

Avaliação da genotoxicidade em caráter pré-clínico da Ubiquicidina utilizada para produção de radiofármacos no IPEN utilizando metodologia modificada

Luma Ramirez de Carvalho, Ivette Zegarra Ocampo e Daniel Perez Vieira
Instituto de Pesquisas energéticas e Nucleares - IPEN

INTRODUÇÃO

A incidência do câncer no Brasil, como em todo o mundo, acompanha o envelhecimento populacional decorrente do aumento da expectativa de vida. O número estimado para 2014/2015 é de aproximadamente 576 000 casos novos de câncer no Brasil, incluindo os casos de pele não melanoma, apresentadas por taxa bruta de incidência por 100 000 habitantes [1].

São usuais protocolos de diagnóstico e tratamento e tratamento de tumores que envolvem a administração de radiofármacos, que são compostos bioativos carreadores de isótopos radioativos específicos e que tem a capacidade de tornar células, tecidos ou órgãos-alvo detectáveis, além de terem a capacidade de induzir dano genotóxico ou citotóxico significativo nos tecidos em que se concentram [2].

Para correta utilização destes compostos em pacientes, são necessárias baterias de testes *in vitro* e *in vivo*, que compõem os denominados estudos pré-clínicos, e sua função é a de determinar a eficácia e a segurança farmacológica de um determinado composto [3].

OBJETIVO

Por meio da RDC 64 (Dez/2009), a ANVISA determina a necessidade da realização de testes pré-clínicos para atestar a presença ou ausência de toxicidade de um dado radiofármaco anteriormente ao seu registro. Desta forma, o objetivo do trabalho é contribuir com a bateria de testes de

genotoxicidade *in vitro* com ensaios de frequência de micronúcleos, utilizando quantidades estabelecidas de ubiquicidina não radiomarcado. O projeto é continuidade e extensão de uma linha de pesquisa do grupo, que avalia o potencial genotóxico e citotóxico de radiofármacos do IPEN segundo os termos do Edital Interno IPEN/2013-2.

METODOLOGIA

Um dos testes de segurança toxicológica é o de frequência de micronúcleos *in vitro* [4], um sistema eficiente de teste genotoxicidade. A técnica baseia-se na observação de micronúcleos em células de mamífero (CHO-K1) expostas a diversas concentrações do mesmo composto. Os micronúcleos são fragmentos derivados de dano (quebra) do DNA adquirem a forma de micronúcleos, com coloração análoga à dos núcleos principais e com 5 a 30% de seu tamanho [5].

Neste teste são consideradas genotóxicas as concentrações cuja frequência de células binucleadas com micronúcleos ultrapassa em duas vezes a frequência observada nos controles (frequência espontânea).

RESULTADOS

Os experimentos levaram em consideração também a presença da fração S9, mistura complexa derivada de fígado de ratos que simula a degradação hepática. Com ou sem S9, as células expostas a equivalentes a 1/10, 1 ou 10 vezes a concentração máxima

administrada em pacientes não mostraram qualquer grau de genotoxicidade ou aneugênese, com níveis estatisticamente semelhantes ($p < 0,05$) em relação aos controles.

APOIO FINANCEIRO AO PROJETO

Projeto financiado com recursos orçamentário IPEN – Projeto contemplado com verba do Edital Interno IPEN 2013/2.

CONCLUSÕES

Ubiquidina foi considerada segura para uso em humanos, desde que mantido o limite máximo descrito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Instituto Nacional de Câncer (INCA/PRO-ONCO) - Ministério da Saúde. Estimativa da incidência de câncer no Brasil 2014. Rio de Janeiro, 2014.

[2] de Araújo, E.B.; Lavinhas, T.; Colturato, M.T.; Mengatti, J.; Rev. Bras. Ciências Farm.; 44(1), p.1-12; 2008.

[3] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (1995) ICH Harmonised Tripartite Guideline. S2A. Guidance on Specific Aspects of Regulatory Genotoxicity Tests for Pharmaceuticals.

[4] Organisation for Economic Co-operation and Development (2010) OECD Guidelines for the testing of Chemicals – Test 487: In vitro Mammalian Cell Micronucleus Test.

[5] Heddle JA, Fenech M, Hayashi M, MacGregor JT. Reflections on the development of micronucleus assays. Mutagenesis. 2011 Jan;26(1):3-10.