

ESTUDO DO POTENCIAL MODULADOR DO RESVERATROL SOBRE OS DANOS GENÉTICOS INDUZIDOS PELO ETILMETANOSULFONATO E MITOMICINA C

Mariana do Amaral Flores¹, Magnólia de Jesus Sousa Magalhães², Rafael Rodrigues Dihl³ e Mauricio Lehmann⁴

¹Aluna do Curso de Graduação em Biologia, Bolsista PROBIC/FAPERGS, ²Aluna de Doutorado do PPGBIOSAUDE, ³Professor do Curso de Graduação em Biologia e PPGBIOSAUDE, ⁴Professor do Curso de Graduação em Engenharia Ambiental e PPGBIOSAUDE – mauriciol@ulbra.br

INTRODUÇÃO

Os estudos referentes aos componentes da dieta alimentar humana demonstram a capacidade que alguns destes elementos possuem em reduzir a prevalência de diferentes tipos de câncer e doenças cardiovasculares. Entre os diferentes componentes da dieta, vários estudos indicam que o vinho possui um papel benéfico importante na saúde humana. Apesar da presença de outros compostos fenólicos no vinho, o resveratrol (RES) ganhou destaque na literatura científica nos últimos anos, com resultados referentes à sua atividade biológica. Diversos estudos científicos mostram que o consumo do RES monomérico e/ou de alimentos contendo o RES está associado com melhorias nas condições de saúde.

OBJETIVO

As atividades mutagênica e antimutagênica deste composto vem apresentando resultados conflitantes na literatura. Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo avaliar a atividade antimutagênica do resveratrol (RES) sobre os danos induzidos pelo etilmetanosulfonato (EMS) e mitomicina C (MMC) utilizando o protocolo de co- e pós-tratamento com cruzamento padrão, através do teste para a detecção de Mutação e Recombinação Somática (SMART) em *D. melanogaster*.

MÉTODOS

TESTE SMART



Níveis basais da enzima citocromo P450

Larvas de terceiro estágio

TRATAMENTOS

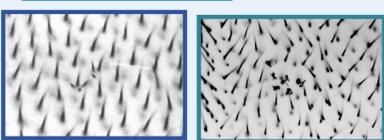
Co-tratamento (tratamento crônico):

- Controle negativo (etanol 5%).
- EMS 5 mM.
- MMC 0,05 mM
- Tratamento simultâneo EMS 5mM + RES (0,01, 0,04 e 0,15 mM) e MMC 0,05mM + RES (0,01, 0,04 e 0,15)

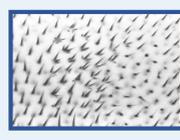
Pós-tratamento (tratamento agudo + crônico):

- Controle negativo: água destilada por 3h + etanol 5%;
- EMS 46 mM por 3h + etanol 5%;
- MMC 0,12 mM por 6 h + etanol 5%;
- EMS 46 mM por 3h + RES (0,01, 0,04 e 0,15mM) e
- MMC 0,12 mM por 6h + RES (0,01, 0,04 e 0,15mM).

Ocorrência de danos no DNA gera perda de heterozigose dos genes marcadores recessivos *mwh* ou *flr3*



Manchas simples pequenas e grandes



Manchas gêmeas

Atividade mutagênica e recombinogênica

Atividade recombinogênica

DISCUSSÃO

Os resultados observados a partir da análise do genótipo transheterozigoto (*mwh/flr3*) mostram que:

- No no sistema de co-tratamento o RES foi capaz de reduzir, de forma fraco-positiva, os efeitos tóxico-genéticos induzidos pelo EMS em todas as concentrações avaliadas. Por outro lado, quando associado à MMC houve um aumento na frequência de danos nas concentrações de 0,04 mM e 0,15 mM.

- No protocolo de pós-tratamento o RES reduziu de forma fraco-positiva a frequência total de manchas mutantes nas concentrações de 0,01mM e 0,04 mM, porém não alterou a frequência total de manchas induzidas pela MMC (Tabela 2).

O somatório dos resultados encontrados mostra que o RES quando administrado concomitantemente ao EMS e após a indução de danos gerados por este mutágeno atua como um agente antimutagênico ao mesmo tempo em que exerce atividade comutagênica na presença da MMC apenas quando administrado em conjunto com o mesmo.

RESULTADOS

Tabela 1. Resultados obtidos no teste SMART com a progênie *mwh/flr3* do cruzamento padrão após exposição de larvas de 3º estágio aos protocolos de co-tratamento de RES com EMS e MMC.

Tratamentos (mM)	Número de moscas (N)	Manchas por mosca (nº de manchas) diagnóstico estatístico ^a				Total de manchas m=2	Manchas com clones <i>mwh</i> ^c
		Manchas simples pequenas (1-2 cells) ^b m=2	Manchas simples grandes (>2 cells) ^b m=5	Manchas gêmeas m=5	Manchas gêmeas m=5		
Controle negativo	60	0.70 (42)	0.12 (07)	0.00 (00)	0.82 (49)	49	
EMS 5	60	32.08 (1925) *	14.03 (842) *	7.58 (455) *	53.70 (3222) *	2980	
EMS 5 + RES 0,01	60	26.92 (1615) f+	10.68 (641) f+	6.47 (388) f+	44.07 (2644) f+	2466	
EMS 5 + RES 0,04	60	27.13 (1628) f+	10.87 (652) f+	5.78 (347) f+	43.78 (2627) f+	2423	
EMS 5 + RES 0,15	60	27.40 (1644) f+	12.77 (766) f+	6.55 (393) f+	46.72 (2803) f+	2490	
MMC 0,05	60	30.05 (1803) *	24.22 (1453) *	11.53 (692) *	65.86 (3948) *	3724	
MMC 0,05 + RES 0,01	60	28.18 (1691) f+	23.17 (1390) -	12.63 (758) f+	63.98 (3839) -	3653	
MMC 0,05 + RES 0,04	60	35.35 (2121) f+	28.17 (1690) f+	11.23 (674) -	74.75 (4485) f+	4074	
MMC 0,05 + RES 0,15	60	36.90 (2214) f+	27.42 (1645) f+	11.18 (671) -	75.50 (4530) f+	4266	

^aDiagnóstico estatístico de acordo com Frei and Würigler (1988): *, positivo quando comparado ao tratamento com etanol 5%. +, positivo; f+, fraco positivo; -, negativo ou i, inconclusivo quando comparado ao tratamento com EMS 5 mM ou MMC 0,05 mM, P ≤ 0.05. ^bIncluindo manchas simples *flr3* raras. ^cConsiderando os clones *mwh* para as manchas simples *mwh* e para as manchas gêmeas.

Tabela 2. Resultados obtidos no teste SMART com a progênie *mwh/flr3* do cruzamento padrão após exposição de larvas de 3º estágio aos protocolos de pós-tratamento de RES com EMS e MMC.

Tratamentos (mM)	Número de moscas (N)	Manchas por mosca (nº de manchas) diagnóstico estatístico ^a				Total de manchas m=2	Manchas com clones <i>mwh</i> ^c
		Manchas simples pequenas (1-2 cells) ^b m=2	Manchas simples grandes (>2 cells) ^b m=5	Manchas gêmeas m=5	Manchas gêmeas m=5		
Controle negativo	60	0.70 (42)	0.13 (08)	0.03 (02)	0.87 (52)	33	
EMS 46 / etanol 5%	60	3.42 (205) +	4.22 (253) +	2.00 (120) +	9.63 (578) +	448	
EMS 46 / RES 0,01	60	2.83 (170) f+	3.75 (225) -	1.98 (119) -	8.57 (514) f+	369	
EMS 46 / RES 0,04	60	2.48 (149) f+	3.77 (226) -	2.07 (124) -	8.32 (499) f+	349	
EMS 46 / RES 0,15	60	2.95 (177) -	4.03 (242) -	1.87 (112) -	8.85 (531) -	383	
Controle negativo	60	0.72(43)	0.13 (08)	0.05 (03)	0.90(54)	46	
MMC 0,12/ etanol 5%	60	2.02 (121) +	9.82 (589) +	3.43 (206) +	15.27 (916) +	668	
MMC 0,12 / RES 0,01	60	1.55 (93) f+	9.97 (598) -	3.72 (223) -	15.23 (914) -	691	
MMC 0,12/ RES 0,04	60	1.88 (113) -	11.20 (672) f+	2.93 (176) -	16.02 (961) -	717	
MMC 0,12 / RES 0,15	60	1.68 (101) -	9.98 (599) -	3.45 (207) -	15.12 (907) -	714	

^aDiagnóstico estatístico de acordo com Frei and Würigler (1988): *, positivo quando comparado ao tratamento com água 6h/ etanol 5%. +, positivo; f+, fraco positivo; -, negativo ou i, inconclusivo quando comparado ao tratamento com EMS 46 mM ou MMC 0,12 mM, P ≤ 0.05. ^bIncluindo manchas simples *flr3* raras. ^cConsiderando os clones *mwh* para as manchas simples *mwh* e para as manchas gêmeas.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos com o teste SMART indicam que o RES é capaz de atuar como um agente desmutagênico, possivelmente através da sua capacidade antioxidante, impedindo a indução de danos genéticos, ao mesmo tempo em que atua como um agente bioantimutagênico, potencializando os mecanismos de reparação que atuam sobre os danos induzidos pelo EMS. Por outro lado, é capaz de potencializar os efeitos genotóxicos da MMC quando co-administrada a esta genotoxina.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, H. H. R.; REGULY, M. L.; LEHMANN, M. Wing Somatic Mutation and Recombination Test (SMART). In: HENDERSON, D. S. (Ed.). *Drosophila Cytogenetics Protocols*. Totowa: Human Press Inc., 2004. p. 389-412.
- BARTÁ, I. et al. Current trends and perspectives in nutrition and cancer prevention. *Neoplasma*, v. 53, 19-25, 2006.
- BISHT, K.; WAGNER, K. H.; BULMER, A. C. Curcumin, resveratrol and flavonoids as anti-inflammatory, cyto- and DNA-protective dietary compounds. *Toxicology*, v. 278, p. 88-100, 2010.
- GATZ, S. A.; WIESMÜLLER, L. Take a break—resveratrol in action on DNA. *Carcinogenesis*, v. 29, p. 321-332, 2008.
- LEUNG, H. Y. et al. The red wine polyphenol resveratrol reduces polycyclic aromatic hydrocarbon-induced DNA damage in MCF-10A cells. *The British Journal of Nutrition*, v. 102, p. 1462-1468, 2009.