

263

**AÇÃO DE INIBIDORES DE TOPOISOMERASE II NA INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE EM DROSOPHILA MELANOGASTER.** *Knulp de Souza Prudente Vilar, Mauricio Lehmann, Aline Franco, Maria L. Reguly, Heloisa Helena Rodrigues de Andrade (orient.)* (Departamento de Genética, Instituto de Biociências, UFRGS).

As antraciclinas têm sido amplamente utilizadas como drogas anticâncer por apresentarem múltiplos efeitos contra diferentes tipos de tumores humanos. Devido aos efeitos secundários tardios que esta classe de drogas apresenta, a pesquisa por novos análogos tem sido promovida com o objetivo de se obter antraciclinas com maior eficácia terapêutica e menor toxicidade genética. O presente estudo procurou avaliar a atividade genotóxica de cinco antraciclinas que atuam como venenos de topoisomerase II (topo II) - doxorubicina (DOX), daunorrubicina (DNR), epirubicina (EPI), idarrubicina (IDA), além dos análogos de última geração, pirarrubicina (THP) e aclarrubicina (ACLA) - um inibidor catalítico da enzima. Para tanto, foi empregado o Teste de Mutação e Recombinação Somática (SMART) em *Drosophila melanogaster*, que permite a detecção de mutação gênica e cromossômica, assim como de eventos relacionados com recombinação mitótica, possibilitando quantificar a contribuição deste último parâmetro genético para a genotoxicidade total induzida pelas drogas em estudo. Os dados obtidos a partir desta análise demonstraram que todas as antraciclinas estudadas foram genotóxicas neste bioensaio, induzindo principalmente recombinação mitótica. Além dos efeitos positivos observados, a comparação dos valores padronizados de indução de danos genéticos demonstrou que a THP e a ACLA foram as drogas mais potentes, induzindo ~21 e ~19 vezes mais lesões no DNA que a DOX, o agente menos potente. Adicionalmente, as estruturas químicas e a atividade recombinogênica da ACLA foram comparadas com os mesmos parâmetros obtidos para os venenos de topo II. Enquanto a recombinação mitótica foi responsável por ~86 a 100% da genotoxicidade dos venenos de topo II, ~61% desta atividade foi observada para a ACLA. Recentemente a ACLA tem sido classificada também como veneno de topoisomerase I (topo I). Este efeito duplo sobre as topo I e II, associado com sua atividade intercalante no DNA, poderia explicar o alto efeito genotóxico desta droga, evidenciado no teste SMART. Estes resultados ressaltam a importância de serem avaliados simultaneamente os diferentes tipos de danos que contribuem para a genotoxicidade das antraciclinas em uso clínico. (Entidades financiadoras: CNPq, FINEP, UFRGS e ULBRA) (PIBIC/CNPq-UFRGS).