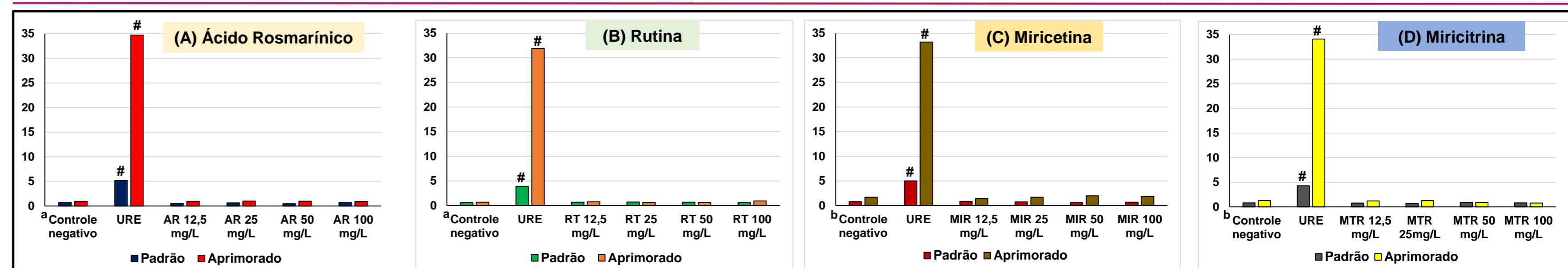


Figura 1 – Avaliação do potencial mutagênico. Frequência total de manchas obtidas no teste SMART com a progênie *mwh/flr³* do cruzamento padrão (CP) e cruzamento aprimorado (CA) após exposição crônica de larvas de 3º estágio ao tratamento com (A) ácido rosmarínico (AR), (B) rutina (RT), (C) miricetina (MIR) e (D) miricitrina (MTR). ^aControle negativo: água destilada. ^bControle negativo: etanol 3%. Controle positivo: uretano (URE) 20 mM. *Significativo quando comparado ao controle negativo, teste binomial condicional de Kastembaum e Bowman, $p \leq 0,05$.

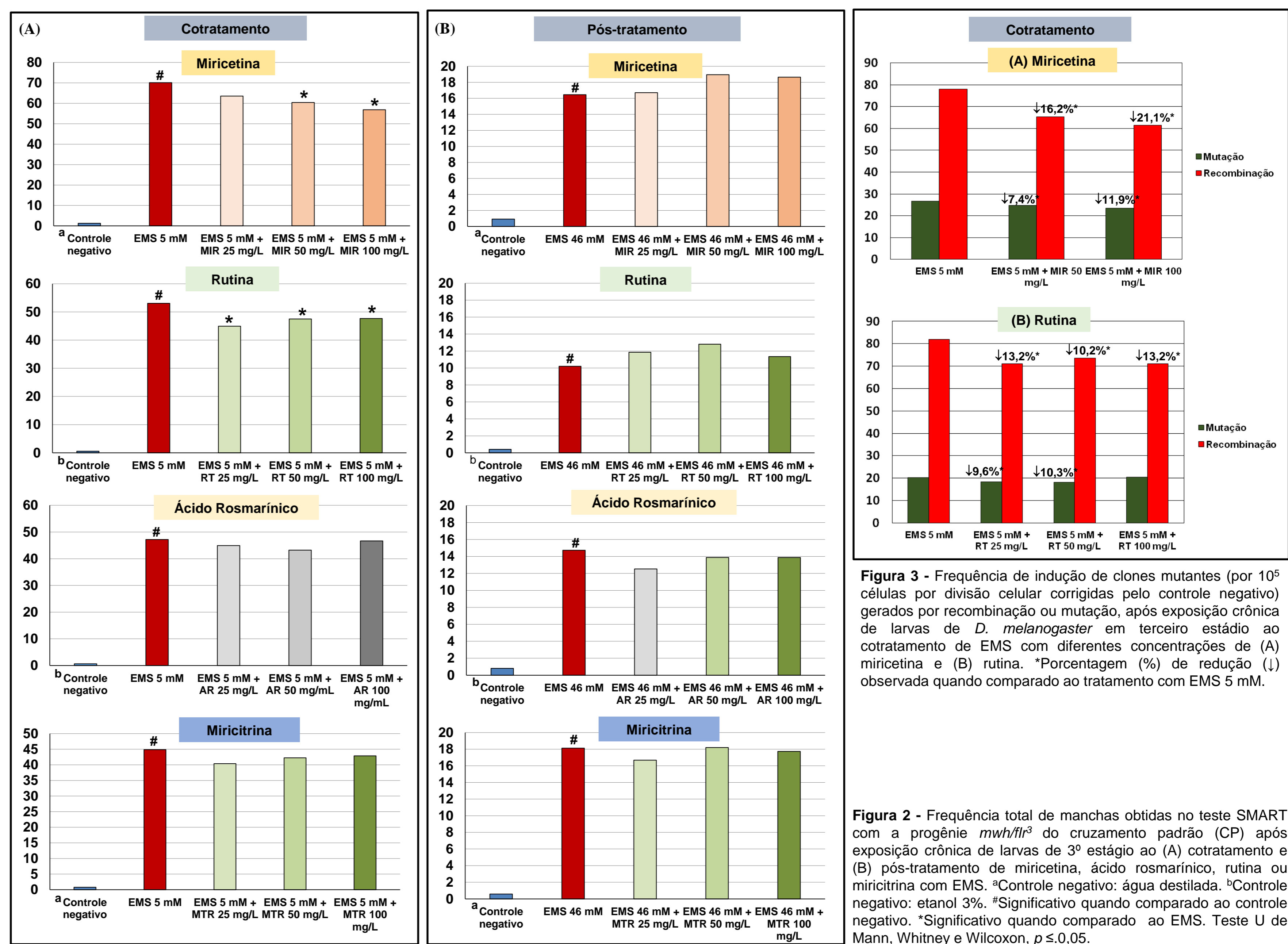


Figura 3 - Frequência de indução de clones mutantes (por 10^5 células por divisão celular corrigidas pelo controle negativo) gerados por recombinação ou mutação, após exposição crônica de larvas de *D. melanogaster* em terceiro estágio ao cotratamento de EMS com diferentes concentrações de (A) miricetina e (B) rutina. *Porcentagem (%) de redução (l) observada quando comparado ao tratamento com EMS 5 mM.

Figura 2 - Frequência total de manchas obtidas no teste SMART com a progênie *mwh/flr³* do cruzamento padrão (CP) após exposição crônica de larvas de 3º estágio ao (A) cotratamento e (B) pós-tratamento de miricetina, ácido rosmarínico, rutina ou miricitrina com EMS. ^aControle negativo: água destilada. ^bControle negativo: etanol 3%. *Significativo quando comparado ao controle negativo. *Significativo quando comparado ao EMS. Teste U de Mann, Whitney e Wilcoxon, $p \leq 0,05$.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

- Os resultados mostram que os quatro compostos fenólicos, nas concentrações de 12,5; 25; 50 e 100 mg/L, não exerceram atividade mutagênica em ambos os cruzamentos (Figura 1). Estes dados estão de acordo com informações prévias obtidas na literatura, que apresentam estes compostos como destituídos de atividade mutagênica em baixas concentrações.
- Em relação à atividade antimutagênica, no protocolo de cotratamento (Figura 2A), observa-se que a MIR (50 e 100 mg/L) e a RT (25, 50 e 100 mg/L) reduziram a frequência de danos genéticos induzidos pelo EMS, enquanto a MTR e o AR não apresentaram efeito modulador.
- No protocolo de pós-tratamento (Figura 2B), nenhum dos compostos foi capaz de alterar significativamente a frequência de danos induzidos pelo EMS, evidenciando possível ausência de efeitos moduladores sobre os mecanismos de reparo envolvidos nas lesões de DNA.
- Embora a redução na atividade mutagênica do EMS observada no cotratamento com MIR e RT tenha ocorrido preferencialmente sobre os danos de origem recombinacional, as lesões mutacionais também se apresentaram em menor frequência para ambos os compostos (Figura 3).
- O efeito protetor observado para a MIR e a RT no protocolo de cotratamento indica que estes compostos apresentam ação protetora mais ampla, do que apenas a atividade antioxidante, já descrita na literatura, visto que o EMS não é capaz de induzir danos oxidativos no DNA. A ação mutagênica do EMS ocorre por ataque direto ao DNA com adição de radicais metil ou etil em regiões como O⁶-guaninas. (Furtado et al., 2015; Bonechi et al., 2018).
- MIR e RT parecem competir com sítios nucleofílicos celulares (proteínas, RNA e DNA) protegendo-os do ataque pelo agente alquilante, conforme já descrito na literatura (Mladenović et al., 2013).
- A ausência de efeito antimutagênico de MTR e AR, neste experimento, podem estar associadas a diferenças estruturais da molécula, que não possibilitam um efeito protetor direto por acoplamento molecular, neutralização química/enzimática direta, ou a uma menor biodisponibilidade intestinal nas larvas de *D. melanogaster*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bonechi C, Donati A, Tamasi G, Leone G, Consumi M, Rossi C, Magnani A (2018) Protective effect of quercetin and rutin encapsulated liposomes on induced oxidative stress. *Biophys Chem* 233: 55–63.
- Furtado RA, Oliveira BR, Silva LR (2015) Chemopreventive effects of rosmarinic acid on rat colon carcinogenesis. *Eur J Cancer Prev* 24(2): 106-12.
- Mladenović M, Matic S, Stanić S, Solujić S, Mihailović V, Stanković N, Katanić J. Combining molecular docking and 3-D pharmacophore generation to enclose the in vivo antigenotoxic activity of naturally occurring aromatic compounds: myricetin, quercetin, rutin, and rosmarinic acid. *Biochem Pharmacol*. 2013; 86(9): 1376-96.
- Panche A, Diwan A, Chandra S (2016) Flavonoids: An overview. *J Nutr Sci* 5: 41-6.
- Wu J, Lai C, Tsai M, Ho C, Wang Y and Pan M (2017) Chemopreventive effect of natural dietary compounds on xenobiotic-induced toxicity. *J Drug Drug Anal* 25: 176-86.