

083

ANÁLISE DA ATIVIDADE CITOTÓXICA, MUTAGÊNICA E DA INDUÇÃO DE FUNÇÃO SOS PELO TOPOTECAN. *Geraldine R. Barcelos, Edviges A. B. de Oliveira, Kátia V. C. L. da Silva, Ana L. L. P. Ramos* (Departamento de Biofísica, Instituto de Biociências, UFRGS).

O Topotecan (TPT), um análogo do agente antineoplásico Camptotecina(CPT), foi sintetizado com o objetivo de aumentar a solubilidade em condições fisiológicas e diminuir a citotoxicidade da CPT. O TPT, além de mais solúvel, também apresenta atividade antineoplásica em uma variedade de tumores humanos. Ele tem como alvo a enzima Topoisomerase I(Topo I), e sua ação citotóxica parece não se dever à inibição total da atividade enzimática, mas sim ao acúmulo de pontes entre Topo I-DNA, propiciando quebras duplas de cadeia. Todos os testes foram realizados com as concentrações de 0,1 a 1 micromolar de TPT. Nos testes de citotoxicidade, realizados com a linhagem XV 185-14c de *Saccharomyces cerevisiae*, proficiente em reparo de DNA, nas fases exponencial e estacionária de crescimento celular, verificou-se que as concentrações maiores de TPT induziram efeito citotóxico quando em fase exponencial. Este fato provavelmente se verifica devido a uma maior permeabilidade das células às drogas, nesta fase celular. Já nos testes de indução de mutagenicidade, realizados nas mesmas condições, não se verificou resposta positiva, significando que o TPT não é mutagênico nas concentrações utilizadas. A análise da atividade genotóxica do TPT está sendo feita através do CROMOTESTE-SOS, utilizando a linhagem PQ37 de *Escherichia coli*. Neste teste a indução das funções SOS está associada à síntese da enzima Beta-galactosidase, a qual pode ser determinada colorimetricamente. Testes com metabolização já foram realizados sem ter sido observada esta indução. Estão sendo realizados testes sem metabolização(PROPESP, CNPq).