

SENSIBILIDADE DE MUTANTES DE *Saccharomyces cerevisiae* DEFICIENTES EM SISTEMAS DE REPARAÇÃO DE DNA POR EXCISÃO DE BASES (BER) E EXCISÃO DE NUCLEOTÍDEOS (NER) AO ALACLÓIDE ECTEINASCIDIN 743

Nadine Paese Poletto¹, Daniele Grazziotin Soares², Jenifer Saffi³, Mirian Salvador³, Gilberto Schwartzmann³ e João A. P. Henriques³ – Laboratório de Estresse Oxidativo e Antioxidantes e DCBM/Universidade de Caxias do Sul, GENOTOX/UFRGS e CINCAN/ULBRA.

A Ecteinascidin 743 (Et 743) é um alcalóide tetraisoquinilínico isolado da espécie marinha *Ecteinascidia turbinata* encontrada no mar do Caribe e que 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, decidiu-se avaliar 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* e *rad2*), corroboram os resultados obtidos em mamíferos descritos acima. Entretanto, os mutantes *rad4*, *rad10*, *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 mostraram-se resistentes ao tratamento com Ecteinascidin 743. Os dados obtidos neste trabalho contribuem para o esclarecimento do mecanismo de ação deste agente antitumoral.

Palavras-chave: Ecteinascidin 743, *Saccharomyces cerevisiae*, reparo de DNA

- (1) BIC/UCS
- (2) Orientadora
- (3) Pesquisador

Apoio: PPGP/UCS, GENOTOX/UFRGS, CNPq, FAPERGS