

## RESUMO DE TESES E DISSERTAÇÕES / ABSTRACTS OF THESES AND DISSERTATIONS

### ESTUDO TÓXICO GENÉTICO DE COMBINAÇÕES DE ANTIRRETROVIRAIS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS

### GENETIC TOXIC STUDY OF ANTIRETROVIRAL COMBINATIONS NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

**NILZA NASCIMENTO GUIMARÃES**

**Endereço atual/current address:** Rua da Estrada, Qd. 113 Lt. 11, Vila Brasília, 74905290, Aparecida de Goiânia, Goiás, Brasil/ Rua da Estrada, Qd. 113 Lt. 11, Vila Brasília, 74905290, Aparecida de Goiânia, Goiás, Brazil; e-mail: nilzang2@gmail.com

**Tese de Doutorado/Doctorate Thesis:** Programa de Pós-graduação em Biologia, Universidade Federal de Goiás, UFG, Brasil /Postgraduate Program in Biology, Federal University of Goiás, UFG, Brazil.

**Defendida/Defended:** 06.II.2013

**Orientador/Advisor:** Profa. Dra. Kênya Silva Cunha, Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil/ Department of Biochemistry and Molecular Biology, Institute of Biological Sciences, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil.

**RESUMO:** As terapias antivirais altamente ativas (HAARTs) consistem tipicamente de combinações de dois inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (NRTIs) e um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa (NNRTI) ou um inibidor de proteases (PI), visando sinergia no combate à virulência, menor toxicidade e a prevenção do desenvolvimento de resistência viral aos inibidores da RT. Neste trabalho foi analisada a capacidade de três combinações de NRTIs (AZT+ddI, AZT+3TC e AZT+d4T) induzirem quebras no DNA de células de ovários de Hamster chinês (CHO), por meio do teste Cometa, e o potencial mutagênico e recombinogênico destes combinados em células somáticas de *Drosophila melanogaster*, por meio do teste para detecção de mutação e recombinação somática (SMART). Também foi analisada a interação entre estes fármacos em ambos os testes, para verificar o comportamento dos combinados nos dois modelos experimentais. No teste Cometa, o combinado AZT+3TC foi o mais ativo, aumentando as médias de intensidade das caudas (TI) em quatro das seis concentrações testadas (33/16.3, 100/50, 900/450 e 1350/675  $\mu\text{M}$ ), seguido pela AZT+d4T, que elevou as médias em três das seis concentrações testadas (33/33, 900/900 e 1350/1350  $\mu\text{M}$ ). A combinação AZT+ddI demonstrou aumento dos fragmentos de DNA apenas na menor e na maior concentração aplicada. Pelo teste de Dunett ( $P < 0,05$ ), foi possível observar que o aumento nos fragmentos de DNA dos combinados ocorreu com relação ao d4T e ao 3TC, na maioria das concentrações testadas e com relação à ddI apenas nas concentrações de 600/360 e 1350/810  $\mu\text{M}$ . Com relação ao AZT sozinho, o aumento

do potencial genotóxico se deu apenas na menor concentração do AZT+d4T e nas duas concentrações mais baixas de AZT+3TC. Em culturas de CHO, houve sinergismo entre os fármacos apenas nas menores concentrações das combinações de AZT+d4T e AZT+3TC. Nas demais concentrações destes combinados e em todas as concentrações do AZT+ddI houve antagonismo entre os fármacos. No teste SMART o AZT+ddI e o AZT+3TC tiveram comportamentos semelhantes, com alto potencial indutor de lesões e predomínio de recombinação mitótica (86,38 a 98,36%), sem relação dose-dependente. A combinação AZT+d4T apresentou grande variação do potencial mutagênico e recombinogênico, sem relação dose dependente. Em células somáticas de *D. melanogaster* houve sinergismo entre o AZT e o ddI e antagonismo entre o AZT e o 3TC e entre o AZT e o d4T.

**PALAVRAS-CHAVE:** antirretrovirais; NRTIs; genotoxicidade.

**ABSTRACT:** The highly active antiviral therapy (HAARTs) typically consist of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) in combinations with one non-nucleoside inhibitor of reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) or a protease inhibitor (PI), aiming a synergy in the virulence combating, lower toxicity and preventing the viral resistance development to RT inhibitors. This study analyzed the ability of three NRTIs combinations (AZT+ddI, AZT+3TC and AZT+d4T) induce DNA strand breaks in Chinese hamster ovary cells (CHO), using the Comet assay, and the mutagenic and recombinogenic potential of these combinations in somatic cells of *Drosophila melanogaster*, by the somatic mutation and recombination test (SMART). We also analyzed the interaction between these drugs in both tests, to check the behavior of drug combination in these two experimental models. In the Comet assay, AZT+3TC combination was the most active, increasing the average of tail intensity (TI) in four of the six tested concentrations (33/16.3, 100/50, 900/450 and 1350/675 mM), followed by AZT+d4T which raised the averages in three of six concentrations tested (33/33, 900/900 and 1350/1350 microM). The AZT+ddI combination showed an increase of DNA fragments only at the smaller and the highest concentrations applied. At Dunett's test ( $P < 0.05$ ) increases in DNA fragments of drugs combinations was observed with respect to d4T and 3TC alone, in most of tested concentrations and to ddI alone at 600/360 and 1350/810 $\mu$ M concentrations. With respect to AZT alone, increase of the genotoxic potential occurred only in lower concentration of the AZT+d4T and in two lower concentrations of AZT+3TC. In CHO cultures, there was synergism between the drugs only at lower concentrations of of AZT+3TC and AZT+d4T combinations. In the other concentrations of these combinations and at all concentrations of AZT+ddI, there was antagonism between drugs. In the SMART test AZT+ddI and AZT+3TC had similar behaviors, with high lesions inducing potential and mitotic recombination predominance (86.38 to 98.36%), without dose-dependent relationship. The AZT+d4T combination showed great variation of mutagenic and recombinogenic potential effects, no dose dependent. In somatic cells of *D. melanogaster* there was synergism between AZT and ddI and antagonism between AZT and 3TC and between AZT and d4T.

**KEY WORDS:** antiretroviral; NRTIs; genotoxicity.