

**I SEMANA ACADÊMICA INTEGRADA  
Cocriar, Viver, Inovar, Despertar (COVID)  
Temáticas para Superar a Pandemia**

**Papel da Reparação do DNA em Lesões Induzidas por Agentes Antitumorais  
(ecteinascidinas) em Células de Mamíferos**

- Dr. João Antonio Pêgas Henriques

- Programa de Pós-graduação em Biotecnologia – Universidade do Vale do Taquari –  
UNIVATES, Lajeado, RS. - Centro de Biotecnologia/Departamento de Biofísica-  
Universidade Federal do Rio Grand do Sul. Porto Alegre, RS

A trabectedina (Yondelis<sup>®</sup>, ecteinascidin-743, ET-743) é um produto natural derivado do mar aprovado para tratamento de sarcoma de tecido mole avançado e recidiva câncer de ovário sensível à platina. O mecanismo de ação da ET-743 foi estudado em modelos eucarióticos de células da levedura *Saccharomyces cerevisiae* e em células de mamíferos, incluindo linhagens tumorais humanas. A utilização do modelo de levedura revelou que o sistema de Reparação por Excisão de Bases (BER) está envolvido com o mecanismo de citotoxicidade da ET-743, proporcionando uma possível explicação para a especificidade da ET-743 em tumores do tipo sarcomas. A resistência dos sarcomas à maioria das drogas clássicas seja devido à alta expressão de APE1 e que a ausência desta proteína torna as células eucarióticas resistentes à ET-743. Estes resultados contribuem para explicar por que sarcomas, tumores que apresentam uma alta expressão dessa proteína, são sensíveis ao tratamento com ET-743. Lurbinectedina é um novo agente anticâncer estruturalmente similar à trabectedina. Ambas ecteinascidinas geram quebras de fita dupla de DNA que são processadas por meio de reparo de recombinação homóloga (HRR), tornando as células deficientes em HRR particularmente sensíveis a esses agentes. Em adição, caracterizou-se a resposta ao dano de DNA (DDR) para a trabectedina e lurbinectedina em células HeLa. Mostrou-se que ambas substâncias ativam o ATM / Chk2 (ataxia-telangiectasia mutada / checkpoint quinase 2) e vias ATR / Chk1 (ATM e RAD3-relacionadas / checkpoint quinase 1). Curiosamente, a inibição farmacológica ATR ou ATM não é acompanhada pelo aumento significativa da atividade citotóxica das ecteinascidinas enquanto que a dupla a inibição de ATM e ATR potencializa fortemente a citotoxicidade. Esses resultados também são observados em células sensíveis à cisplatina e de carcinoma do ovário resistentes. Desta forma, esses resultados identificam ATR e ATM como coordenadores centrais do DDR para ecteinascidinas e fornece uma fundamentação apropriada para combinar esses compostos com inibidores de ATR e ATM. Os dados obtidos neste trabalho indicam que a funcionalidade das vias de reparação de DNA é uma ferramenta útil para prever a resposta clínica da droga e, dessa forma, contribuir na seleção de pacientes que mais podem se beneficiar do tratamento.

Apoio financeiro: CAPES/COFECUB, CNPq, FAPERGS, INSERM- França.

e-mail: [pegas.henriques@gmail.com](mailto:pegas.henriques@gmail.com)