



Avaliação *in vivo* do potencial mutagênico de quimioterápicos derivados da platina através do teste SMART em *Drosophila melanogaster*

^{1,2}Vicente R. da Silva, ²Rafael R. Dihl e ²Mauricio Lehmann.

¹Bolsista de IC PROBIC/FAPERGS, aluno do Curso de Biomedicina, ULBRA Canoas/RS,; ²Laboratório de Toxicidade Genética (TOXIGEN), PPG em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde (PPGBIOSAÚDE), ULBRA Canoas-RS. mauriciol@ulbra.br

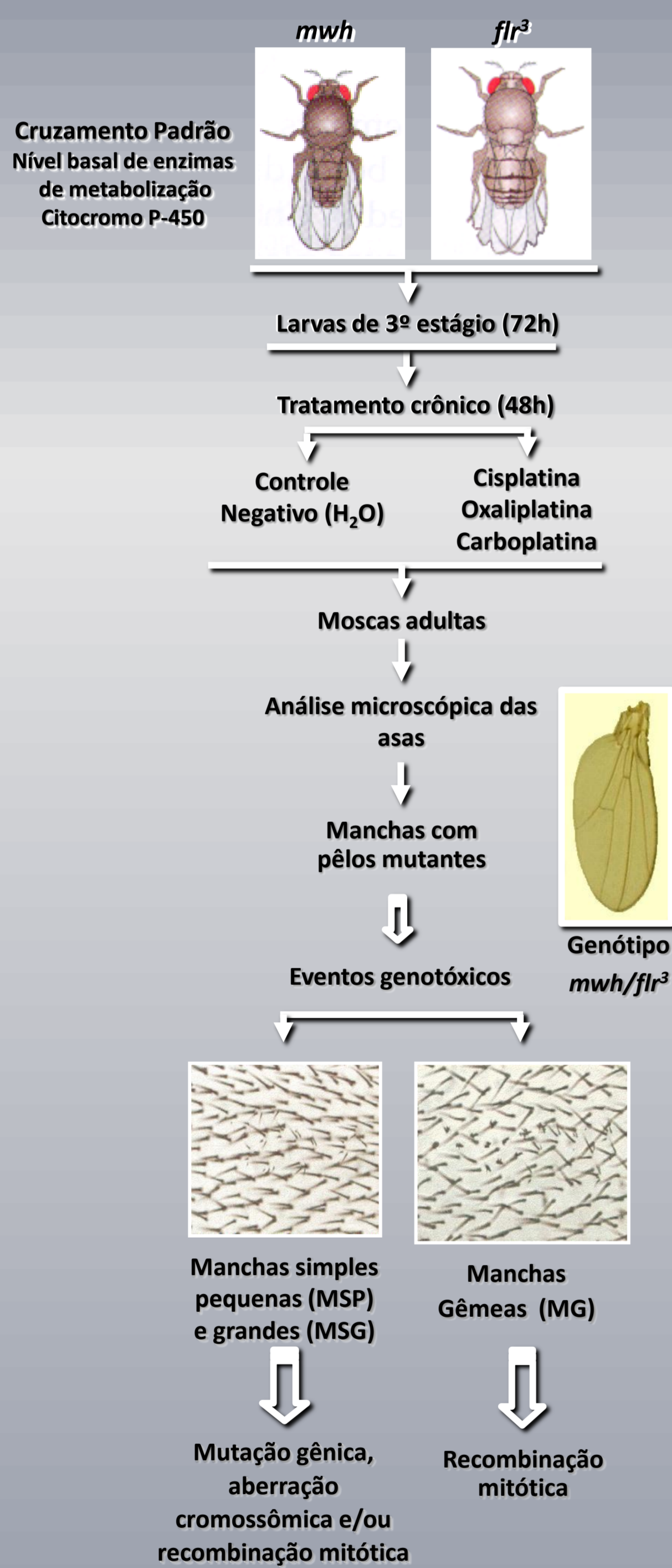
Introdução

Os fármacos oriundos da platina são indutores de adutos de platina no DNA, inibindo replicação e transcrição, e por consequência induzindo à apoptose. A cisplatina, o mais conhecido e utilizado derivado da platina, vem sendo usado há mais de 50 anos e afeta diversos tipos de tumores, mas possui efeitos colaterais como alta toxicidade e gerar uma posterior resistência em vários tipos de câncer. Devido a isso novos derivados da platina foram produzidos e avaliados clinicamente, porém apenas a carboplatina e a oxaliplatina foram aprovados para uso no Brasil. Então por falta de informações na literatura sobre esses novos derivados, o presente estudo os testou em conjunto da cisplatina para avaliar e comparar seus efeitos genotóxicos no teste SMART.

Objetivos

Avaliar a atividade tóxico-genética dos quimioterápicos carboplatina, cisplatina e oxaliplatina no 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 a quatro concentrações de cisplatina e oxaliplatina, além do controles negativo e positivo.

Genótipos e Conc. (mM)	N. de Indiv. (N)	Manchas por indivíduo (no. de manchas) diag. estatístico ^a			
		MSP (1-2 céls) ^b m = 2	MSG (>2 céls) ^b m = 5	MG m = 5	Total de manchas m = 2
Cisplatina					
CN	10	0,80 (08)	0,10 (01)	0,00(00)	0,90 (09)
CP	10	8,20 (82) +	1,10 (11) +	0,20 (02) +	9,50 (95) +
0,006	10	4,00 (40) +	0,80 (08) +	0,50(05) +	5,30 (53) +
0,012	10	7,20 (72) +	2,30 (23) +	0,80(08) +	10,30(103) +
0,025	10	13,30 (133) +	4,90 (49) +	1,90(19) +	20,10(201) +
0,05	10	26,10 (261) +	14,90 (149) +	5,40(54) +	46,40(464) +
Oxaliplatina					
0,006	10	1,30(13) -	0,00(00) -	0,20(02) -	1,50(15) -
0,012	10	1,20(12) -	0,10(01) -	0,00(00) -	1,30(13) -
0,025	10	1,10(11) -	0,10(01) -	0,10(01) -	1,30(13) -
0,05	10	1,60(16) -	0,00(00) -	0,00(00) -	1,60(16) -

^aDiagnóstico estatístico de acordo com Frei e Würzler (1988): +, positivo; -, negativo quando comparado ao controle negativo, $P \leq 0.05$. ^bIncluindo manchas simples *flr³* raras. ^cCN, controle negativo (água destilada). ^dCP, controle positivo (uretano 20 mM).

Discussão

- Os dados parciais obtidos até então avaliam apenas a atividade da cisplatina e da oxaliplatina.
- Os resultados mostram que a cisplatina apresentou mutagenicidade em todas as concentrações testadas (0,006mM; 0,012mM; 0,025mM; e 0,05mM) com relação dose-efeito, enquanto que a oxaliplatina não aumentou a frequência de danos genéticos quando comparada com o controle negativo (Tabela 1).
- A oxaliplatina também apresentou menos toxicidade às larvas de *Drosophila melanogaster* comparada à cisplatina (dados não mostrados).
- Essas informações podem ser explicadas considerando que a oxaliplatina possui um menor poder de indução de adutos e ligações cruzadas no DNA, e considerando também que os danos induzidos pela oxaliplatina são mais facilmente reparados em relação à cisplatina.

Bibliografia

- CHANEY, S.G., CAMPBELL, S.L., BASSETT, E., WU, Y. Recognition and processing of cisplatin- and oxaliplatin-DNA adducts. *Critical Reviews in Oncology*, v. 53, p. 3-11, 2005.
- CID, M.G., MUDRY, M., LARRIPA, I. Chromosome-Damage Induced by Carboplatin (CBDCA). *Toxicology Letters*, v. 76, p. 97-103, 1995.
- DANESI, C.C., BELLAGAMBA, B.C., DIHL, R.R., DE ANDRADE, H.H.R., CUNHA, K.S., SPANO, M.A., REGULY, M.L., LEHMANN, M. Mutagenic evaluation of combined paclitaxel and cisplatin treatment in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. *Mutation Research*, v. 696, p. 139-143, 2010.