

CBB - CÂMARA DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E BIOTECNOLOGIA (COMUNICAÇÃO COORDENADA)

NOME: JÚLIA TEIXEIRA DE OLIVEIRA

TÍTULO: AVALIAÇÃO DA GENOTOXICIDADE, MUTAGENICIDADE E ANTIMUTAGENICIDADE DO FÁRMACO DIGOXINA.

AUTORES: JÚLIA TEIXEIRA DE OLIVEIRA, JÚLIA TEIXEIRA DE OLIVEIRA, FABIO VIEIRA DOS SANTOS

AGÊNCIA FINANCIADORA (se houver): Fapemig

PALAVRA CHAVE: TESTE DO MICRONÚCLEO, TESTE DO COMETA, DESMUTAGÊNESE, GLICOSÍDEO CARDÍACO

RESUMO

A indução de mutações ou proteção contra os danos ao material genético pode ser promovida por muitas substâncias utilizadas como medicamentos. O fármaco digoxina é o glicosídeo cardíaco, da classe dos digitálicos, mais utilizado no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva. Complementarmente, a digoxina tem sido descrita como um potencial agente antitumoral, o que pode ser observado em estudos que avaliaram sua citotoxicidade em diferentes linhagens celulares derivadas de tumores malignos humano. No entanto, o potencial farmacológico real de todo composto tem de ser cuidadosamente avaliado e uma correlação entre os seus benefícios terapêuticos e os seus efeitos colaterais deve ser realizada. Por outro lado, a análise da capacidade de proteger o aparecimento de mutações após o contato com esse fármaco pode ser uma abordagem promissora, considerando seu uso em tratamentos de longa duração. Deste modo, o objetivo do presente estudo foi avaliar, in vitro, a citotoxicidade, a mutagenicidade e a antimutagenicidade da digoxina em uma linhagem celular não-tumoral, CHO-K1, e em uma tumoral, HeLa. O ensaio de viabilidade celular foi realizado utilizando o método colorimétrico MTT para determinação das concentrações a serem testadas na análise de genotoxicidade, mutagenicidade e antimutagenicidade. O teste do Cometa foi utilizado para identificar uma ação genotóxica, quebras de fita simples e fita dupla do DNA, após o tratamento. O ensaio do micronúcleo com bloqueio da citocinese foi empregado para avaliar o potencial do fármaco em induzir mutações cromossômicas como também seu potencial protetor do DNA das células tratadas com digoxina associada a mutágenos conhecidos (MMC, DOX e MMS), em diferentes protocolos de tratamento (pré-complexação, simultâneo, pré e pós-tratamento). Os resultados demonstram que a digoxina foi genotóxica apenas nas maiores concentrações testadas, 20, 35 e 50 μM para CHO-K1 e 50 e 100 nM para HeLa. O fármaco apresentou citotoxicidade e mutagenicidade seletiva para a linhagem tumoral HeLa nas concentrações cerca de 100 e 30 vezes maiores que a dose terapêutica (1,8 nM), respectivamente. De maneira geral, uma ação antimutagênica foi observada predominantemente no protocolo de pré-tratamento, na maior concentração da digoxina (3nM), contra todos os agentes mutagênicos analisados. Já a menor concentração da digoxina, 0,7 nM, não apresentou atividade antimutagênica em nenhum protocolo de tratamento avaliado. Dentre os mutágenos estudados, apenas contra a MMC a digoxina foi capaz de proteger o material genético, de ambas as linhagens celulares, em três protocolos de tratamentos distintos (pré-complexação, simultâneo e pré-tratamento). Com exceção do MMS, no pós-tratamento não foi observado um efeito protetor ou potencializador da ação dos mutágenos, em nenhuma das concentrações analisadas. O mecanismo antimutagênico da digoxina provavelmente possa ser por desmutagênese visto que o efeito protetor foi observado apenas nos tratamentos anteriores à indução de danos. Os resultados encontrados demonstram que o co-tratamento com digoxina apresentou potencial para ser utilizado como um agente adjuvante de quimioterápicos ou um quimioprotetor, dependendo do tipo celular e protocolos de tratamentos empregados.