

**TOPOTECAN: ANÁLISE EM *Sacharomyces cerevisiae* DAS ATIVIDADES MUTAGÊNICA E RECOMBINOGÊNICA.**  
*Geraldine R. Barcelos, Vladimir Menger, Kátia V.C.L. da Silva, Ana Lígia L.P. Ramos.* (Departamento de Biofísica, Instituto de Biociências, UFRGS).

O Topotecan (TPT), um análogo do agente antineoplásico Camptotecina (CPT), foi sintetizado com o objetivo de aumentar a solubilidade em condições fisiológicas e diminuir a citotoxicidade da CPT. O TPT, além de mais solúvel, também apresenta atividade antineoplásica em uma variedade de tumores humanos. O TPT foi o primeiro dos vários análogos da CPT a entrar em testes clínicos no USA. Este agente mostrou-se ativo contra carcinoma não de pequenas células em pulmões e também contra câncer de ovário. O TPT é utilizado para tratamento de pacientes com carcinoma metastático de ovário, após o fracasso da quimioterapia inicial ou subsequente. Ele tem como alvo a enzima nuclear Topoisomerase I (Topo I), e sua ação citotóxica parece não se dever à inibição da atividade enzimática, mas a estabilização do complexo covalente Topo I-DNA, causando quebras duplas de cadeia quando do avanço da forquilha de replicação. Os testes foram realizados com a linhagem diplóide selvagem XS2316 da levedura *Saccharomyces cerevisiae*, com concentrações entre 0,1 a 50 micromolar de TPT. Essa linhagem permite a detecção de mutação reversa e de duas formas de recombinação mitótica (crossing-over e conversão gênica). As culturas celulares foram utilizadas em fase exponencial ou estacionária de crescimento e incubadas em salina, por 3 horas, com doses crescentes da droga. A detecção da indução desses eventos nucleares se fez por plaqueamento e incubação das células tratadas em diferentes meios seletivos onde observou-se o aparecimento de colônias. Com os testes realizados nessas condições não se observou indução de recombinação mitótica ou de mutação reversa (CNPq-PIBIC/UFRGS).