



<b>Evento</b>	Salão UFRGS 2013: SIC - XXV SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
<b>Ano</b>	2013
<b>Local</b>	Porto Alegre - RS
<b>Título</b>	Avaliação do potencial mutagênico do 5-fluorouracil e do seu metabólito FdUMP em células somáticas de <i>Drosophila melanogaster</i> .
<b>Autor</b>	VICENTE RUTKOSKI DA SILVA
<b>Orientador</b>	MAURICIO LEHMANN
<b>Instituição</b>	Universidade Luterana do Brasil

As fluoropirimidinas têm sido amplamente utilizadas no tratamento de tumores malignos, especialmente colorretal, mama, cabeça e pescoço há mais de 40 anos. Sua função é atuar como antimetabólitos, inibindo a biossíntese do DNA e RNA. Entre estes se destaca o 5-fluorouracil (5-FU) cujo mecanismo de ação é atribuído principalmente à incorporação errônea de fluoronucleotídeos no DNA e RNA durante a síntese destes, e também à inibição da enzima timidilato sintase (TS), exercida pelo seu metabólito ativo, o 5-fluoro-2'-deoxiuridina 5'-monofosfato (FdUMP). Para exercer a sua ação antitumoral o quimioterápico 5-FU passa por uma série de etapas de metabolização, onde alguns metabólitos podem ser incorporados às moléculas de DNA e RNA ou ainda, como no caso do FdUMP, inibir enzimas envolvidas no processamento destas moléculas. Desta forma, torna-se importante investigar as diferenças existentes nos mecanismos de ação e efeitos colaterais do 5-FU em relação aos seus metabólitos ativos, com o objetivo de ampliar as possibilidades da aplicação clínica dos diferentes compostos resultantes do metabolismo deste fármaco, como o FdUMP. No presente estudo, foi investigada a atividade mutagênica do 5-FU e do seu metabólito FdUMP, utilizando o Teste para Detecção de Mutação e Recombinação Somática (SMART) em *Drosophila melanogaster*, através do cruzamento padrão (CP). Neste cruzamento são utilizadas duas linhagens de *D. melanogaster* portadoras dos genes marcadores *mwh* e *flr<sup>3</sup>*. A partir deste cruzamento foram obtidas larvas, com duas constituições genotípicas: trans-heterozigotas para os genes marcadores recessivos *mwh* e *flr<sup>3</sup>* (*mwh/flr<sup>3</sup>*) e heterozigotas para o cromossomo balanceador TM3 (*mwh/TM3*), que foram submetidas ao tratamento crônico com cinco diferentes concentrações de 5-FU (12,5; 25; 50, 100 e 200  $\mu$ M) e FdUMP (0,75; 1,5; 3; 6 e 12  $\mu$ M). Os danos genéticos induzidos nas células alvo pode levar à perda de heterozigosidade dos genes marcadores e, desta forma, levar à expressão dos mesmos, que se manifestam, fenotipicamente, como clones de cerdas mutantes nas asas. Estas alterações são identificadas e quantificadas através da análise microscópica em aumento de 400x. Adicionalmente, através da comparação dos dados obtidos no genótipo *mwh/flr<sup>3</sup>* com os observados nas moscas *mwh/TM3* é possível quantificar os danos originados por mutação (gênica ou cromossômica) e aqueles induzidos por recombinação somática. Os resultados mostram que o FdUMP apresentou atividade mutagênica em todas as concentrações utilizadas em ambos os genótipos, enquanto o 5-FU induziu danos genéticos apenas na concentração mais alta. A mutação gênica e/ou cromossômica foi o evento genotóxico mais frequente observado para o 5-FU enquanto 94% da atividade genotóxica do FdUMP foi originada por eventos recombinacionais. Para este último composto esta comparação foi realizada através da padronização do número de manchas por unidade de tratamento ( $\mu$ M). As diferenças observadas entre estes compostos podem estar associadas à quantidade do metabólito FdUMP efetivamente disponível no interior das células-alvo ou aos mecanismos envolvidos na origem dos danos genéticos observados. De fato, a toxicidade genética do FdUMP pode estar relacionada à atividade inibitória deste composto sobre a enzima topoisomerase I, que pode promover ocorrência de quebras duplas no DNA, preferencialmente corrigidas pelo reparo recombinacional. Os dados obtidos no presente trabalho ressaltam necessidade de estudos adicionais que esclareçam não apenas a possível participação da via de reparo por recombinação homóloga, mas também possam elucidar as demais dúvidas envolvidas na origem dos danos genéticos gerados por este metabólito.