

Avaliação do potencial mutagênico do 5-fluorouracil e do seu metabólito FdUMP em células somáticas de *Drosophila melanogaster*.

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

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

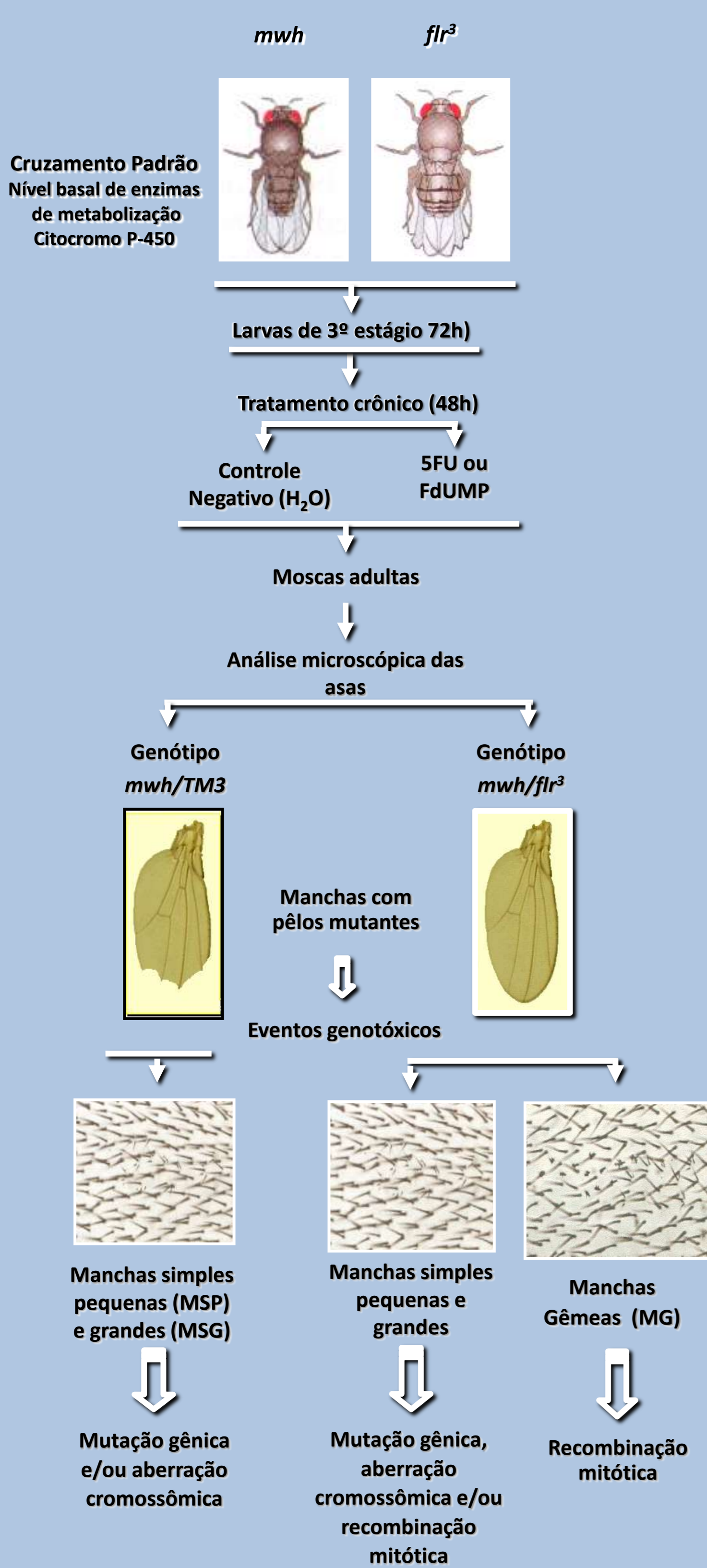
INTRODUÇÃO

O fármaco 5-fluorouracil (5FU), pertencente ao grupo dos antimetabólitos análogos das pirimidinas, vem sendo utilizado no tratamento de diferentes tipos de câncer há mais de 50 anos. A ação antitumoral deste composto é dependente de uma série de passos de metabolização, a partir dos quais seus metabólitos podem ser incorporados às moléculas de DNA e RNA. Um dos metabólitos do 5FU, o 5-fluoro-2'-desoxiuridina 5'-monofosfato (FdUMP), é também capaz de inibir a enzima timidilato sintetase (TS), resultando na inibição da síntese de DNA.

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi investigar, através do teste SMART em *Drosophila melanogaster*, uma possível diferença na atividade mutagênica e/ou recombinogênica destes compostos.

METODOLOGIA SMART



RESULTADOS

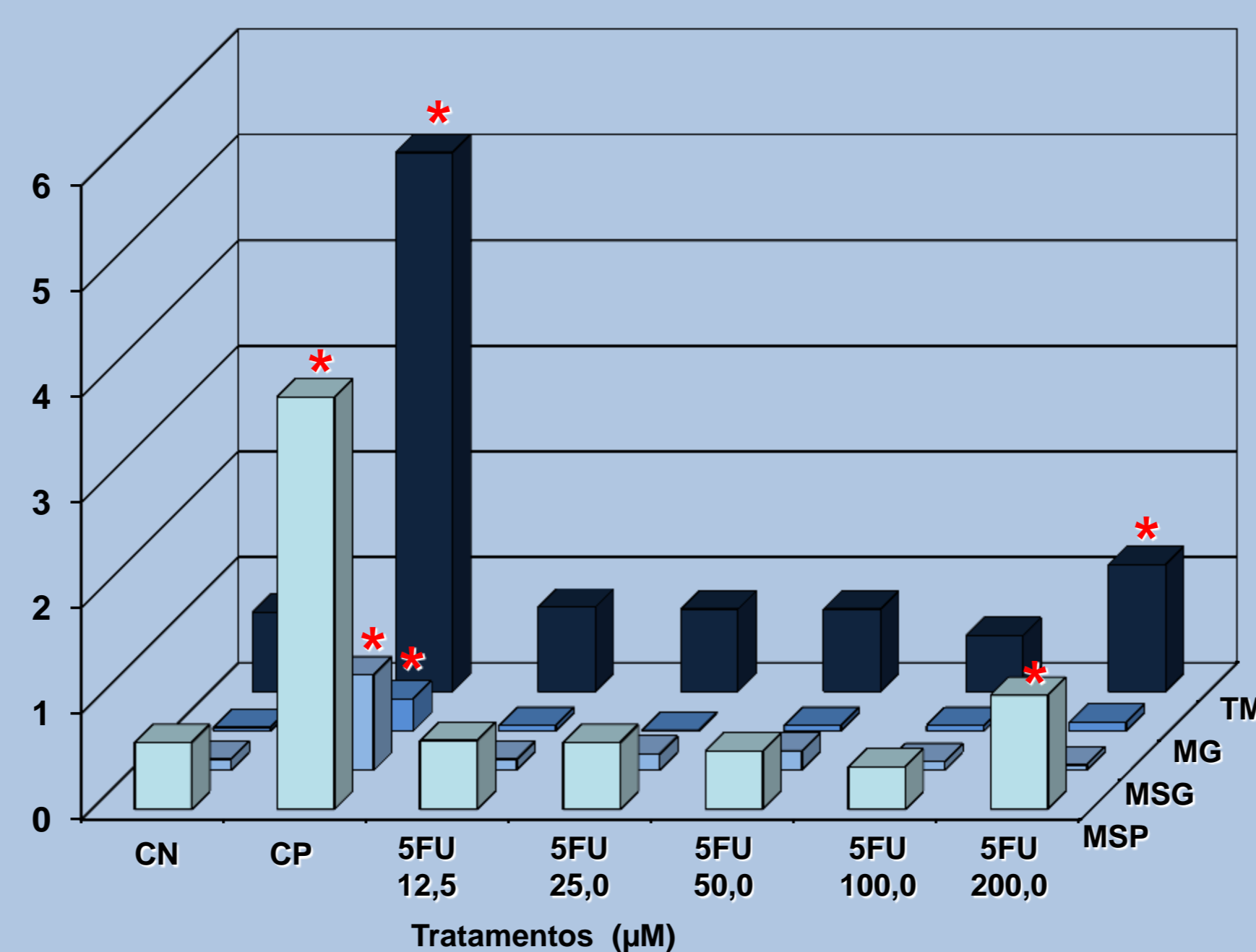


Figura 1. Frequência de manchas mutantes nas moscas *mwh/flr³*, oriundas do cruzamento padrão, após tratamento crônico com cinco concentrações de 5-fluorouracil (5FU). *Diferenças estatisticamente significativas em relação ao controle negativo (CN), teste binomial condicional, segundo Kastebaum e Bowman, ($P \leq 0,05$). CN: Controle negativo (água); CP: controle positivo, uretano 20 mM.

Tabela 1. Frequências padronizadas de indução de manchas *mwh* por unidade de exposição (μM) e a porcentagem de eventos recombinacionais e mutacionais induzidos pelos compostos 5FU e FdUMP, avaliados através do cruzamento padrão (CP) no teste SMART de asa em *Drosophila melanogaster*.

Compostos	Frequência de indução de clones (por 10^5 células por divisão celular) no genótipo <i>mwh/flr³</i>	Frequência de indução de clones (por 10^5 células por divisão celular) no genótipo <i>mwh/TM3</i>	Recombinação (%)	Mutação (%)
5FU*	1,21	1,21	0	100
FdUMP**	3,85	0,25	93,6	6,4

*Frequências de indução de clones calculadas para a concentração de 200 μM .
**Frequências de indução de clones calculadas a partir dos valores padronizados por unidade de exposição (μM).

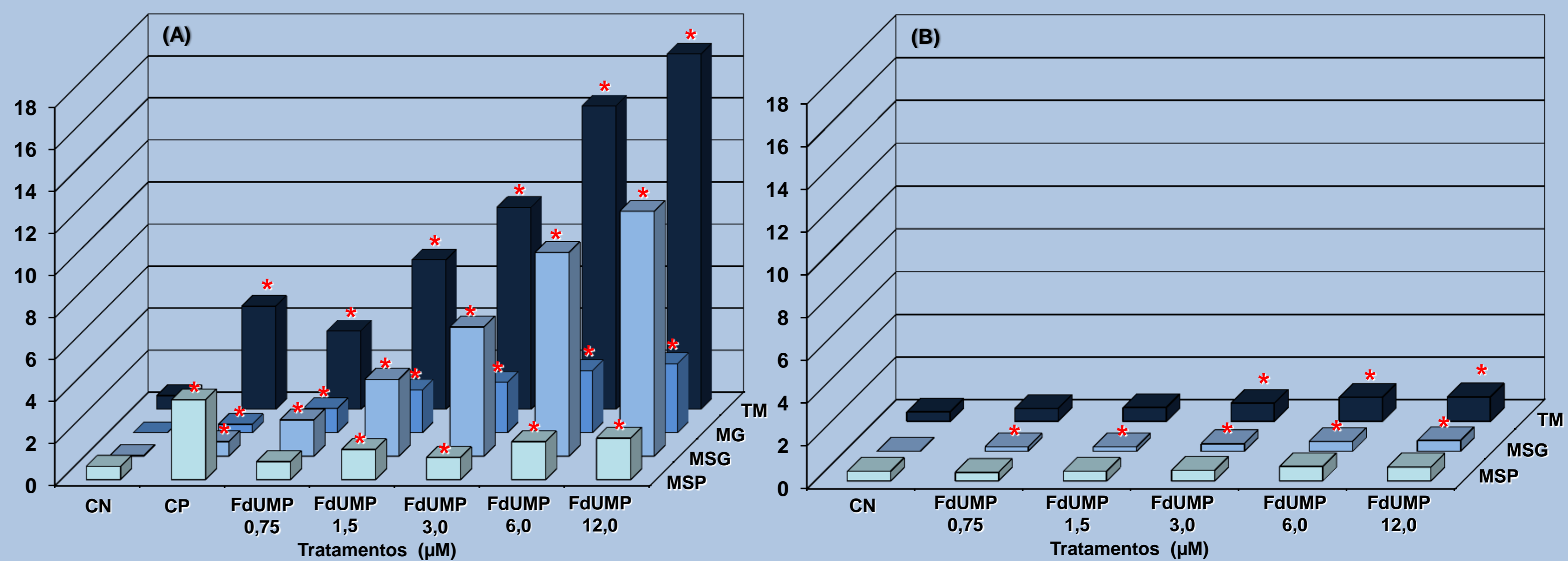


Figura 2. Frequência de manchas mutantes nas moscas (A) trans-heterozigotas (*mwh/flr³*) e (B) heterozigotas *TM3* (*mwh/TM3*) oriundas do cruzamento padrão após tratamento crônico com cinco concentrações de 5-fluoro-2'-desoxiuridina 5'-monofosfato (FdUMP). *Diferenças estatisticamente significativas em relação ao controle negativo (CN), teste binomial condicional, segundo Kastebaum e Bowman, ($P \leq 0,05$). CN: Controle negativo (água); CP: controle positivo, uretano 20 mM..

DISCUSSÃO & CONCLUSÃO

- Os resultados indicam que o FdUMP gerou aumento na frequência total de manchas em todas as concentrações utilizadas no genótipo *mwh/flr³* e nas três concentrações mais altas no genótipo *mwh/TM3* (Fig. 2A e B), enquanto o 5-FU mostrou resultados positivos apenas na concentração mais alta em ambos genótipos (Fig. 1).
- A mutação gênica e/ou cromossômica foi o evento genotóxico mais frequente observado para o 5-FU enquanto 94% da atividade genotóxica do FdUMP foi originada por eventos recombinacionais. Para este último composto esta comparação foi realizada através da padronização do número de manchas por unidade de tratamento (μM) (Tabela 1).
- As diferenças observadas entre estes compostos podem estar associadas à quantidade do metabólito FdUMP efetivamente disponível no interior das células-alvo ou aos mecanismos envolvidos na origem dos danos genéticos observados.
- A toxicidade genética do FdUMP pode estar relacionada à atividade inibitória deste composto sobre a enzima topoisomerase I, que pode promover ocorrência de quebras duplas no DNA, preferencialmente corrigidas pelo reparo recombinacional.
- Os dados obtidos no presente trabalho ressaltam necessidade de estudos adicionais que esclareçam não apenas a possível participação da via de reparo por recombinação homóloga, mas também possam elucidar as demais dúvidas envolvidas na origem dos danos genéticos gerados por este metabólito.