

Superando obstáculos: a Síntese de DNA Translesão



William Vieira¹, Eduardo Antonio², Gustavo Kajitani³

¹ Mestrando do Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

² Graduando da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, SP

³ Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, Morro do Cruzeiro, Ouro Preto, MG

Autor para correspondência - williamklebermartins@gmail.com

Palavras-chave: reparo de DNA, síntese translesão, mutação, xeroderma pigmentoso, replicação de DNA, DNA polimerases



A elucidação da estrutura da molécula de DNA foi uma das maiores conquistas da Biologia no século XX. A integridade da dupla-hélice pode ser afetada por agentes internos ou externos que promovem lesões no DNA, as quais podem bloquear a transcrição e replicação do DNA. Devido à sua importância, esses processos envolvendo o DNA estão sujeitos a uma fina regulação e etapas de correção de erros, que visam garantir a qualidade e fidelidade da informação copiada ou transcrita a cada passo pois, as células possuem mecanismos de reparo e de tolerância a lesões no DNA. Dentre os mecanismos de tolerância, a síntese de DNA translesão, tem papel crucial para a sobrevivência celular, além de possuir implicações importantes na evolução e gênese de doenças, pois é um processo que evita o bloqueio da replicação, causado por danos no DNA, pela ação de DNA polimerases especializadas.

O genoma celular codifica as informações genéticas em **fitas antiparalelas** que se organizam na forma de uma dupla hélice de DNA. Todas as vezes que a célula entra em fase S, inicia-se um processo de replicação desse material genético, no qual cada célula filha recebe uma cópia do genoma.

Em eucariotos existem diferentes **origens de replicação**, ao longo do genoma, que são ativadas em momentos diferentes no decorrer da fase S. Cada origem de replicação (Ori) gera duas forquilhas de replicação, formando

uma bolha que progride em direções opostas à medida que as fitas de DNA vão sendo replicadas. É importante lembrar que, devido à estrutura antiparalela das fitas de DNA e a direção da síntese (5' para 3'), as duas fitas da forquilha são replicadas de uma forma diferente. A fita *leading* (fita contínua) é replicada de forma contínua em direção à progressão da forquilha. Já a fita *lagging* (fita descontínua) é replicada em fragmentos curtos e descontínuos, que são chamados de Fragmentos de Okazaki, processados e ligados até formar uma fita contínua de DNA (Figura 1).

Fitas antiparalelas - é o modo como as cadeias de DNA se organizam paralelamente, mas com sentido inverso: uma das fitas está na direção 3' - 5' e, a outra, na direção 5' - 3'.

Origens de replicação - são regiões com sequências específicas de nucleotídeos no DNA nas quais se ligam proteínas que realizam a abertura da dupla hélice e permitem o início da replicação de novas moléculas de DNA.

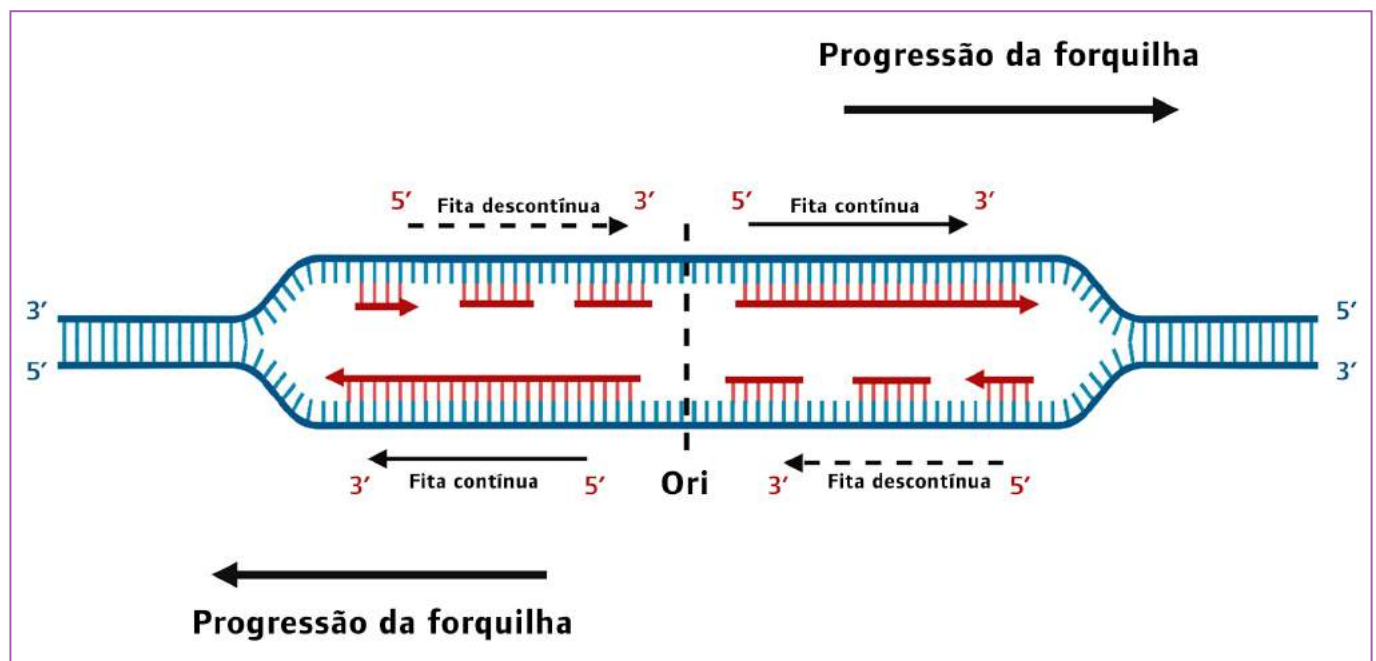


Figura 1. Representação de duas forquilhas de replicação produzidas pela mesma origem, formando uma bolha de replicação.

Seletivas e fiéis: as polimerases replicativas

Nosso genoma codifica diferentes tipos de DNA polimerases. As polimerases replicativas, aquelas responsáveis por replicar a maior parte do DNA durante a fase S do ciclo celular, têm uma estrutura que é especialmente adaptada para maximizar a eficiência e fidelidade da replicação. Essas características são responsáveis por lhes garantir uma alta processividade, que é a capacidade de alongar a nova fita de DNA em

vários nucleotídeos, antes de se dissociar da fita-molde. Entretanto, se a processividade confere eficiência, é necessário garantir que os nucleotídeos inseridos estejam de fato corretos, através de um conjunto de mecanismos que visam garantir a fidelidade da replicação. Estes mecanismos consistem: a) na seletividade da polimerase; b) na atividade de revisão molecular (feita pela própria polimerase - *proofreading* - do inglês); c) no reparo de bases com pareamento errôneo (*mismatch*, do inglês). A combinação destes três níveis de segurança é o que garante que a taxa de mutação *in vivo* seja menor que um erro para cada bilhão (ou mais) de pares de bases copiados.

dNTP - nucleotídeo de DNA, no qual N pode corresponder a A (adenina), T (timina), C (citocina) ou G (guanina).

Danos no DNA - são alterações não herdáveis na estrutura do DNA que podem causar comprometimento de funções celulares como transcrição e replicação e podem desencadear um processo de mutagênese caso não sejam reparadas.

A seletividade de uma polimerase refere-se à sua capacidade de selecionar e inserir o nucleotídeo correto (aqui chamado **dNTP**). Esta propriedade é largamente influenciada pela estrutura da enzima e ocorre pois o sítio ativo destas enzimas tem espaço apenas para nucleotídeos que sejam capazes de formar as ligações de hidrogênio, de acordo com o pareamento correto, garantindo que desde o início o processo de polimerização seja fiel à fita-molde.

Desafios da replicação do DNA

Nesse contexto, a replicação de DNA, com alta precisão e taxa muito pequena de erros, possibilita a manutenção da informação genética. Entretanto, as características que fornecem às polimerases replicativas alta fidelidade, também são aquelas responsáveis

por fazer com que as polimerases replicativas sejam facilmente bloqueadas pela presença de **danos no DNA** (Figura 2). Nesse sentido, é importante lembrar que todos os organismos vivos estão continuamente expostos a agentes capazes de danificar o material genético e que ameaçam a integridade do genoma, fazendo com que as polimerases replicativas sejam sujeitas a esse tipo de bloqueio de forma recorrente. Por conta disso, as células são equipadas com diversas enzimas capazes de remover a lesão e reparar o DNA, permitindo que a replicação prossiga sem problemas. Contudo, existem situações em que o reparo não ocorre e as lesões persistem na fita de DNA, bloqueando a polimerase replicativa e paralisando a forquilha. A paralisação, se mantida por muito tempo, pode levar ao colapso da forquilha de replicação, que pode ocasionar quebras no DNA e gerar graves consequências derivadas dessas lesões, dentre elas maior risco de mutagênese ou morte celular.

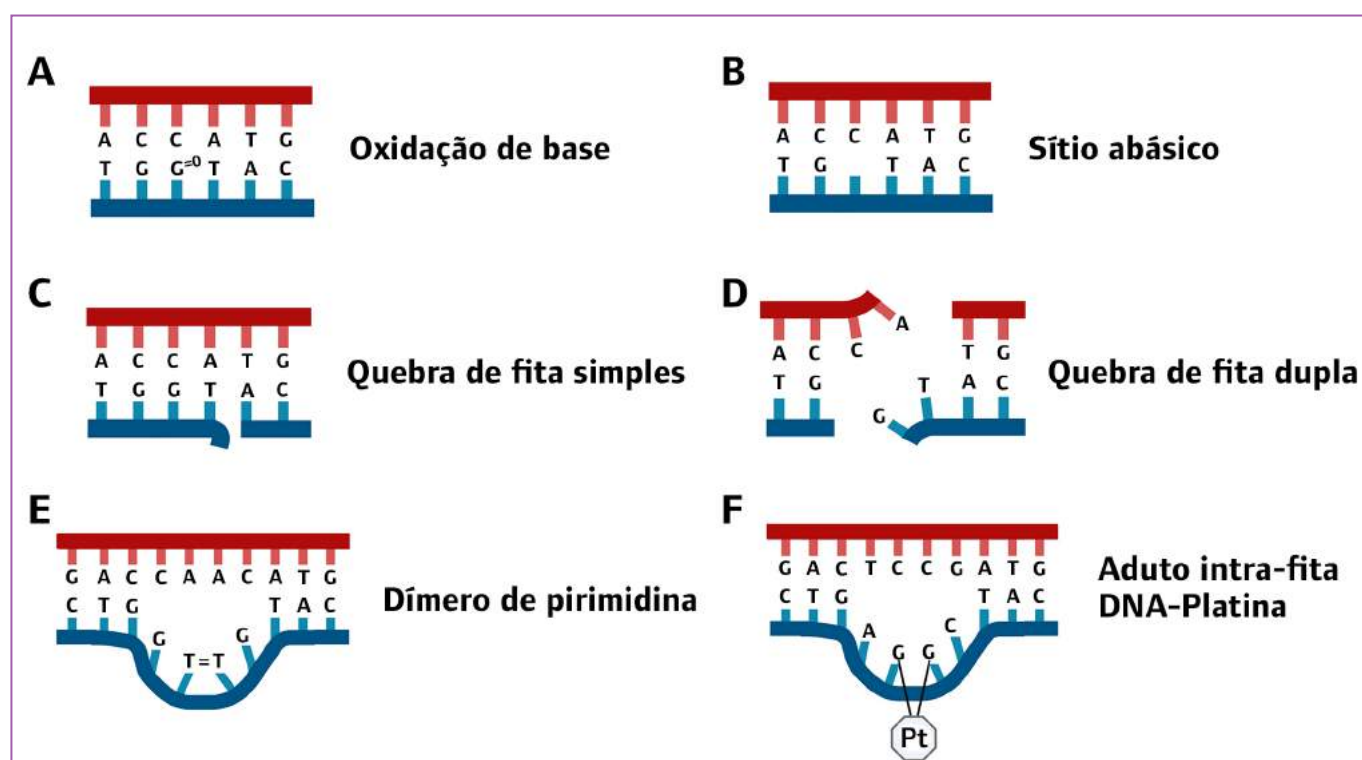


Figura 2.

Representação de alguns tipos de lesões no DNA. (A) Oxidação da base guanina, utilizada na figura para exemplificar um dano do tipo oxidação de base. (B) Perda da base guanina que pareava com a citosina, gerando um sítio abásico. (C) Quebra no esqueleto pentose-fosfato em uma das fitas de DNA. (D) Quebra no esqueleto pentose-fosfato em duas fitas da mesma molécula de DNA, gerando uma quebra de fita dupla e, em cada fita, pontas de fitas simples. (E) Dímero entre duas pirimidinas (no caso, duas timinas) da mesma fita de DNA, causados pela formação de uma dupla ligação entre elas. (F) Ligação entre um átomo de platina e duas bases de guanina, gerando um aduto intra-fita (ligação de bases da mesma fita do DNA) de DNA-Platina.

Diante do problema de lesões não reparadas, mecanismos que viabilizam a sobrevivência celular e a duplicação do genoma foram selecionados durante a evolução. Como uma de suas principais estratégias, as células possuem a capacidade de utilizar polimerases especializadas que consigam atravessar a lesão. A esse mecanismo damos o nome de “Síntese Translesão” (do inglês - *Translesion Synthesis* - TLS).

Da replicação à descoberta da síntese translesão

A replicação do DNA ocorre de modo semi-conservativo em que cada fita da molécula de DNA original (parental) dá origem a outra fita (fita-filha), resultando na formação de

duas moléculas de DNA, cada uma contendo uma fita-parental e uma fita-filha. Para o processo são necessárias DNA polimerases, enzimas capazes de sintetizar novas fitas de DNA utilizando como moldes as fitas de DNA parentais.

Estudos sobre essas enzimas foram iniciados em meados de 1950, em bactérias *Escherichia coli*, que são organismos modelo amplamente utilizados para o estudo de diversos mecanismos biológicos. Os estudos demonstraram que a replicação do DNA é essencial para o processo de mutagênese que acontece porque as polimerases possuem uma taxa de erro, podendo inserir bases erradas durante a síntese de um novo DNA. Caso o erro não seja corrigido, ele pode ser fixado na molécula de DNA, mudando assim a sua sequência. A essa mudança na informação genética damos o nome de “mutação” (Figura 3).

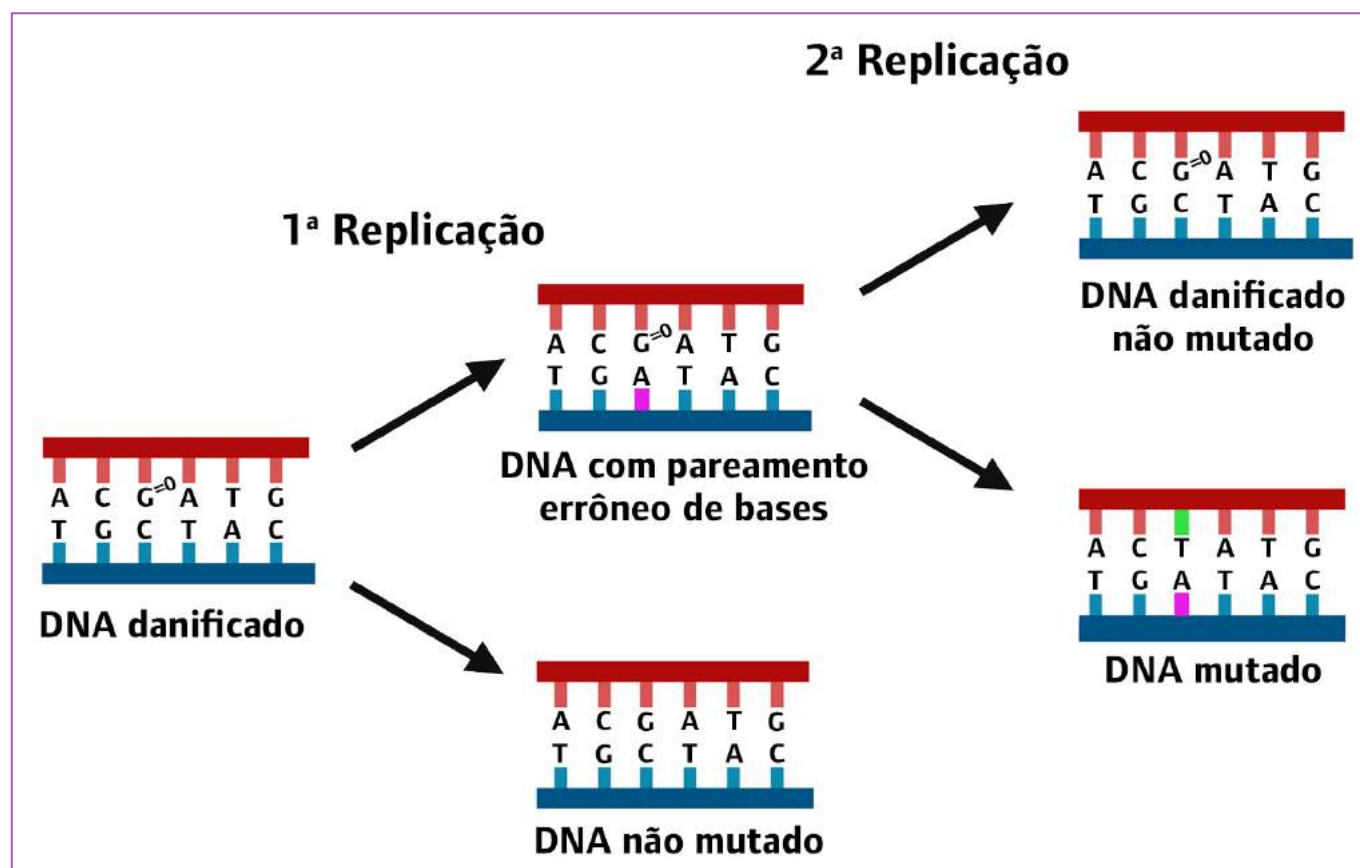


Figura 3.

Ilustração de um possível processo de mutagênese durante a replicação. Um DNA danificado pode gerar um pareamento errôneo de bases, como exemplificado pela guanina oxidada pareando com uma adenina após a replicação do material genético. Caso esse erro não seja corrigido, ele pode ser fixado no genoma como uma mutação, em uma segunda rodada de replicação.

Estresse genotóxico - é a condição que uma célula sofre ao ser exposta a agentes capazes de lesar o DNA.

Linhagens mutantes - são linhagens que adquiriram mutações genéticas e que podem ter sua origem traçada a partir de uma linhagem de referência.

REV - Abreviação do inglês *reversionless*, não reversível, devido às linhagens de *S. cerevisiae* com uma diminuição da capacidade de reverter um fenótipo, através de mutações, após dano no DNA.

Os estudos em *E. coli* também demonstraram que a taxa de mutações pode ser aumentada caso as células passem por uma situação de **estresse genotóxico**, por exemplo, após serem irradiadas com luz ultravioleta (UV), um tipo de radiação capaz de induzir danos no DNA. Esses danos, por sua vez, podem desencadear na bactéria uma ativação do sistema de reparo de DNA, parada do ciclo celular e indução de mutações. A esses efeitos em bactérias foi dado o nome de Resposta SOS. Posteriormente, foi observado que algumas **linhagens mutantes** de *E. coli* não possuíam o aumento na mutagênese associada à presença de danos no DNA, o que indicava que o processo teria fatores genéticos envolvidos, entre eles os genes *umuC* e *umuD*, cuja função não era ainda totalmente esclarecida.

Genes com propriedades similares estavam sendo estudados também em outros organismos, como os genes **REV** de leveduras que, quando mutados, também diminuíam muito a taxa de mutação em resposta a da-

nos no DNA. No entanto, apesar da identificação do envolvimento dos genes *REV* e genes *umu* na mutagênese, não se conhecia a função ou o mecanismo das proteínas codificadas por eles.

Em 1996, foi descoberto que a proteína Rev1 de leveduras é uma DNA polimerase que, apesar de não conseguir polimerizar grandes extensões de DNA, era capaz de inserir um nucleotídeo (no caso, uma citosina) oposto a um sítio abásico, que é um tipo de dano no DNA (Figura 2B). A partir dessa descoberta, começaram a investigar outros genes com funções similares e, assim, observaram que outras proteínas eram capazes de polimerizar DNA danificado, mas não prosseguiram na síntese do material genético. Os estudos demonstraram que tais proteínas eram DNA polimerases capazes de realizar o processo que ficou conhecido como Síntese Translesão. As principais descobertas científicas que permitiram a elucidação do mecanismo de síntese translesão estão dispostas de forma resumida na Figura 4.

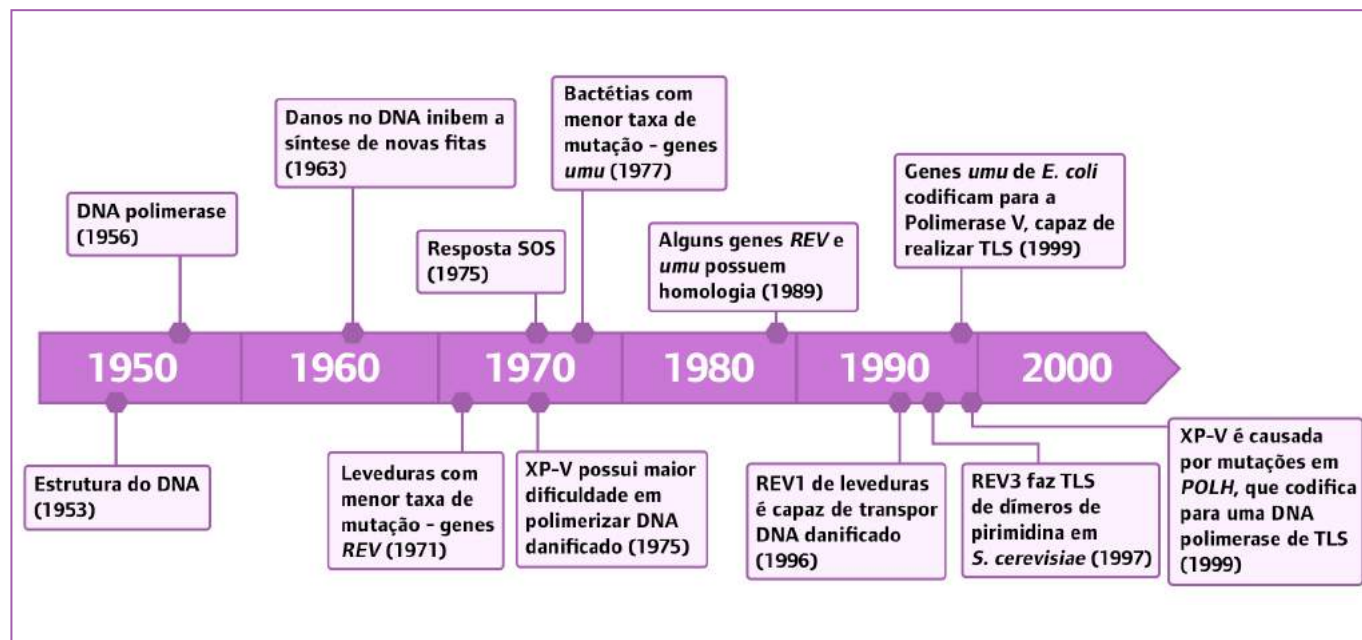


Figura 4. Linha do tempo das principais descobertas que contribuíram para o entendimento do mecanismo de síntese translesão.

A Síntese Translesão foi designada como um mecanismo de tolerância ao dano, visto que nela a lesão permanece na fita de DNA, podendo ser, ou não, removida posteriormente pelos mecanismos de reparo. Apesar da possibilidade da lesão permanecer no genoma, a síntese translesão permite o desbloqueio da forquilha e a continuação da replicação do DNA, evitando problemas maiores como quebras no DNA. Neste caso, observa-se que, após o bloqueio da polimerase replicativa, há uma substituição por uma polimerase especializada do tipo Síntese Translesão. Essas polimerases têm em sua estrutura sítios capazes de acomodar os modelos de DNA lesionados, permitindo que elas consigam transpor a lesão e façam a incorporação de alguns nucleotídeos após o dano, sendo posteriormente substituídas pela polimerase replicativa que continuará o processo de replicação.

A partir do sequenciamento dos genes que codificam para as polimerases, foi possível

classificá-los em famílias, utilizando critérios evolutivos. A classificação demonstra também a importância das polimerases TLS para os organismos. Apesar da grande divergência que ocorreu entre procariotos e eucariotos, os genes das polimerases TLS mantêm um alto nível de conservação, sendo a maioria deles membros do grupo de proteínas conhecido como polimerases da família Y.

Pedindo socorro: as polimerases TLS e o sistema SOS em bactérias

A descoberta do sistema SOS, um sistema até o momento observado somente em bactérias, foi um marco importante no contexto da descoberta de mecanismos de reparo e de tolerância ao dano, porque o sistema basicamente consiste em um processo ativado em



resposta a uma grande quantidade de danos capazes de inibir as DNA polimerases, promovendo a inibição do ciclo celular, indução de sistemas de reparo e de síntese translesão do DNA, o que culmina numa maior sobrevivência e indução de mutagênese nessas bactérias.

O bloqueio das DNA polimerases por lesões no DNA resulta na persistência de porções de DNA simples-fita após abertura pela helicase. Na bactéria *E. coli*, a proteína RecA se liga ao DNA simples-fita, representando o sinal para a ativação da resposta SOS, a qual leva à expressão de mais de 30 genes envolvidos na resposta SOS, incluindo DNA polimerases que realizam síntese translesão. Entre eles estão aqueles que codificam para as DNA polimerases IV e V, ambas da família Y de polimerases, cuja atividade está envolvida diretamente na mutagênese no genoma bacteriano. Tal é a capacidade dessas polimerases na tolerância a danos e mutagênese, que o sistema SOS foi utilizado como base para o desenvolvimento de testes de mutagenicidade para detecção de agentes carcinógenos e genotóxicos em bactérias.

O preço da infidelidade: as polimerases de TLS em eucariotos

Em eucariotos, as polimerases replicativas alfa (α), delta (δ) e épsilon (ϵ), pertencentes à família B das polimerases catalisam a síntese do DNA nuclear, enquanto a polimerase gama (γ), que pertence à família A, catalisa a síntese de DNA mitocondrial. As quatro polimerases são responsáveis pela síntese da maior parte do DNA (não lesionado) da célula eucariótica e são muito precisas, tendo uma taxa de erro de menos que 1 para cada 10.000 nucleotídeos inseridos, considerando substituições, inserções ou deleções de base única.

As principais polimerases que realizam síntese translesão em mamíferos, membras da família Y, são as polimerases eta (η), iota (ι),

kappa (κ) e Rev1. Uma outra polimerase, a zeta (ζ), pertence à família B, mas tem importante papel na síntese translesão, sendo inclusive capaz de interagir com as polimerases da família Y. Essas polimerases têm diferenças estruturais significativas quando comparadas às polimerases replicativas e tais diferenças são responsáveis pelas vantagens e desvantagens associadas com a atividade dessas enzimas.

A ausência da atividade de revisão é uma das principais diferenças entre as polimerases replicativas e as de síntese translesão, uma vez que a atividade não está presente nas polimerases que realizam síntese translesão, ou seja, se por um lado as polimerases eta, iota, kappa, zeta e Rev1 têm um sítio catalítico maior e capaz de acomodar lesões distorcivas no DNA, podendo inserir nucleotídeos mesmo na presença de danos, falta-lhes a capacidade de revisão, implicando menor fidelidade durante a replicação através de danos.

A capacidade das polimerases de síntese translesão de acomodar lesões dentro de seu sítio ativo tem impacto sobre a sua seletividade, uma vez que o maior espaço implica maiores chances de ocorrência de pareamento errôneo entre nucleotídeos, já que a estrutura não é tão justa como aquela das polimerases replicativas. Fica evidente aqui que o processo de síntese translesão é um mecanismo complexo: se por um lado é necessário para tolerar danos com os quais as polimerases replicativas são incapazes de lidar, as características estruturais das polimerases que o realizam, levam a uma maior taxa de erro, participando ativamente da mutagênese.

Por conta disso, a atividade de síntese translesão deve ser muito regulada, ocorrendo apenas quando estritamente necessária. Estima-se que a taxa de erro da polimerase zeta seja 70 vezes maior que a da polimerase épsilon. A taxa é ainda maior para as polimerases eta e iota que têm uma taxa de erro de aproximadamente 2.000 e 20.000 vezes superior à da polimerase épsilon, respectivamente (Tabela 1), indicando que elas podem contribuir grandemente para a mutagênese, podendo ter graves efeitos deletérios.

DNA Polimerase	Família	Mutações/10.000 pb
γ (gama)	A	< 0,01
α (alfa)	B	2
δ (delta)	B	0,1
ϵ (épsilon)	B	< 0,01
ζ (zeta)	B	5
η (eta)	Y	300
ι (iota)	Y	3000
κ (kappa)	Y	60
Rev1	Y	??

Tabela 1.
Fidelidade das polimerases eucarióticas em DNA sem danos. As taxas de erro estimadas para as polimerases selecionadas das famílias A, B e Y são apresentadas como mutações por 10.000 pares de bases (Mutações/10.000 pb), e os dados representam uma média para todos os possíveis eventos mutagênicos. Adaptado de Gearhart, P., Wood, R., 2001.

Paradoxalmente, a mutagênese também é um processo essencial para a evolução e não está sempre associada a prejuízos biológicos. Talvez o melhor exemplo seja o papel crucial que as mutações desempenham no fenômeno da hipermutação somática dos genes da imunoglobulina. Trata-se da alta taxa de mutação responsável pela variabilidade dos anticorpos durante a resposta imune dos vertebrados. Uma vez que a geração de anticorpos específicos para antígenos novos deve se dar a partir de um número limitado de genes frente a um número gigantesco de antígenos possíveis, a mutagênese tem papel crucial nesse caso, e as polimerases envolvidas em síntese translesão têm sido correlacionadas com diferentes etapas desse processo.

Regulação dos mecanismos de síntese translesão

Apesar das características intrínsecas das polimerases do tipo TLS promoverem a sobrevivência celular, ao permitirem que as forquilhas de replicação bloqueadas sejam liberadas, elas também podem ser potencialmente prejudiciais para a célula se não forem bem controladas. A regulação do processo de síntese translesão começa com o acesso dessas polimerases aos sítios de síntese de DNA, visando evitar uma extensa polimerização, potencialmente mutagênica e não programada.

De maneira geral, a regulação baseia-se em um balanço celular que visa manter um recrutamento apropriado e evitar uma atividade indesejada das polimerases. A estratégia comum nos diferentes organismos envolve remover a DNA polimerase replicativa bloqueada e recrutar a DNA polimerase capaz de realizar síntese translesão por meio de um controle refinado de interações entre proteína-proteína e proteína-DNA (como exemplificado utilizando a polimerase η na Figura 5).

As DNA polimerases precisam estar presas no DNA através da interação com um complexo proteico que funciona como um grampo que desliza sobre o DNA. Em eucariotos esta espécie de grampo é chamado de Antígeno Nuclear de Célula Proliferativa (do inglês: *Proliferating Cell Nuclear Antigen* - PCNA), e é central para a regulação do processo de síntese translesão, visto que as **modificações pós-traducionais** sofridas pela proteína PCNA (**ubiquitinação** ou **Sumoilação**) regulam a perda ou ganho de afinidade das polimerases pela PCNA e, portanto, possibilitam uma forma de seleção dessas polimerases.

O recrutamento das polimerases TLS ocorre somente após o bloqueio de uma polimerase replicativa. O bloqueio leva a uma exposição de DNA simples-fita, que é rapidamente coberto por uma proteína chamada de Proteína de Replicação A (do inglês, *Replication Protein A* - RPA). A presença de RPA no

Modificações pós-traducionais - são alterações na estrutura proteica que acontecem após a tradução da proteína e que são mais comuns em eucariotos.

Ubiquitinação - é o processo de modificação química na qual uma molécula de ubiquitina, uma pequena proteína, é ligada covalentemente a uma proteína-alvo.

Sumoilação - é o processo enzimático em que uma proteína SUMO é ligada covalentemente a uma outra proteína-alvo.

DNA sinaliza para a monoubiquitinação de PCNA, que faz com que PCNA perca afi-

nidade pela polimerase replicativa, e ganhe afinidade por polimerases do tipo TLS.

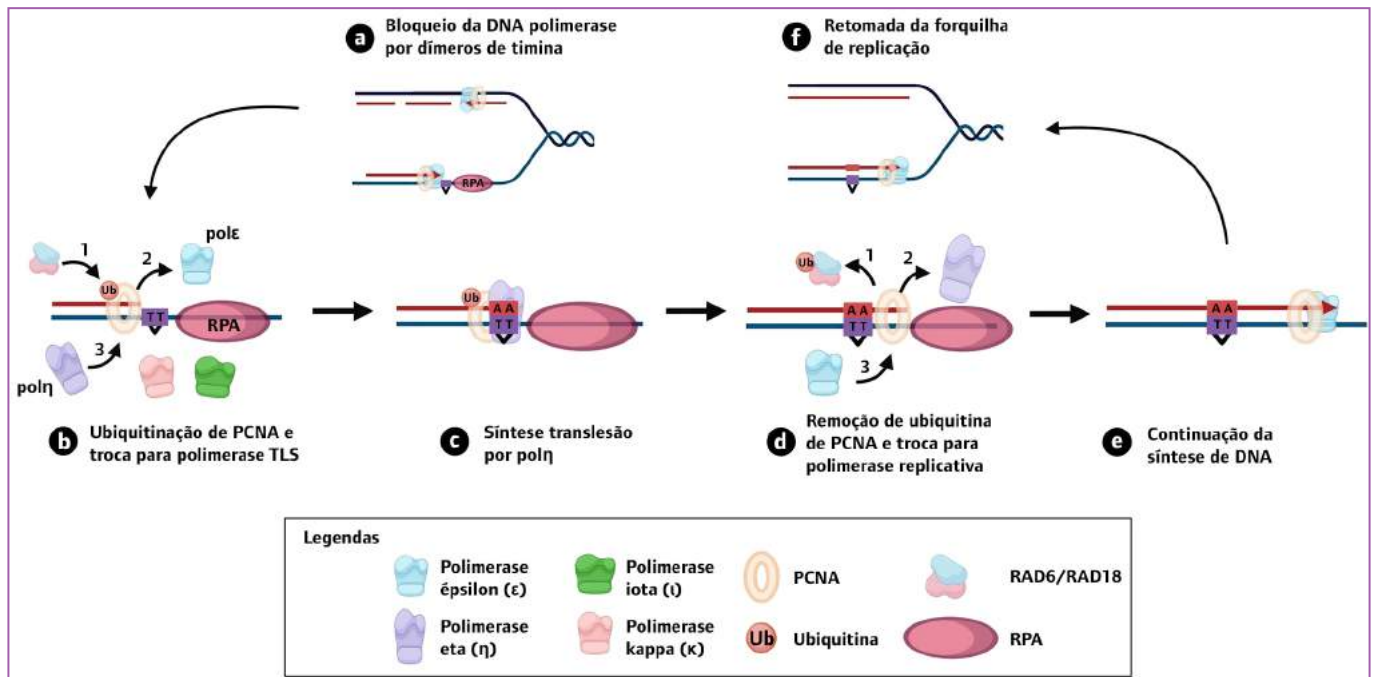


Figura 5.

Mecanismo da síntese translesão pela DNA polimerase eta.

(a) Dímeros de pirimidina, exemplificados pela ligação entre duas timinas, bloqueiam a polimerase épsilon, uma DNA polimerase replicativa. (b) Em resposta a esse bloqueio, a proteína RPA é recrutada para proteger o ssDNA, e o complexo proteico RAD6/RAD18 ubiquitina o grampo PCNA (1), para que a polimerase de replicação seja removida (2), e ocorra a troca por uma polimerase TLS, no caso, a polimerase eta (3). (c) Essa polimerase é capaz de corretamente transpor os dímeros de timina, adicionando duas adeninas na fita-filha. (d) Após a TLS, a ubiquitina na PCNA é removida (1), a polimerase de TLS se desliga da PCNA (2), e a polimerase replicativa retorna à maquinaria de replicação (3). (e-f) A replicação do DNA retorna a progredir normalmente."

Além da interação com o grampo deslizante, as células possuem outros mecanismos para controlar a ativação da síntese translesão, através da regulação da expressão de genes e de modificações pós-traducionais de proteínas envolvidas com o processo. Os mecanismos permitem um rápido recrutamento dessas polimerases em forquilhas bloqueadas, facilitando a troca da polimerase replicativa que está associada ao PCNA por uma polimerase TLS, que será selecionada a partir da sua capacidade de acomodar determinado tipo de lesão no DNA, permitindo a transposição da lesão e a continuidade da replicação do DNA, que posteriormente será retomada pela polimerase replicativa após a inserção de alguns nucleotídeos pela DNA polimerase de síntese translesão.

Síntese translesão e resistência tumoral

Grande parte dos fármacos hoje utilizados na clínica para o tratamento de tumores são os chamados quimioterápicos alquilantes, que ganham esse nome pela capacidade de se ligar ao DNA causando danos a ponto de comprometer a sobrevivência das células tu-

morais. A ideia por trás dessa abordagem terapêutica é que, uma vez que as células tumorais se dividem muito mais rapidamente que as células normais, o processo de replicação do DNA é especialmente importante para a progressão da doença. Assim, a presença de danos, capazes de parar a forquilha de replicação, é especialmente danosa para as células tumorais. Por exemplo, o quimioterápico cisplatina, muito empregado no tratamento de vários tipos de câncer, é capaz de se ligar diretamente ao DNA formando danos do tipo aduto intra-fita (Figura 2F) e culminando na morte das células tumorais.

Por outro lado, a capacidade das polimerases envolvidas em síntese translesão de sintetizar DNA através de lesões, como as geradas por cisplatina, faz delas um elemento-chave no desenvolvimento de resistência tumoral a quimioterápicos, já que células tumorais também possuem as polimerases TLS. Por isso, algumas estratégias recentes na busca por novas terapias antitumorais envolvem o desenvolvimento de moléculas capazes de inibir as polimerases TLS. As moléculas seriam usadas em conjunto com algum quimioterápico, potencializando os efeitos antitumorais.

De costas para o sol: aprendendo a viver no escuro

Quando pensamos em manifestações clínicas causadas pela falta de síntese translesão, é imprescindível que falemos sobre a Xeroderma Pigmentoso (XP). Ela é uma doença hereditária rara, de herança autossômica e recessiva. Os pacientes portadores dessa síndrome genética apresentam alta sensibilidade à luz ultravioleta, pele com hipo ou hiperpigmentação, seca, com muitas lesões e aumento da incidência de câncer nas áreas que são expostas à luz solar. Ressalta-se que, quando se fala em aumento da incidência de câncer, estamos falando de um aumento de cerca de 10.000 vezes em pacientes XP quando comparados à população em geral e o primeiro tumor de pele geralmente aparece antes dos 20 anos de idade. Além desses sintomas característicos na pele, alguns grupos de pacientes XP podem apresentar neurodegeneração progressiva, dependendo do gene mutado. Até o momento não há cura para nenhum dos sintomas desses pacientes, sendo que a principal estratégia para prevenir os sintomas da pele é a proteção contra a luz do sol e fazer a retirada cirúrgica dos tumores conforme eles surgem.

O fenótipo dos pacientes XP deve-se a mutações em genes (XPA a XPG) relacionadas ao reparo de DNA e à incapacidade de remoção de lesões induzidas pela luz solar. Entretanto, cerca de 20-25% do total de pacientes XP, possuem uma forma variante da doença, Xeroderma Pigmentoso Variante (XP-V), e apresentam sintomas semelhantes aos dos demais pacientes XP, mais leves em alguns casos e sem problemas neurológicos. Estudos demonstraram que os pacientes XP-V não apresentam deficiência no reparo de DNA, mas sim em um mecanismo de síntese translesão que ocorre devido a uma mutação no gene POLH, localizado no cromossomo 6, que codifica para a polimerase η , responsável por realizar a síntese translesão frente a determinadas lesões no DNA, especialmente as causadas por radiação ultravioleta.

Assim, ao serem expostos à luz solar, os pacientes têm alta indução na formação de tumores de pele, mesmo tendo o sistema de reparo funcional.

No Brasil foi identificada uma comunidade no centro-oeste do país (Vila de Araras, no município de Faina, Goiás), na qual muitos pacientes foram diagnosticados com XP, especificamente como pacientes XP-V. A comunidade está localizada na região dos trópicos, onde há maior incidência de luz solar, gerando um cenário bastante prejudicial para os pacientes. A falta de um atendimento médico, de um diagnóstico precoce, a desinformação e o preconceito sofridos por esses pacientes levam a uma diminuição drástica da qualidade de vida.

Alguns protocolos de terapia gênica, visando a cura desses pacientes, vêm sendo desenvolvidos e estudados em centros de pesquisa do país e do mundo. Entretanto, até o momento, nenhum dos estudos resultou em um método seguro e eficiente para ser aplicado nos pacientes.



Como não existe cura para estes pacientes, o diagnóstico precoce, o conhecimento da sociedade a respeito dessas síndromes e o aconselhamento genético das famílias são fundamentais para evitar o agravamento do quadro clínico dos pacientes. Sendo assim, eles precisam se manter protegidos da luz solar, devendo usar fotoprotetores muito fortes, roupas e acessórios com proteção para luz ultravioleta.

Considerando-se todo o contexto relativo à síndrome, evidencia-se a necessidade de criação de políticas públicas que garantam a esses pacientes as condições necessárias para uma boa prevenção e melhora na qualidade de vida, já que muitos deles ficam até mesmo impossibilitados de trabalhar durante o dia, por terem que evitar a exposição à luz solar.

A discussão sobre tais medidas vai além do conhecimento científico teórico e ganha um papel social, evidenciando o papel da Ciência como instrumento de transformação social, capaz de promover mudanças mais palpáveis socialmente e para o bem-estar da população.



Agradecimentos

Agradecemos a colaboração do Dr. Carlos Frederico Martins Menck e da Dra. Veridiana Munford pelas contribuições realizadas no desenvolvimento do manuscrito. Todas as figuras foram feitas utilizando a plataforma Biorender.

Para saber mais

AGNEZ-LIMA, L. F.; MEDEIROS, S. R. B.; MARQUES, R. C. P.; PINHEIRO, M. M.; MENCK, C. F. M. Processos de reparo de DNA: garantindo a estabilidade do material genético. In: RIBEIRO, L. R.; SALVADORI, D. M. F.; MARQUES, E. K. (org.). *Mutagênese Ambiental*. Canoas: Editora da Ulbra, 2003. Cap. 3. p. 49-79.

FIORAVANTI, C. Luta contra o sol: pesquisadores, médicos e moradores de um povoado se mobilizam para controlar uma doença hereditária agravada pela exposição à luz do dia. *Pesquisa Fapesp*, São Paulo, n. 199, p. 44-49, set. 2012. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/2012/09/14/luta-contr-o-sol/>. Acesso em: 07 maio 2020.

GEARHART, P.J.; WOOD, R. D. Emerging links between hypermutation of antibody genes and DNA polymerases. *Nature Reviews Immunology*, v. 1, n. 3, p. 187-192, 2001. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/35105009>.

SALE, J. E.; LEHMANN, A. R.; WOODGATE, R. Y-family DNA polymerases and their role in tolerance of cellular DNA damage. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, v. 13, n. 3, p. 141-152, 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrm3289>.

SOL Inimigo: O drama do povo no Recanto das Araras. Direção de Leandro Cunha. Realização de Grupo de Criação e Produção de Cinema da Coordenação de Arte e Cultura / Proex / Puc Goiás. Roteiro: Valdivino Braz. Cidade de Goiás: Puc Goiás, 2012. Color.

SILVEIRA, E. Xeroderma pigmentoso: o vilarejo de Goiás com a maior incidência de doença genética rara no mundo. *BBC News Brasil*. São Paulo, 28 out. 2018. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/brasil-45975890>. Acesso em: 08 maio 2020.

PÁGINA PRINCIPAL DO LABORATÓRIO DE REPARO DE DNA do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (org.). *Laboratório de Reparo de DNA do ICB USP*. Disponível em: http://www.icb.usp.br/~mutagene/index_pt-br.php/P%C3%A1gina_principal. Acesso em: 08 maio 2020.