

## Estudo do potencial mutagênico e recombinogênico de quimioterápicos à base de platina em células somáticas de *Drosophila melanogaster*

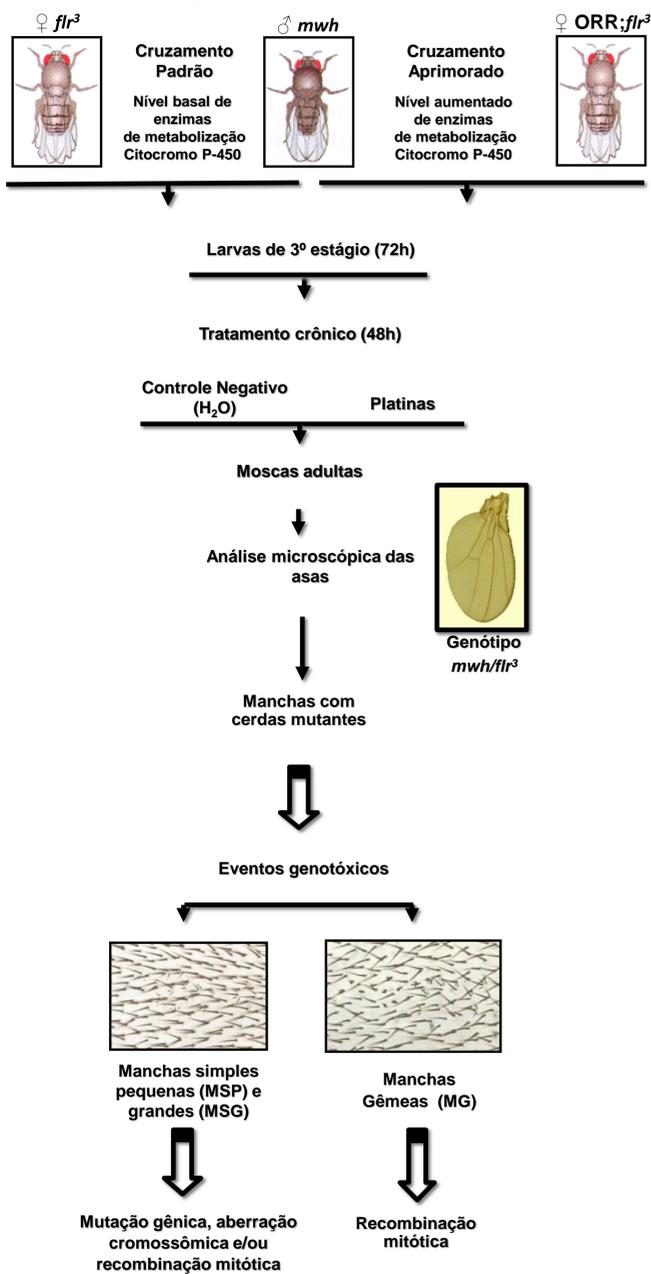
<sup>1,3</sup>Lucía Paola Facciola González; <sup>2,3</sup>Natacha Allgayer; <sup>3</sup>Rafael Rodrigues Dihl e <sup>3</sup>Maurício Lehmann

<sup>1</sup>Bolsista IC PROBIT/FAPERGS, aluna do Curso de Biologia, ULBRA Canoas/RS, <sup>2</sup>Aluna de Doutorado, PPG em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde (PPGBIOSAÚDE), <sup>3</sup>Laboratório de Toxicidade Genética (TOXIGEN), PPGBIOSAÚDE, ULBRA Canoas-RS. mauriciol@ulbra.br

### Introdução

A maioria dos compostos utilizados na quimioterapia oncológica tem como mecanismo de ação a interação com o DNA, um passo necessário para a sua atividade antitumoral (Schmitt et al., 2013), e ao mesmo tempo que representam um risco para os pacientes devido ao seu potencial mutagênico (Wu et al., 2011). Os agentes alquilantes a base de platina, como a cisplatina (CIS), carboplatina (CARB) e oxaliplatina (OXA), fazem parte de desse grupo de fármacos e são a escolha no tratamento de aproximadamente 50% dos pacientes com câncer (Theiner et al., 2015). 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/fmr3* do cruzamento padrão após exposição crônica de larvas de 3º estágio a cisplatina, carboplatina e oxaliplatina.

Tratamentos	N. de Indiv. (N)	Manchas por indivíduo (no. de manchas) diag. estatístico <sup>a</sup>			
		MSP (1-2 céls) <sup>b</sup> m = 2	MSG (>2 céls) <sup>b</sup> m = 5	MG m = 5	Total de manchas m = 2
Controle Negativo <sup>c</sup>	60	1,53 (92)	0,25 (15)	0,07 (04)	1,85 (111)
Controle Positivo <sup>d</sup>	60	9,17 (550) +	1,53 (92) +	0,28 (17) +	10,98 (659) +
CIS 0,006 mM	50	3,00 (150) +	1,04 (52) +	0,36 (18) +	4,40 (220) +
CIS 0,012 mM	50	4,96 (248) +	1,82 (91) +	0,62 (31) +	7,40 (370) +
CIS 0,025 mM	30	14,47 (434) +	4,53 (136) +	1,43 (43) +	20,43 (613) +
CIS 0,05 mM	30	26,20 (786) +	13,13 (394) +	5,17 (155) +	44,50 (1335) +
CARB 0,006 mM	30	1,77 (53) +	0,13 (04) -	0,00 (00) i	1,90 (57) -
CARB 0,012 mM	30	1,90 (57) +	0,27 (08) i	0,03 (01) i	2,20 (66) +
CARB 0,025 mM	30	1,93 (58) +	0,27 (08) i	0,07 (02) i	2,27 (68) +
CARB 0,05 mM	30	3,77 (113) +	0,20 (06) i	0,03 (01) i	4,00 (120) +
OXA 0,006 mM	30	0,97 (29) -	0,00 (00) -	0,07 (02) i	1,03 (31) -
OXA 0,012 mM	30	1,00 (30) -	0,07 (02) -	0,03 (01) i	1,10 (33) -
OXA 0,025 mM	30	1,43 (43) -	0,20 (06) -	0,07 (02) i	1,70 (51) -
OXA 0,05 mM	50	1,88 (94) -	0,06 (03) -	0,02 (01) i	1,96 (98) -
OXA 0,1 mM	40	1,73 (69) -	0,13 (05) -	0,00 (00) -	1,85 (74) -
OXA 0,2 mM	50	1,60 (80) -	0,20 (10) -	0,02 (01) i	1,82 (91) -
OXA 0,5 mM	50	1,42 (71) -	0,30 (15) i	0,08 (04) i	1,80 (90) -
OXA 1,0 mM	50	1,40 (70) -	0,08 (04) -	0,06 (03) i	1,54 (77) -

<sup>a</sup>Diagnóstico estatístico de acordo com Frei e Würigler (1988): +, positivo; i, inconclusivo; -, negativo; m, fator de multiplicação para a avaliação de resultados significativamente negativos. Níveis de significância  $\alpha = \beta = 0,05$ . <sup>b</sup>Incluindo manchas simples *fmr3* raras. <sup>c</sup>Controle negativo: água destilada. <sup>d</sup>Controle positivo: uretano 20 mM.

Tabela 2. Resultados obtidos no teste SMART com a progênie *mwh/fmr3* do cruzamento aprimorado após exposição crônica de larvas de 3º estágio à cisplatina.

Tratamentos	N. de Indiv. (N)	Manchas por indivíduo (no. de manchas) diag. estatístico <sup>a</sup>			
		MSP (1-2 céls) <sup>b</sup> m = 2	MSG (>2 céls) <sup>b</sup> m = 5	MG m = 5	TM m = 2
Controle Negativo <sup>c</sup>	30	1,63 (49)	0,17 (05)	0,07 (02)	1,87 (56)
Controle Positivo <sup>d</sup>	30	25,63 (769) +	4,37 (131) +	1,60 (48) +	31,60 (948) +
CIS 0,006 mM	30	4,97 (149) +	0,83 (25) +	0,27 (08) i	6,07 (182) +
CIS 0,012 mM	30	8,60 (258) +	2,00 (60) +	0,50 (15) +	11,10 (333) +
CIS 0,025 mM	30	9,93 (298) +	2,27 (68) +	0,60 (18) +	12,80 (384) +
CIS 0,05 mM	30	24,37 (731) +	5,10 (153) +	0,77 (23) +	30,23 (907) +

<sup>a</sup>Diagnóstico estatístico de acordo com Frei e Würigler (1988): +, positivo; m, fator de multiplicação para a avaliação de resultados significativamente negativos. Níveis de significância  $\alpha = \beta = 0,05$ . <sup>b</sup>Incluindo manchas simples *fmr3* raras. <sup>c</sup>Controle negativo: água destilada. <sup>d</sup>Controle positivo: uretano 20 mM.

### Referências Bibliográficas

- Schmitt SM, Frezza M, Dou QP. New applications of old metal-binding drugs in the treatment of human cancer. NIH Public Front Biosci. 2013;4: 375-91.  
Theiner S, Varbanov HP, Galanski M, Egger AE, Berger W, Heffeter P, Keppler BK. Comparative in vitro and in vivo pharmacological investigation of platinum(IV) complexes as novel anticancer drug candidates for oral application. J Biol Inorg Chem. 2015;20(1): 89-99.  
Wu B, Davey GE, Nazarov AA, Dyson PJ, Davey CA. Specific DNA structural attributes modulate platinum anticancer drug site selection and cross-link generation. Nucleic Acids Res. 2011;39: 8200-12.

### Conclusões parciais

A CIS e a CARB aumentaram a frequência de danos genéticos em todas as concentrações utilizadas (0,006; 0,012; 0,025 e 0,05 mM), com exceção da CARB na concentração de 0,006 mM, apresentando uma evidente relação dose-efeito no cruzamento padrão (Tabela 1). Sendo que a CIS, mostrou uma frequência de danos maior que a CARB, além de ter aumentado a frequência de manchas gêmeas, indicando a ocorrência de recombinação somática. Ao contrário destes compostos, os resultados encontrados com a OXA mostram que este quimioterápico não induziu danos genéticos em oito diferentes concentrações testadas (Tabela 1). Até o presente momento, os dados referentes ao cruzamento aprimorado se restringem à CIS, que também apresentou atividade mutagênica e recombinogênica, mostrando que o aumento de enzimas de metabolização não influenciou sua atividade genotóxica (Tabela 2). Desta forma, somados aos estudos descritos na literatura, os resultados do presente trabalho indicam haver diferenças importantes no padrão de indução de lesões genéticas e também em relação aos mecanismos de reparação do DNA envolvidos na correção destes danos.