

# ANÁLISE DA ATIVIDADE MUTAGÊNICA DA CISPLATINA, CARBOPLATINA E OXALIPLATINA ATRAVÉS DO TESTE SMART EM *Drosophila melanogaster*

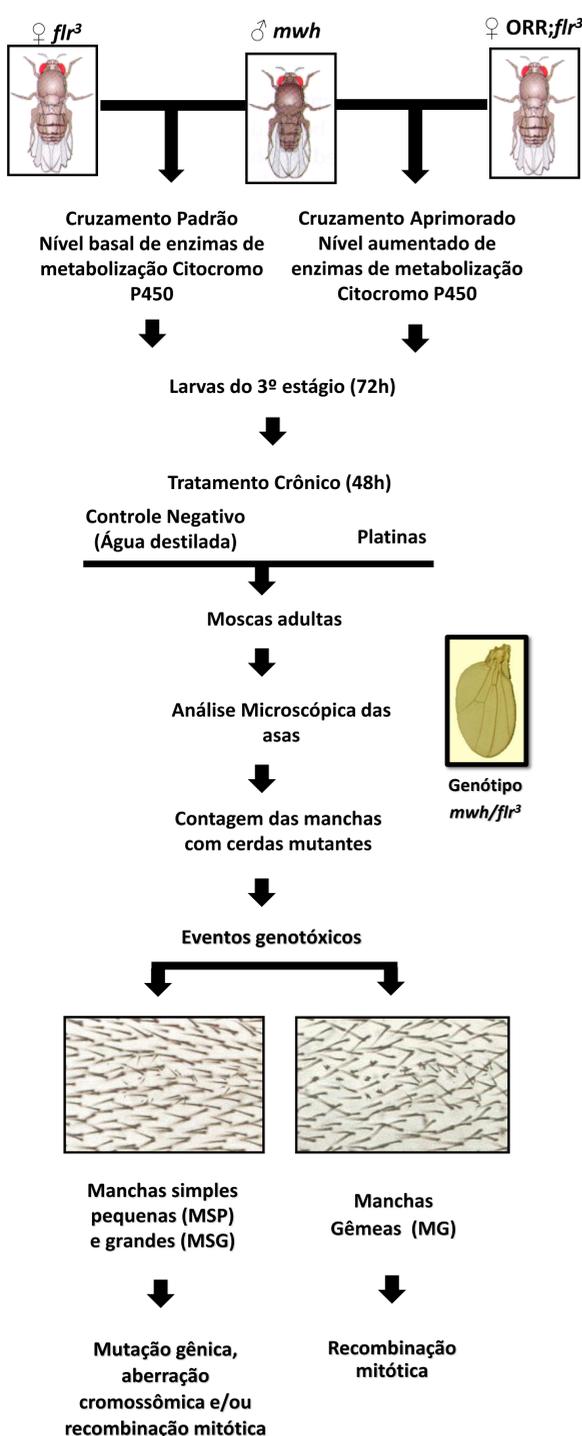
<sup>1,3</sup>Rodrigo Antonio de Campos; <sup>2</sup>Lucía Paola Facciola Gonzalez <sup>3</sup>Natacha Allgayer; <sup>4</sup>Rafael Rodrigues Dihl e <sup>4</sup>Mauricio Lehmann

<sup>1</sup>Bolsista IC PIBITI/CNPQ, Aluno do Curso de Biomedicina, ULBRA Canoas/RS, <sup>2</sup>Bolsista IC PIBIC/CNPQ, Aluna do Curso de Biologia, ULBRA Canoas/RS; <sup>3</sup>Aluna de Doutorado, PPG em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde (PPGBIOSAÚDE), <sup>4</sup>Orientadores, Laboratório de Toxicidade Genética (TOXIGEN), PPGBIOSAÚDE, ULBRA Canoas-RS.

## Introdução

Cisplatina (CIS), carboplatina (CARB) e oxaliplatina (OXA) são agentes alquilantes amplamente utilizados em terapias antineoplásicas, sendo escolha no tratamento de aproximadamente 50% dos pacientes com câncer (Theiner et al., 2015). O seu objetivo principal é a destruição das células neoplásicas, preservando as normais. Entretanto, como a maioria dos agentes quimioterápicos, elas atuam de forma não-específica, lesando tanto células malignas quanto normais (Harper et al., 2010; INCA, 2014). 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) de *Drosophila melanogaster*.

## Metodologia



## Resultados

Tabela 1. Resultados obtidos no teste SMART com a progênie *mwh/f1r3* do cruzamento padrão após exposição crônica de larvas de 3º estágio a cisplatina, carboplatina e oxaliplatina.

Genótipos e Conc.	N. de Indiv. (N)	Manchas por indivíduo (no. de manchas) diag. estatístico <sup>a</sup>				Total manchas <i>mwh</i> <sup>c</sup> (n)
		MSP (1-2 céls) <sup>b</sup> m = 2	MSG (>2 céls) <sup>b</sup> m = 5	MG m = 5	TM m = 2	
<i>mwh/f1r3</i>						
CN	60	1,48 (89)	0,23 (14)	0,07 (04)	1,78 (107)	107
CP (uretano 20 mM)	60	9,17 (550) +	1,53 (92) +	0,28 (17) +	10,98 (659) +	652
CIS 0.006 mM	50	3,00 (150) +	1,04 (52) +	0,36 (18) +	4,40 (220) +	217
CIS 0.012 mM	50	4,96 (248) +	1,82 (91) +	0,62 (31) +	7,40 (370) +	363
CIS 0.025 mM	50	12,66 (633) +	4,36 (218) +	1,56 (78) +	18,58 (929) +	607
CIS 0.05 mM	50	20,16 (1008) +	11,50 (575) +	4,40 (220) +	36,06 (1803) +	1315
CARB 0.1 mM	50	6,80 (340) +	0,48 (24) +	0,12 (06) i	7,40 (370) +	370
CARB 0.2 mM	50	11,00 (550) +	0,94 (47) +	0,10 (05) i	12,04 (602) +	602
CARB 0.5 mM	50	35,72 (1786) +	2,10 (105) +	0,26 (13) +	38,08 (1904) +	1904
CARB 1 mM	50	86,98 (4349) +	8,56 (428) +	0,32 (16) +	95,86 (4793) +	4793
OXA 0.1 mM	50	2,04 (102) f+	0,12 (06) -	0,00 (00) -	2,16 (108) -	108
OXA 0.2 mM	50	1,60 (80) -	0,20 (10) -	0,02 (01) i	1,82 (91) -	91
OXA 0.5 mM	50	1,42 (71) -	0,30 (15) i	0,08 (04) i	1,80 (90) -	90
OXA 1 mM	50	1,40 (70) -	0,08 (04) -	0,06 (03) i	1,54 (77) -	77

<sup>a</sup>Diagnóstico estatístico de acordo com Frei e Würigler (1988), teste binominal condicional: -, negativo; i, inconclusivo; f+ fraco-positivo; +, positivo, quando comparado ao controle negativo. <sup>b</sup>Incluindo manchas simples *f1r3* raras. <sup>c</sup>Foram considerados apenas os clones *mwh* das manchas simples *mwh* e das manchas gêmeas.

Tabela 2. Resultados obtidos no teste SMART com a progênie *mwh/f1r3* do cruzamento aprimorado após exposição crônica de larvas de 3º estágio à cisplatina, carboplatina e oxaliplatina.

Genótipos e Conc.	N. de Indiv. (N)	Manchas por indivíduo (no. de manchas) diag. Estatístico <sup>a</sup>				Total manchas <i>mwh</i> <sup>c</sup> (n)
		MSP (1-2 céls) <sup>b</sup> m = 2	MSG (>2 céls) <sup>b</sup> m = 5	MG m = 5	TM m = 2	
<i>mwh/f1r3</i>						
CN	50	2,22 (111)	0,28 (14)	0,10 (05)	2,60 (130)	129
CP (uretano 20 mM)	40	31,38 (1255) +	9,90 (396) +	1,98 (79) +	43,25 (1730) +	1719
CIS 0.006 mM	50	5,22 (261) +	1,08 (54) +	0,20 (10) i	6,50 (325) +	325
CIS 0.012 mM	50	9,28 (464) +	2,16 (108) +	0,54 (27) +	11,98 (599) +	599
CIS 0.025 mM	50	12,46 (623) +	3,50 (175) +	0,68 (34) +	16,64 (832) +	831
CIS 0.05 mM	48	13,77 (661) +	6,35 (305) +	1,94 (93) +	22,06 (1059) +	1059
CARB 0.1 mM	37	9,49 (351) +	0,84 (31) +	0,11 (04) i	10,43 (386) +	386
CARB 0.2 mM	40	17,30 (692) +	0,85 (34) +	0,13 (05) i	18,28 (731) +	731
CARB 0.5 mM	40	41,53 (1661) +	2,88 (115) +	0,08 (03) i	44,48 (1779) +	1779
CARB 1 mM	40	84,20 (3368) +	7,65 (306) +	0,20 (08) i	92,05 (3682) +	3682
OXA 0.1 mM	40	3,05 (122) f+	0,48 (19) i	0,03 (01) -	3,55 (142) f+	142
OXA 0.2 mM	40	3,35 (134) f+	0,58 (23) +	0,03 (01) -	3,95 (158) f+	158
OXA 0.5 mM	40	3,78 (151) +	0,40 (16) i	0,00 (00) -	4,18 (167) f+	167
OXA 1 mM	40	3,15 (126) f+	0,28 (11) i	0,03 (01) -	3,45 (138) f+	138

<sup>a</sup>Diagnóstico estatístico de acordo com Frei e Würigler (1988), teste binominal condicional: -, negativo; i, inconclusivo; f+ fraco-positivo; +, positivo, quando comparado ao controle negativo. <sup>b</sup>Incluindo manchas simples *f1r3* raras. <sup>c</sup>Foram considerados apenas os clones *mwh* das manchas simples *mwh* e das manchas gêmeas.

## Conclusão

Os resultados obtidos até o momento mostram que a CIS e a CARB foram capazes de induzir danos ao material genético em todas as concentrações testadas em ambos os cruzamentos mostrando que não há interferência das CYP450 sobre a sua atividade genotóxica. Esses fármacos também apresentam uma evidente relação dose-efeito. Por outro lado, resultados preliminares mostram que a OXA não gerou aumento significativo de danos ao DNA no cruzamento padrão, porém aumentou a frequência de manchas mutantes no cruzamento aprimorado. Desta forma, pode-se caracterizar este fármaco como um agente mutagênico de ação indireta, cujos metabólitos apresentam a capacidade de lesar a molécula de DNA.

## Referências bibliográficas

HARPER, B. W., et al.. Advances in platinum chemotherapeutics. *Chemistry - A European Journal*, v. 16, p. 7064-7077, 2010.

INCA, Instituto Nacional de Câncer. *Estimativas da incidência e mortalidade por câncer*, 2016. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/index.asp?ID=1> Acesso em: 14/12/2016.

THEINER, S., et al. Comparative in vitro and in vivo pharmacological investigation of platinum(IV) complexes as novel anticancer drug candidates for oral application. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, v. 20, p. 89-99, 2015.