

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL GENOTÓXICO E MUTAGÊNICO DE GARCINIELLIPTONA FC, UM PRODUTO ISOLADO DE *PLATONIA INSIGNIS* MART.

Déborah Goulart Silveira¹; Graciela da Costa Gonçalves²; Lismare da Silva Prado³ Jaqueline Nascimento Picada⁴

¹ Aluna do Curso de Graduação em Psicologia – Bolsista CNPq – deborahgoulart.psi@gmail.com

² Aluna do Curso de Graduação em Farmácia – Bolsista Fapergs gracielaacostagoncalves@hotmail.com

³ Aluna de Mestrado do Laboratório de Genética Toxicológica lismareprado24@hotmail.com

⁴ Professora do Laboratório de Genética Toxicológica – inpitada@gmail.com

INTRODUÇÃO:

A substância Garcinielliptona FC (GFC) é uma benzofenona poliprenilada inédita no gênero *Platonia*, isolada do extrato hexânico das sementes da *Platonia insignis*. GFC modulou a atividade enzimática da superóxido dismutase (SOD) do hipocampo (COSTA JÚNIOR et al., 2012) e mostrou um possível efeito anticonvulsivante em ratos tratados com pilocarpina (DA SILVA et al., 2014).

Garcinielliptona foi testada em várias linhagens de células tumorais, avaliando assim seu efeito citotóxico, mostrando resultados significativos em duas linhagens de células, NCI-H-292 e HEP-2, comparados com o controle (doxorrubicina); no mesmo estudo foi verificado o seu efeito leishmanicida e que também se mostrou significativo, comparado com o controle (anfotericina-B) (COSTA JUNIOR et al., 2013). Contudo, sua citotoxicidade e genotoxicidade ainda é questionável, pois os estudos até agora apresentados não analisaram profundamente a segurança do uso da GFC, não tendo assim um perfil toxicológico bem definido, como se é exigido para o desenvolvimento de um novo ativo farmacológico. Com isso o objetivo deste estudo é avaliar as atividades genotóxicas e mutagênicas do isolado Garcinielliptona (GFC) extraído da planta *Platonia insignis*.

METODOLOGIA:

Teste Cometa:

Foi realizado tratamento subcrônico no Laboratório de Neurofarmacologia e Toxicologia Pré-Clínica, Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Camundongos CF-1 machos foram divididos e tratados por 28 dias conforme o grupo: GFC (2, 10 e 20 mg/kg), salina, tween 5%. Após o tratamento, os animais foram eutanasiados e amostras de sangue, fígado e córtex foram coletadas para o teste cometa. O teste cometa foi realizado no Laboratório de Genética Toxicológica da ULBRA.

Teste de micronúcleos:

O teste de micronúcleos em medula óssea de camundongos realizou-se de acordo com os protocolos e recomendações internacionais já estabelecidas (MAVOURNIN et al., 1990). Removeram-se os fêmures dos camundongos sendo eles limpos e as duas extremidades cortadas; com o auxílio de uma agulha histológica extraiu-se a medula óssea sobre uma lâmina com uma gota de soro bovino fetal; depois de homogeneizada, realizou-se o esfregaço do material. Após a preparação do esfregaço, o material foi fixado com metanol por 10 minutos e corado com uma mistura de 10 mL de Giemsa e 90 mL de tampão fosfato (pH 5,8) por 5 minutos; em seguida as lâminas foram enxaguadas em água destilada deixando-as secar em temperatura ambiente. Inicialmente foi determinada uma relação entre os eritrócitos jovens (policromatófilos-EPC) e os maduros (normocromatófilos-ENC), em 1000 células eritróides de cada roedor. Esta relação evita a ocorrência de falso-negativos devido à falta de EPC. Juntamente foram contados 1000 EPCs por lâmina, sendo duas lâminas por animal, para avaliação de frequência de micronúcleos.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Tabela 1: Ensaio cometa no sangue, fígado, e no córtex cerebral de camundongos tratados por 28 dias, com salina (0,9% NaCl), veículo (10% de Tween) e garcinielliptone FC (GFC). As amostras foram colhidas 24 horas após a última administração.

Tecido	Grupo	DF ^a (mean ± SD)	DF ^b (mean ± SD)
Sangue	Salina	4.0 ± 3.6	2.7 ± 2.3
	Veículo	3.0 ± 2.6	3.0 ± 2.6
	GFC 2 mg/kg	4.3 ± 3.1	3.0 ± 1.7
	GFC 10 mg/kg	3.0 ± 2.0	2.3 ± 1.5
	GFC 20 mg/kg	5.7 ± 4.5	4.7 ± 3.2
Fígado	Salina	2.2 ± 2.3	1.8 ± 2.2
	Veículo	2.8 ± 3.5	1.7 ± 1.9
	GFC 2 mg/kg	4.3 ± 4.1	2.7 ± 2.1
	GFC 10 mg/kg	4.5 ± 2.2	4.2 ± 2.1
	GFC 20 mg/kg	19.0 ± 10.8 ***	10.8 ± 7.0 **
Cortex	Salina	54.0 ± 11.5	50.7 ± 6.8
	Veículo	72.5 ± 19.2	57.0 ± 17.8
	GFC 2 mg/kg	72.7 ± 12.7	48.7 ± 17.6
	GFC 10 mg/kg	43.0 ± 9.0	37.0 ± 12.5
	GFC 20 mg/kg	57.7 ± 25.5	43.7 ± 11.5
CP ^c	-	210.3 ± 42.1 ***	91.0 ± 8.7 ***

Tabela 2. Avaliação da atividade mutagênica pela análise de micronúcleos em medula óssea de camundongos tratados 28 dias com solução salina (NaCl 0,9%), veículo (10% tween) ou garcinielliptone FC (GFC). As amostras foram colhidas 24 h horas após as últimas administrações.

Grupo	MNEPC ^a in 2,000 EPC Média ± DP	Ratio EPC/ENC ^b Média ± DP
Salina	4.7 ± 2.7	1.2 ± 0.3
Veículo	3.8 ± 2.8	1.3 ± 0.4
GFC 2 mg/kg	4.2 ± 2.3	1.0 ± 0.3
GFC 10 mg/kg	3.5 ± 1.6	1.0 ± 0.1
GFC 20 mg/kg	3.0 ± 2.4	0.9 ± 0.2
CP ^c	15.3 ± 2.5 ***	1.0 ± 0.1

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

GFC não apresentou respostas mutagênicas na medula óssea e genotoxicidade no córtex cerebral e sangue após 28 dias de tratamento. A dose mais elevada (20 mg / kg) induziu danos ao DNA no tecido hepático, sugerindo hepatotoxicidade com esta dose. Considerando os efeitos toxicológicos de GFC encontradas, estudos adicionais que investigam possível indução de mutações pontuais e propriedades antitumorais desta droga são recomendados.

REFERENCIAS:

- Anadón, A., Bell, D., Binderup, M-L., Bursch, W., Castle, L., Crebelli, R., et al., 2009. Toxicological evaluation of benzophenone. Scientific Opinion of the Panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (CEF). EFSA J. 1104, 1-30.
- Balunas, M. J., Kinghorn, D. Drug discovery from medicinal plants. Life sciences. 78 p. 431-41, 2005.
- Cechinel filho, V., Yunes, R. A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. Química nova, v. 21, p. 99, 1998.
- Costa júnior, J. S.; Almeida, A. A.; Costa, J. P.; Graças, L.; Citó A. M.; Saffi, J.; Freitas R.