

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL GENOTÓXICO DE HIPOGLICEMIANTES ATRAVÉS DO TESTE SMART EM *Drosophila melanogaster*

Eduarda Soares Feijó^{1,2}; Vitória Luise Dourado Magalhães¹; Mariana do Amaral Flores¹; Rafael Rodrigues Dihl¹ 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, aluna do Curso de Medicina Veterinária, ULBRA Canoas; ³Orientador. E-mail: mauriciol@ulbra.br

INTRODUÇÃO

O risco e a prevalência do Diabetes mellitus aumentaram dramaticamente na última década, sendo considerada uma das principais doenças crônicas não transmissíveis. Pode ser controlada por meio de estratégias não farmacológicas e farmacológicas, e os antidiabéticos orais são os mais utilizados entre os pacientes diagnosticados em todo o mundo (Yu et al., 2020, Youssef et al., 2023). Assim, considerando a necessidade de aprofundar os estudos sobre a atividade mutagênica dos antidiabéticos orais, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a toxicidade genética de quatro fármacos hipolipemiantes contendo os compostos: pioglitazona, linagliptina, empagliflozina e uma combinação de linagliptina e empagliflozina através do Teste para detecção de Mutação e Recombinação Somática (SMART) em *Drosophila melanogaster*.

METODOLOGIA

RESULTADOS

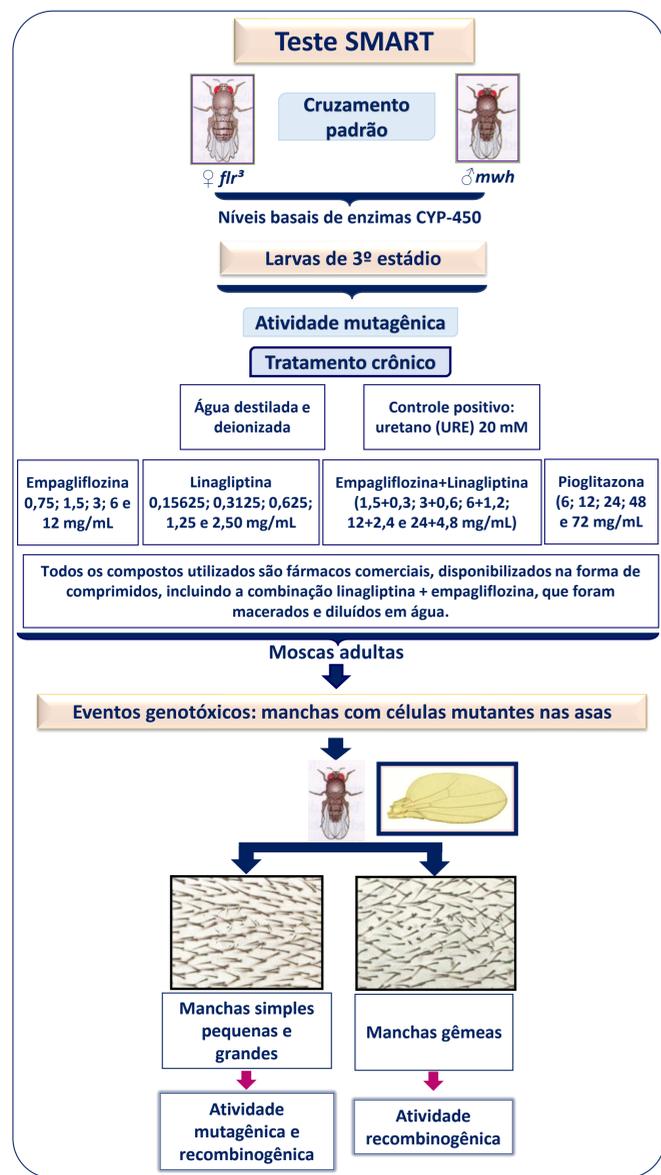


Tabela 1 - Resultados obtidos no teste SMART com a progênie *mwh/flr³* do cruzamento padrão após exposição crônica de larvas de 3º estágio à linagliptina, empagliflozina e a combinação de linagliptina e empagliflozina e seus respectivos controles negativo e positivo.

Tratamentos ^a	Nº de moscas (N)	Manchas por indivíduo (nº de manchas) diagnóstico estatístico ^b			
		Manchas simples pequenas (1-2 céls) ^c m = 2	Manchas simples grandes (>2 céls) ^c m = 5	Manchas gêmeas m = 5	Total de manchas m = 2
CN	60	0,52(31)	0,10(06)	0,07(04)	0,68(41)
CP	20	4,15(83) +	0,60(12) +	0,15(03) i	4,90(98) +
Empagliflozina (mg/mL)					
0,75	60	0,57(34) -	0,10(06) -	0,02(01) -	0,68(41) -
1,5	60	0,60(36) -	0,05(03) -	0,02(01) -	0,67(40) -
3,0	60	0,58(35) -	0,05(03) -	0,02(01) -	0,65(39) -
6,0	60	0,68(41) i	0,08(05) -	0,03(02) -	0,80(48) -
12,0	60	0,53(32) -	0,12(07) i	0,03(02) -	0,68(41) -
Linagliptina (mg/mL)					
0,15625	60	0,60(36) -	0,03(02) i	0,05(03) -	0,68(41) -
0,3125	60	0,53(32) -	0,13(08) -	0,02(01) -	0,68(41) -
0,625	60	0,77(46) i	0,03(02) -	0,05(03) -	0,85(51) -
1,25	60	0,73(44) i	0,08(05) -	0,02(01) -	0,83(50) -
2,50	60	0,75(45) i	0,05(03) -	0,02(01) -	0,82(49) -
Empagliflozina+Linagliptina (mg/mL)					
1,5+0,3	60	0,70(42) i	0,08(05) -	0,00(00) -	0,78(47) -
3,0+0,6	60	0,62(37) -	0,12(07) i	0,03(02) -	0,77(46) -
6,0+1,2	60	0,50(30) -	0,07(04) -	0,00(00) -	0,57(34) -
12,0+2,4	60	0,60(36) -	0,03(02) -	0,03(02) -	0,67(40) -
24,0+4,8	51	0,75(38) i	0,06(03) -	0,04(02) -	0,84(43) -

^aCN (controle negativo): água destilada e deionizada; CP (controle positivo): uretano (URE) 20 mM. ^bDiagnóstico estatístico: -, negativo; +, positivo; i, inconclusivo, quando comparado ao CN através do teste binomial condicional; m, fator de multiplicação para a avaliação de resultados significativamente negativos. Níveis de significância $\alpha=\beta=0,05$. ^cInclui manchas simples *flr³* raras.

Tabela 2 - Resultados obtidos no teste SMART com a progênie *mwh/flr³* do cruzamento padrão após exposição crônica de larvas de 3º estágio à pioglitazona, e seus respectivos controles negativo e positivo.

Tratamentos ^a	Nº de moscas (N)	Manchas por indivíduo (nº de manchas) diagnóstico estatístico ^b			
		Manchas simples pequenas (1-2 céls) ^c m = 2	Manchas simples grandes (>2 céls) ^c m = 5	Manchas gêmeas m = 5	Total de manchas m = 2
CN	60	0,52(31)	0,10(06)	0,07(04)	0,68(41)
CP	20	5,25(105) +	0,55(11) +	0,10(02) i	5,90(118) +
Pioglitazona (mg/mL)					
6,0	60	0,53(32) -	0,03(02) -	0,03(02) i	0,60(36) -
12,0	60	0,65(39) -	0,07(04) i	0,07(04) i	0,78(47) -
24,0	60	0,78(47) +	0,03(02) -	0,00(00) -	0,82(49) -
48,0	60	0,85(51) +	0,02(01) -	0,02(01) -	0,88(53) -
72,0	43	1,21(52) +	0,09(04) i	0,00(00) -	1,30(56) +

^aCN (controle negativo): água destilada e deionizada; CP (controle positivo): uretano (URE) 20 mM. ^bDiagnóstico estatístico: -, negativo; +, positivo; i, inconclusivo, quando comparado ao CN através do teste binomial condicional; m, fator de multiplicação para a avaliação de resultados significativamente negativos. Níveis de significância $\alpha=\beta=0,05$. ^cInclui manchas simples *flr³* raras.

CONCLUSÃO

- Os resultados sobre a toxicidade genética dos antidiabéticos orais descritos nas Tabelas 1 e 2 mostram que a linagliptina, a empagliflozina e a combinação de linagliptina e empagliflozina não exerceram atividade mutagênica em todas as concentrações avaliadas. Entretanto, a pioglitazona apresentou atividade mutagênica apenas na concentração de 72 mg/mL.
- Os dados do presente estudo estão de acordo com os dados já descritos na literatura científica (Bedir et al., 2008; Rabbani et al., 2008; Oz Gul et al., 2013; Bogdanffy et al., 2014; Çadirci et al., 2019; Heleno Ferreira et al., 2019) e o conjunto destas informações reforçam a necessidade de ampliação dos estudos sobre a atividade genotóxica dos antidiabéticos orais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bedir A, Aliyazicioglu Y, Birsen B, et al. Assessment of genotoxicity in rats treated with the antidiabetic agent, pioglitazone. *Environ Mol Mutagen*. 2008;49:185–91.
- Bogdanffy MS, Stachlewitz RF, Van Tongeren S, et al. Nonclinical safety of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin. *Int J Toxicol*. 2014;33:436–49.
- Çadirci K, Türkez H, Özdemir. The in vitro cytotoxicity, genotoxicity and oxidative damage potential of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, on cultured human mononuclear blood cells. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 2019;15:9–15.
- Heleno Ferreira RB, Duarte JA, Ferreira FD, et al. Biological safety studies and simultaneous determination of linagliptin and synthetic impurities by LC-PDA. *J Anal Methods Chem*. 2019;2019.
- Oz Gul O, Cinkilic N, Gul CB, et al. Comparative genotoxic and cytotoxic effects of the oral antidiabetic drugs sitagliptin, rosiglitazone, and pioglitazone in patients with type-2 diabetes: A cross-sectional, observational pilot study. *Mutat Res/Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2013;757:31–5.
- Rabbani SI, Devi K, Khanam S. Effect of thiazolidinediones on the erythropoietic and germinal cells in the male Wistar rats. *Clin Med Oncol*. 2008;2:423–9.
- Youssef ME, Yahya G, Popoviciu MS, et al. Unlocking the full potential of SGLT2 inhibitors: expanding applications beyond glycemic control. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6039.
- Yu DN, Qiu L, Ning SY, et al. Evaluation of efficacy and safety of DPP-4 inhibitors for Chinese elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:4–11.

ENTIDADES FINANCIADORAS: CAPES e CNPq