

## Estudo da Atividade Mutagênica de Quimioterápicos à Base de Platina

<sup>1,2</sup>Vicente R. da Silva, <sup>2</sup>Natacha Allgayer, <sup>2</sup>Rafael R. Dihl e <sup>2</sup>Mauricio Lehmann

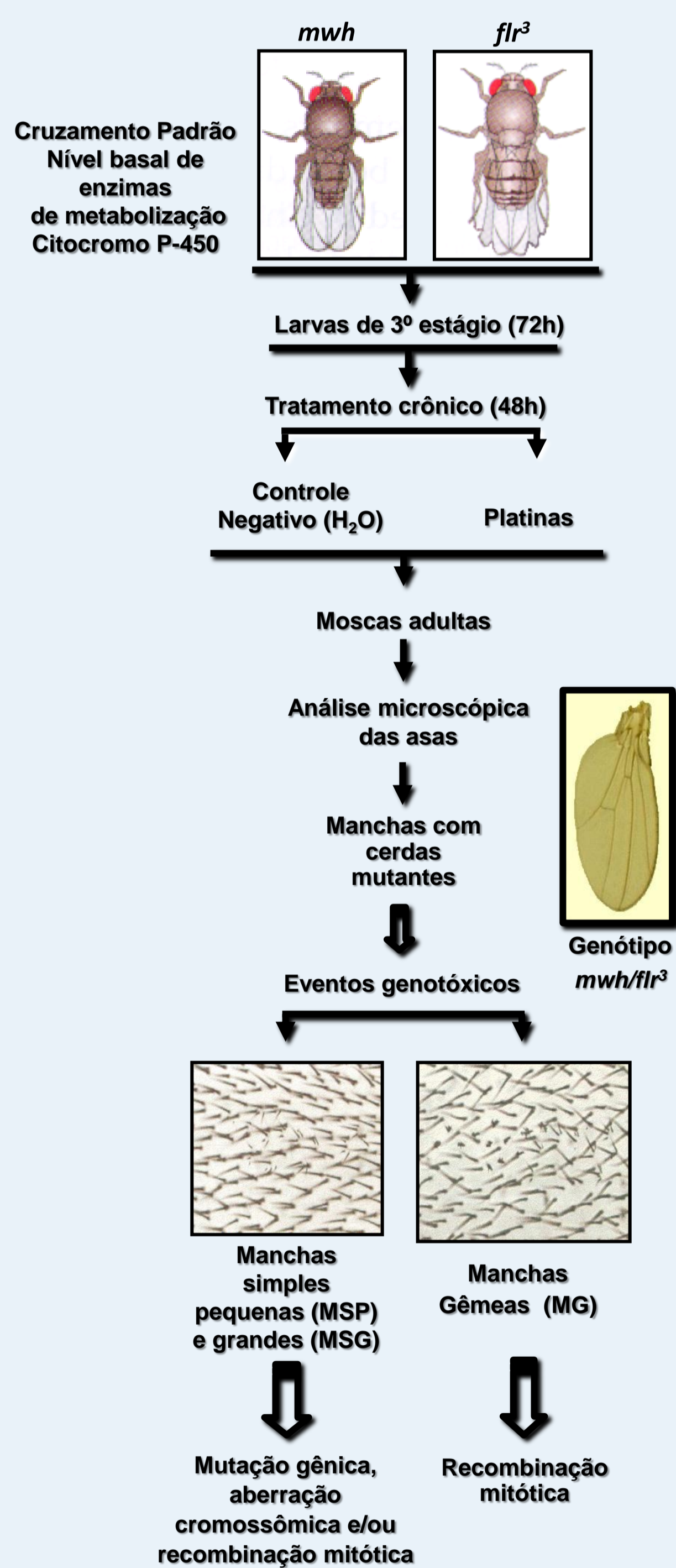
<sup>1</sup>Bolsista de IC PROBIC/FAPERGS, aluno do Curso de Biomedicina, ULBRA Canoas/RS; <sup>2</sup>Laboratório de Toxicidade Genética (TOXIGEN), PPG em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde (PPGBIOSAÚDE), ULBRA Canoas-RS. mauriciol@ulbra.br

### INTRODUÇÃO

Os quimioterápicos a base de platina são amplamente utilizados no tratamento de vários tipos de câncer. A ligação destes compostos ao DNA é considerada o passo crítico para a sua atividade antitumoral, mas também é indicativo de um risco para os pacientes devido ao seu potencial mutagênico. Atualmente, apenas três fármacos a base de platina estão liberados pela Anvisa para uso clínico no Brasil: cisplatina (CIS), carboplatina (CARB) e oxaliplatina (OXA).

O presente estudo avaliou a atividade mutagênica destes fármacos 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/flr3* do cruzamento padrão após exposição crônica de larvas de 3º estágio a cisplatina, carboplatina e oxaliplatina, além do controles negativo e positivo.

Genótipos e Conc. (mM)	N. de Indiv. (N)	Manchas por indivíduo (no. de manchas) diag. estatístico <sup>a</sup>			Total de manchas
		MSP (1-2 céls) <sup>b</sup> m = 2	MSG (>2 céls) <sup>b</sup> m = 5	MG m = 5	
CN <sup>a</sup>	30	1,07 (32)	0,27 (08)	0,07(02)	1,40 (42)
CP <sup>b</sup>	20	6,10 (122) +	0,75 (15) +	0,30 (06) +	7,15 (143) +
<b>Cisplatina</b>					
0,006	30	3,40 (102) +	1,03 (31) +	0,47(14) +	4,90 (147) +
0,012	30	5,53 (166) +	1,93 (58) +	0,77(23) +	8,23(247) +
0,025	30	14,47 (434) +	4,53 (136) +	1,43(43) +	20,43(613) +
0,05	30	26,20 (786) +	13,13 (394) +	5,17(155)+	44,50(1335) +
<b>Carboplatina</b>					
0,006	30	1,77(53) +	0,13 (04) -	0,00 (00)-	1,90 (57) -
0,012	30	1,96(57) +	0,27 (06) -	0,03 (01)-	2,20 (66) +
0,025	30	1,93(58) +	0,27 (08) -	0,07 (02)-	2,27 (68) +
0,05	30	3,77(113) +	0,20 (06) -	0,03 (01)-	4,00 (120) +
<b>Oxaliplatina</b>					
0,006	30	0,97(29) -	0,00(00) -	0,07(02) i	1,03(31) -
0,012	30	1,00(30) -	0,07(02) -	0,03(01) -	1,10(33) -
0,025	30	1,43(43) i	0,20(06) -	0,07(02) -	1,70(51) -
0,05	30	1,17(35) -	0,03(01) -	0,00(00) -	1,20(36) -
0,1	30	1,40(42) -	0,10(03) -	0,00(00) -	1,50(45) -
0,2	30	1,33(40) -	0,10(03) -	0,03(01) -	1,47(44) -
0,5	30	0,93(28) -	0,30(09) -	0,03(01) -	1,27(38) -

<sup>a</sup>Diagnóstico estatístico de acordo com Frei e Würigler (1988): +, positivo; -, negativo; i, inconclusivo quando comparado ao CN,  $P \leq 0.05$ . <sup>b</sup>CN, controle negativo (água destilada). <sup>c</sup>CP, controle positivo (uretano 20 mM).

### DISCUSSÃO

Os resultados obtidos mostram que 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. Adicionalmente, foi possível observar que a CIS apresentou frequência de danos cerca de 10x 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 concentrações que variaram de 0,006 a 0,5 mM. Desta forma, somados aos dados 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.