

172

**BLOQUEADORES DE TOPOISOMERASE I: AÇÃO RECOMBINOGÊNICA E POTÊNCIA GENOTÓXICA EM CÉLULAS SOMÁTICAS DE *Drosophila melanogaster*.** Graciela P. Tybusch<sup>1</sup>, Kênya S. Cunha<sup>2</sup>, Maria Luíza Reguly<sup>1</sup> e Heloísa H.R. de Andrade<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Depto de Genética, UFRGS, POA-RS; <sup>2</sup>Depto de

Ciências Fisiológicas, UFG, Goiânia-GO).

A camptotecina e seus análogos semi-sintéticos definem uma nova família de quimioterápicos que atuam bloqueando a enzima topoisomerase I - destacando-se duas drogas de uso clínico, o CPT-11, que quando metabolizado transforma-se em SN-38, e o topotecano. Estes quimioterápicos se ligam à topoisomerase I, impedindo a religação das quebras simples, que são geradas pela enzima com a finalidade de relaxar a supertorção do DNA. Além disto, quebras duplas podem ser produzidas no momento em que a forquilha de replicação atinge a quebra simples. Considerando-se que o acúmulo de quebras, simples e duplas, podem levar a fixação de alterações genômicas, nos propusemos a avaliar, quantificar e comparar o potencial genotóxico destes bloqueadores, através do Teste para Detecção de Mutação e Recombinação Somática em *D. melanogaster* (SMART). Os resultados obtidos demonstraram que: (i) o topotecano é a droga com maior potencial genotóxico (2.208 clones/10<sup>5</sup> cels./mM); (ii) a camptotecina, o SN-38 e o CPT-11 são, respectivamente, 6 (356 clones/10<sup>5</sup> cels./mM), 11 (208 clones/10<sup>5</sup> cels./mM) e 28 (80 clones/10<sup>5</sup> cels./mM) vezes menos potentes que o topotecano; (ii) pelo menos 81% da genotoxicidade total destes bloqueadores deve-se a recombinação mitótica, destacando-se a camptotecina como a droga com maior atividade recombinacional (92%); (iii) a camptotecina induziu clones com maior número médio de células mutantes, o que é indicativo da sua instabilidade química. O conjunto destes dados aponta para o CPT-11 como a droga de escolha em protocolos de tratamento tumoral – desde que ambos os quimioterápicos (CPT-11 e topotecano) apresentem resposta clínica similar. (PROPESQ, CAPES, FAPERGS).