

A mitoxantrona (MXT) é um antineoplásico amplamente utilizado no tratamento de diversos tipos de câncer, sendo um análogo estrutural das antraciclinas, como a doxorubicina. Ambas são drogas inibidoras da topoisomerase II, causando lesões do tipo quebras de cadeia, adutos, pontes intercadeias e espécies reativas de oxigênio. Estudos com a doxorubicina demonstram que proteínas da via de Reparo por Excisão de Nucleotídeos (Nucleotide Excision Repair - NER) estão envolvidas na remoção de lesões causadas pela mesma. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a contribuição do NER na citotoxicidade do antineoplásico MXT.

Foram utilizadas culturas de fibroblastos humanos imortalizados com SV-40, proficientes ou deficientes nas proteínas da via NER: XPD, XPA e CSB. As linhagens foram cultivadas em meio mínimo Eagle's (DMEM; Invitrogen Corp.) a 37°C em atmosfera umidificada contendo 5% CO<sub>2</sub> e tratadas com doses crescentes de MXT por 2, 24 e 48 horas. A viabilidade celular foi determinada através do Ensaio XTT (Cell Proliferation Kit – XTT). O perfil de ciclo celular foi determinado por citometria de fluxo (FACS Calibur) e o índice de danos no DNA foi determinado através do Ensaio Cometa. Os dados foram analisados estatisticamente através do programa Prism (Graphpad InStat – NIH) utilizando o teste ANOVA (Analysis of Variance), seguido pelo teste de Tukey e os resultados foram considerados estatisticamente diferentes quando apresentaram um  $p < 0,05$ .

Os resultados do Ensaio XTT mostraram que as linhagens celulares deficientes e proteínas do NER apresentaram maior sensibilidade à MXT quando comparadas com a linhagem proficiente. O Ensaio Cometa indicou que o tratamento com a MXT induziu um aumento no índice de dano no DNA em relação às células não tratadas, no entanto, não foram observadas diferenças significativas entre as diferentes linhagens celulares. Os resultados preliminares do perfil de ciclo celular indicam que na linhagem proficiente em NER a MXT induz um acúmulo em células na fase G1, enquanto as linhagens deficientes em NER apresentam um acúmulo em S e G2/M. Esses resultados indicam o possível envolvimento da via NER na remoção das lesões causadas pela MXT.