

270

ESTUDO DA CITOTOXICIDADE DO ALCALÓIDE ECTEINASCIDIN 743 EM MUTANTES DE SACCHAROMYCES CEREVISIAE DEFICIENTES EM MECANISMOS DE REPARAÇÃO DE DNA POR EXCISÃO DE BASES (BER) E POR EXCISÃO DE NUCLEOTÍDEOS (NER).

Nadine Paese Poletto, Daniele Grazziotin Soares, Jenifer Saffi, Mirian Salvador, Gilberto Schwartsmann, João Antônio Pegas Henriques (orient.) (Centro de Biotecnologia, Centro de Biotecnologia, UFRGS).

O alcalóide tetrahidroisoquinilínico Ecteinascidin 743 (Et 743), isolado da espécie marinha Ecteinascidia turbinata, encontrado no mar do Caribe, apresenta potente atividade antitumoral. Essa substância interage especificamente com seqüências ricas em citosinas-guaninas na volta menor do DNA, bloqueando a progressão do ciclo celular nas fases S/G2M. Estudos recentes indicam que a Et 743 age no DNA interferindo na reparação por excisão de nucleotídeos (NER) acoplada a transcrição em células de mamíferos. Com a finalidade de conhecer melhor o mecanismo de ação desta substância, avaliou-se a sensibilidade de culturas haplóides de *Saccharomyces cerevisiae* deficientes em mecanismos de reparação de DNA após tratamento com Et 743. Para tal, culturas de levedura em fase exponencial de crescimento foram tratadas com diferentes concentrações de Et 743 durante 6 horas a 28°C com agitação. A seguir, as células foram apropriadamente diluídas, semeadas em placas de Petri contendo meio completo YEPD e incubadas a 28°C por 48 horas. Os resultados mostraram que a resistência dos mutantes da via NER ao Et 743, principalmente os envolvidos na etapa de incisão (*rad1*, *rad10* e *rad2*), corroboram com os resultados obtidos em mamíferos descritos acima. Entretanto, os mutantes *rad4* e *rad14*, os quais não estão diretamente implicados na etapa de incisão, apresentaram a mesma sensibilidade que a cepa selvagem a este alcalóide, indicando que a etapa crítica é a de incisão. Esta hipótese é reforçada pelo fato de que os mutantes do BER também se mostraram resistentes ao tratamento com Ecteinascidin 743. Os dados obtidos neste trabalho contribuem para o esclarecimento do mecanismo de ação deste antitumoral.