

NEUROTOXICIDADE E ESTRESSE OXIDATIVO INDUZIDOS PELO ÁCIDO GIBERÉLICO EM *Caenorhabditis elegans*.

Luiz Eduardo Ben Pilissão, discente de mestrado, Unipampa/Campus Uruguaiana.

Nariani Rocha Saraiva, discente de mestrado, Unipampa/Campus Uruguaiana.

Anderson Espírito Santo, pós-doutorado na UNESP - Universidade Estadual Paulista.

Leonardo Fernandes Fraceto, Professor Adjunto da Unesp/Campus Sorocaba.

Daiana Silva de Ávila, Professor Adjunto da Unipampa/Campus Uruguaiana.

e-mail primeiro autor- luizpilissao.aluno@unipampa.edu.br

Muitos produtos químicos são usados atualmente na agricultura, e os reguladores de crescimento de plantas (PGRs) estão entre os que são amplamente empregados. As quantidades dessas substâncias aplicadas no meio ambiente podem em breve exceder às dos inseticidas. Estes reguladores são hormônios vegetais (fitormônios), que são pequenas moléculas orgânicas comumente usadas para aumentar a produção de grãos. Esses hormônios vegetais promovem o alongamento do caule, superam a dormência em sementes, estão envolvidos no desenvolvimento de frutos, floração, mobilização de reservas alimentares na germinação de sementes, juvenilidade e expressão sexual das plantas. A Organização Mundial da Saúde considera as giberelinas como PGRs, sendo o ácido giberélico (GA3) um dos hormônios mais ativos dentro da família das giberelinas. O GA3 é um hormônio que acelera e aumenta o rendimento das plantas. As plantas produzem GA3 naturalmente para promover o crescimento normal, mas atualmente o fitormônio tem sido aplicado de maneira exógena para aumentar o rendimento agrícola. Muitos produtos químicos como reguladores de crescimento de plantas (PGRs) podem induzir estresse oxidativo e provocar várias doenças. O consumo excessivo e crônico de reguladores de crescimento vegetal (PGRs) por meio da dieta pode causar danos a órgãos, incluindo o cérebro. Os humanos são expostos principalmente ao GA3, bem como a outros PGRs, por meio da ingestão de produtos alimentícios que contêm esses compostos, particularmente frutas frescas, como tâmara, palma, melão, morango, uvas e alguns vegetais, como tomate, pimenta, repolho, couve-flor e oliva, bem como através da água potável. Além disso, a exposição ocupacional dos trabalhadores ao GA3 em áreas agrícolas pode ocorrer por meio do contato dérmico ou inalação de pó nos locais de trabalho, o que causa toxicidade aguda. Relatos recentes indicam que este PGR pode induzir estresse oxidativo, levando à geração de radicais livres e causando danos celulares em vários órgãos, incluindo o coração, rim, estômago e baço de ratos adultos. No entanto, não há informações disponíveis sobre o efeito da neurotoxicidade deste composto sobre o nível de estresse oxidativo em *C. elegans* que foram tratados com GA3 de forma crônica. Considerando que o uso contínuo de fitormônios na agricultura contribui para o aumento dos níveis de contaminantes no solo e nos rios e sabendo o impacto que isso gera no meio ambiente, este trabalho visa avaliar a segurança de um PGR, o GA3, em relação a efeitos nos sistemas nervoso. O *C. elegans* é um modelo *in vivo* que vem sendo utilizado em ensaios de triagens farmacológicas e toxicológicas. Esse modelo apresenta diversas vantagens, entre elas o baixo custo de manutenção, rápida reprodução, possibilidade de monitorar o desenvolvimento larval até a morte, e também foi o primeiro ser vivo a ter o seu genoma e transcriptoma completamente sequenciado e caracterizado, respectivamente. O *C.*

C. elegans é um pequeno nematóide (vermes adultos têm comprimento de ~ 1 mm) que pode ser mantido a baixo custo e manuseado usando técnicas similares às *in vitro*. Ao contrário dos testes de toxicidade usando culturas de células, os testes de toxicidade de *C. elegans* fornecem dados de um animal inteiro com sistemas digestivos, reprodutivos, endócrinos, sensoriais e neuromusculares intactos e metabolicamente ativos. Portanto, o objetivo deste estudo foi examinar os possíveis efeitos neurotóxicos da exposição ao GA3 relacionando com o estresse oxidativo. O GA3 liofilizado foi utilizado no tratamento de exposição do nematoide. As cepas utilizadas durante o estudo foram **N2** (tipo selvagem); **BZ555** *eglIs1* [*dat-1p* :: *GFP*]; **LX929** *vsIs48* [*unc-17p* :: *GFP*]; **CF1553** [(pAD76) *sod-3p*::GFP]. Os vermes em estágio L1 foram tratados com diferentes concentrações, de 50 e 150 µg/mL, de forma crônica por 48h. Já o grupo controle foi apenas exposto a salina. Durante este período os animais ficaram expostos ao fitohormônio em placas de petri com NGM (Nematode growth médium) até a realização dos experimentos. Após o período de 48h os ensaios foram realizados. Na avaliação neuronal, onde a morfologia e fluorescência de neurônios dopaminérgicos e colinérgicos foram avaliados, em microscópio de fluorescência, se observou um aumento de anormalidades morfológicas, representando uma toxicidade neuronal, o que pode estar relacionado com o aumento de espécies reativas ao oxigênio, que também foi observado, através da técnica de quantificação de ROS, utilizando diclorodihidrofluoresceína diacetato. Se observou também aumento da expressão da enzima superóxido dismutase, gerado pelo ácido giberélico, mostrando que o sistema antioxidante está ativado frente as espécies reativas geradas pela exposição. Em conclusão, a exposição precoce e crônica ao GA3 causa neurotoxicidade, evidenciada pela presença de alterações morfológicas em neurônios dopaminérgicos e colinérgicos, com aumento da produção de espécies reativas de oxigênio. Assim, o presente estudo sugere que o GA3 afeta a estrutura do sistema nervoso do *C. elegans*. Como o GA₃ é amplamente utilizado em alguns países, seu uso deve estar sob estrito controle pois pode afetar organismos não-alvo.

Agradecimentos: agradecer aqui as instituições que fomentaram o trabalho: CAPES, CNPq, FAPERGS, MEC ou MS-residências, UNIPAMPA, outra

Palavras-chave: Palavra ou expressão curta; Palavra ou expressão curta; Palavra ou expressão curta; Palavra ou expressão curta; Palavra ou expressão curta.