

Título: AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE GENÉTICA DE ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA PARA TRATAMENTO DE HEPATITE C CRÔNICA

Autores: Carina Sperotto Librelotto¹, Rafael Rodrigues Dihl¹, Mário Reis Álvares-da-Silva^{2,3}, Daniel Simon⁴

Instituição: ¹Laboratório da Toxicidade Genética e Análise Tóxico-Genética Celular, Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde, Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS. ²Serviço de Gastroenterologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS. ³Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS. ⁴Laboratório de Genética Molecular Humana, Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde, Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS.

Resumo: A infecção pelo vírus da hepatite C atinge aproximadamente 3% da população mundial, sendo em muitos países, a principal causa de morte relacionada a problemas hepáticos devido à dificuldade de realizar transplante. A terapia farmacológica atual para a hepatite C crônica, baseada em esquemas com antivirais de ação direta (DAAs), como o sofosbuvir, livres de interferon e/ou ribavirina, tornou o tratamento muito mais eficaz em um menor período de tempo (12 a 24 semanas). Devido à escassez de informações a respeito da genotoxicidade dos DAAs em estudos pré-clínicos, este trabalho avaliou a genotoxicidade do sofosbuvir e da ribavirina utilizando o teste de micronúcleo *in vitro* com bloqueio da citocinese (CBMN) em células HepG2. O teste CBMN permite que as células expostas ao tratamento sejam avaliadas quanto a eventos citotóxicos (necrose e apoptose), citostáticos (células mono e multinucleadas) e danos cromossômicos (micronúcleos, pontes nucleoplasmáticas e brotos nucleares). Para a realização dos experimentos, foram semeadas em uma placa de 24 poços 1×10^5 células, submetidas ao tratamento com sofosbuvir (0,011, 0,023, 0,047, 0,094, 0,188, 0,377, 0,755 e 1,511 mM) e ribavirina (0,062, 0,125, 0,25, 0,5, 1, 2, 4 e 8 mM), benzopireno (controle positivo) e controle negativo (DMEM) durante 24 horas. Adicionou-se citocalasina B e após 72 horas, foi realizada a coleta das células por citocentrifugação em lâminas de vidro. Para avaliar a cinética celular e citotoxicidade contou-se 500 células por lâmina classificando-as em mononucleadas, binucleadas e multinucleadas, necróticas e apoptóticas. As alterações cromossômicas foram analisadas em 1.000 células binucleadas, quantificando a presença dos danos cromossômicos. Resultados demonstraram ausência de efeitos citotóxicos associados ao sofosbuvir e a ribavirina. Não foram observados resultados significativos para o índice de proliferação do bloqueio da citocinese (CBPI), demonstrando a ausência de efeitos citostáticos associados ao sofosbuvir, mas resultados estatisticamente significativos foram observados com a ribavirina em seis concentrações testadas (0,25, 0,5, 1, 2, 4 e 8 mM). Não foi observado aumento de danos ao DNA nas diferentes concentrações do sofosbuvir testadas. Entretanto, para a ribavirina, cinco concentrações (0,25, 0,5, 1, 2 e 4 mM) apresentaram resultados estatisticamente significativos com relação à frequência de micronúcleos quando comparados com o controle negativo.

Palavras-chaves: Hepatite C, sofosbuvir, ribavirina, micronúcleos