

218

VERIFICAÇÃO DO EFEITO CITOTÓXICO E MUTAGÊNICO DO TOPOTECAN EM CÉLULAS PROCARIÓTICAS. *Vladimir de Matos Menger, Adriana Aparecida Paz, Jaqueline de Deos Silveira, Ana Ligia Lia de Paula Ramos e Katia Valença C. L. da Silva* (Departamento de Biofísica, Instituto de Biociências – UFRGS)

Entre os derivados do produto natural camptotecina (CPT), com atividade antineoplásica, está o Topotecan (TPT), obtido pela adição de um grupo dimetilaminometil, na posição 9 do anel A da CPT, que o torna solúvel em água, o que facilita sua formulação para estudos clínicos. A atividade citotóxica dos análogos da CPT está intimamente relacionada à sua ação na enzima topoisomerase I (topo I), não por afetar sua atividade catalítica, mas por estabilizar o complexo que se forma entre a topo I e o DNA, que induz à formação de quebras duplas de cadeia, quando da replicação do DNA. Este modelo explica o aumento de toxicidade causada pelos análogos da CPT, durante a fase S de crescimento celular, mas não o fato de as frações de células mortas, por exposição à CPT, ser algumas vezes maior que a fração da população de células em fase S. Essa observação sugeriu que o atual entendimento dos mecanismos de citotoxicidade desses agentes deva estar incompleto, necessitando, portanto, de maiores estudos, em diferentes organismos. Neste trabalho, a verificação da citotoxicidade e da mutagenicidade do TPT foi realizada em células da bactéria *Salmonella typhimurium*, através do teste de Ames. Neste teste são utilizadas cepas com diferentes tipos de mutações no operon da histidina, que as torna auxotróficas para este aminoácido e que permitem detectar agentes que induzem, por diferentes mecanismos, mutação reversa neste operon. Assim, a cepa TA98 detecta mutagênicos que causam defasagem no referencial de leitura ("frameshift"), a TA100 os que causam substituição de pares de bases e a TA102 os que causam ligação cruzada. Para os testes de toxicidade foi utilizado meio completo solidificado (meio NA) e para o mutagênico, meio mínimo (meio E de Vogel-Bonner). Os testes foram realizados na presença de mistura de ativação metabólica (S9-mix), para as três cepas e na ausência dessa mistura para a TA100. Os controles positivos foram a aflatoxina B1, nos testes com metabolização e a azida sódica, no sem metabolização. As concentrações de TPT utilizadas foram 250, 500, 750 e 1000 micromolar. Em nenhuma das condições analisadas o TPT apresentou efeito mutagênico e/ou citotóxico. (PIBIC/CNPq; GENOTOX).