

AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO DOS MECANISMOS DE REPARO DO DNA NA AÇÃO DO ANTINEOPLÁSICO DOXORRUBICINA EM LINHAGENS DE *Saccharomyces cerevisiae*

Janine Boniatti, Diego Bonatto (orientador), Queli Defari Varela, Mirian Salvador - Laboratório de Genética Toxicológica/Instituto de Biotecnologia/UCS - nineboni@yahoo.com.br

A doxorubicina é um antibiótico antitumoral antracíclico isolado de culturas de *Streptomyces peucetius* var. *caesius*, sendo utilizado no tratamento de tumores de mama, pulmão, bexiga, tireóide, sarcomas ósseos e de tecidos moles, entre outros. No entanto o mecanismo de ação da doxorubicina não está totalmente elucidado. Estudos indicam que a sua citotoxicidade pode estar relacionada à capacidade de ligação à membrana celular, reações de oxidação/redução e alterações nas características morfológicas associadas a apoptose, porém, o que mais chama a atenção é sua interação nos processos de replicação celular. A intercalação de seus anéis planos entre as bases nucleotídicas com consequentes danos à síntese de DNA e atividade sobre a membrana lipídica celular inibe a replicação de DNA e pode desencadear a quebra da fita simples pela topoisomerase-II, originando distúrbios sérios na estrutura primária do DNA. Diante disso, este trabalho teve como objetivo avaliar o mecanismo de ação da doxorubicina em linhagens da levedura *Saccharomyces cerevisiae* deficientes na via de reparação de DNA por excisão de nucleotídeos (NER), via de reparação de DNA por excisão de bases (BER), síntese translesão (TLS), recombinação homóloga (HR) e/ou combinadas. Para tanto, utilizou-se um inóculo de 2×10^7 células/mL, em fase exponencial de crescimento, tratados com doxorubicina em diferentes concentrações e incubadas a 28°C por 5 horas, em solução salina com agitação e protegidas da luz. Posteriormente as células foram lavadas, diluídas e semeadas em placas com YEPD, incubadas a 28 °C por 48 horas. A viabilidade celular foi determinada por meio da avaliação do crescimento das colônias. Os resultados indicaram que as linhagens deficientes para as vias NER, BER, TLS e HR, foram sensíveis às concentrações de doxorubicina testadas, já as linhagens rad10 e rad18 (NER) apresentaram-se resistentes. Estes resultados embora preliminares, reforçam o papel das vias de reparação de DNA na tolerância e ou resistência celular a doxorubicina, além de corroborar para diminuir a sua citotoxicidade e aumentar a segurança nos tratamentos.

Palavras-chave: doxorubicina, *Saccharomyces cerevisiae*, reparação de DNA

Apoio: UCS