

Os genes do xeroderma pigmentoso e a sensibilidade ao sol

Ana Helena Sales Oliveira

New York University, Chemistry Department, New York, NY

Autor para correspondência - ahs6@nyu.edu

Palavras-chave: reparo de DNA, dano de DNA, fotolesões, doença genética hereditária, xeroderma pigmentoso, mutação genética

Xeroderma pigmentoso -

Este nome foi escolhido devido à combinação das características observadas nos indivíduos afetados, os pacientes com xeroderma pigmentoso, quando expostos à luz solar, apresentam pele bastante seca (xeroderma) e mudanças na coloração da pele (pigmentação).



Xeroderma pigmentoso (XP) é uma condição genética caracterizada por extrema sensibilidade aos raios ultravioleta (UV) que resulta em um risco aumentado para o desenvolvimento do câncer de pele. Os pacientes acometidos pelo XP começam a exibir o fenótipo da doença durante o primeiro ano de vida, principalmente nas áreas do corpo diretamente expostas ao sol. Desta forma, essa condição hereditária impede os pacientes de se expor ao sol e compromete as atividades diurnas, as quais só devem acontecer em casos emergenciais com uso de proteção adequada. Pesquisadores identificaram 8 genes relacionados ao XP, os quais apresentam o padrão de herança autossômico recessivo e são responsáveis por remover lesões do DNA causados pela luz UV.

Características dos afetados por xeroderma pigmentoso

Os sinais clínicos do XP surgem na infância e evoluem ao longo da vida do paciente. A maioria dos afetados possuem uma extrema sensibilidade ao sol e começam a apresentar os primeiros sintomas antes do primeiro ano de vida, como o desenvolvimento de queimaduras graves na pele até mesmo após uma exposição ao sol por um curto período de tempo. As queimaduras solares nestas pessoas causam uma extrema vermelhidão e evoluem para bolhas que podem demorar semanas para sarar, contribuindo para o surgimento de alterações pigmentares e **queratoses actínicas** nos pacientes antes dos dois anos de idade.

Os pacientes com XP possuem um risco de desenvolver câncer de pele muito elevado em relação ao risco da população em geral. Pacientes com XP apresentam um risco de 10.000 vezes maior para desenvolver câncer de pele do tipo não melanoma e a idade média do surgimento deste tipo de câncer é por volta dos 9 anos de idade, progredindo para dezenas a centenas de tumores por ano. Já em relação ao **melanoma**, os pacientes com XP apresentam um risco aumentado em torno de 2.000 vezes em relação ao risco da população em geral, e a idade média de surgimento do primeiro melanoma é por volta dos 20 anos de idade. Os tumores desenvolvem-se, com maior frequência, na face, nos lábios e nas pálpebras dos pacientes, mas também podem se desenvolver no couro cabeludo, nos olhos e na ponta da língua. Todos esses tumores, se não forem tratados nos estágios iniciais, progridem rapidamente e, se não removidos com urgência, podem causar grandes mutilações no corpo dos pacientes. Adicionalmente, estudos mostraram que entre 20-30% dos pacientes apresentam neuro-

degeneração, bem como uma frequência aumentada em 10 vezes para tumores internos, e que os fumantes com XP apresentam risco aumentado para desenvolver câncer de pulmão em relação aos fumantes da população em geral.

A expectativa de vida para os pacientes com xeroderma pigmentoso varia de acordo com os diferentes **subtipos** da doença. Pacientes com manifestações neurológicas possuem tempo de vida menor em relação aos pacientes que não apresentam neurodegeneração. Estima-se que o tempo de vida médio é de 37 anos de idade para os pacientes com XP sem neurodegeneração e, 29 anos de idade, para pacientes que apresentam neurodegeneração.

Os genes relacionados ao xeroderma pigmentoso

Pesquisadores identificaram 8 genes (lôcus gênicos chamados de *XPA*, *XPB* (*ERCC3*), *XPC*, *XPD* (*ERCC2*), *XPE* (*DDB2*), *XPF* (*ERCC4*), *XPG* (*ERCC5*) e *XPV* (*POLH*)) com características **pleiotrópicas** e com localizações específicas no genoma humano (Figura 1). A manifestação da doença ocorre quando algum dos 8 genes relacionados ao XP encontra-se alterado no paciente. Mas, é importante saber que cada lócus XP causa um subtipo específico do xeroderma pigmentoso e, cada subtipo ocorre em uma frequência diferente na população. Além disso, cada lócus XP alterado está relacionado com fenótipos heterogêneos e diferenças na gravidade dos sintomas, como a agressividade dos tumores de pele e o nível da neurodegeneração. Observe a comparação apresentada na Tabela 1. Acredita-se que as diferenças ocorrem devido ao fato de cada gene XP codificar uma enzima que interage de forma específica com a fotolesão.

Subtipos - Cada um dos genes está relacionado a um subtipo de xeroderma pigmentoso, que são agrupados em XP-A, XP-B, XP-C, XP-D, XP-E, XP-F, XP-G e XP-V.

Queratoses actínicas - São lesões na pele induzidas pela radiação ultravioleta (UV), e são normalmente consideradas lesões pré-cancerígenas.

Pleiotrópicas - Gene pleiotrópico é um gene que, quando alterado, pode levar a mais de um tipo de manifestação fenotípica no paciente.

Melanoma - Conhecido também por câncer de pele maligno, desenvolve-se nos melanócitos. Melanomas ocorrem tipicamente na pele, mas também pode ocorrer em outras regiões do corpo.

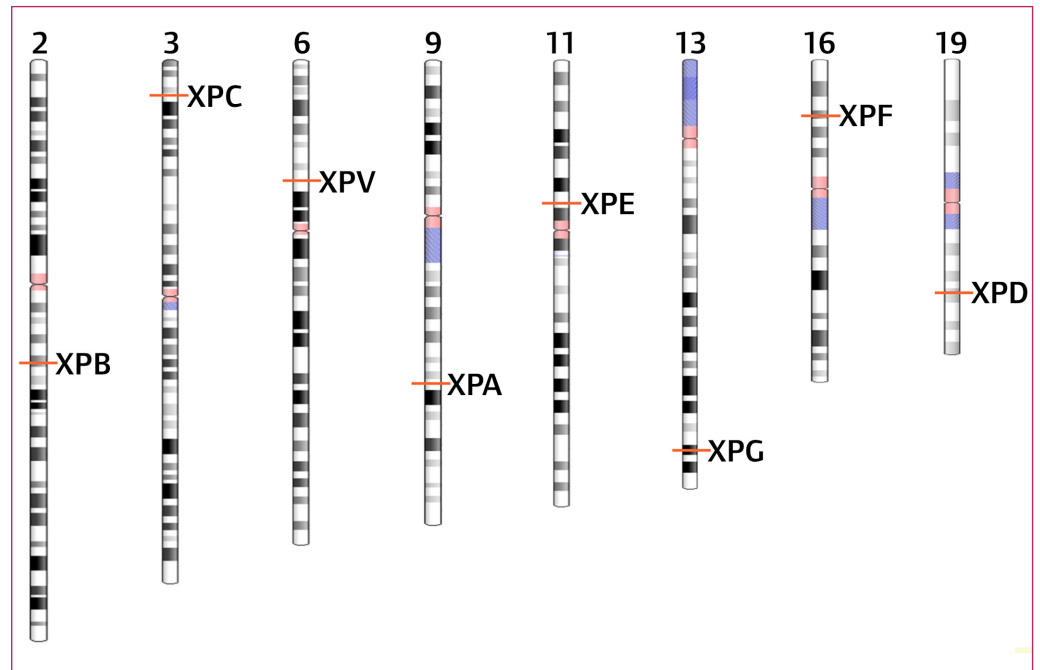


Figura 1. Localização de cada gene XP nos cromossomos humanos, indicados por barras vermelhas. Fonte: National Center for Biotechnology Information Search database (NCBI), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

Tabela 1. Genes de XP e suas características (adaptado de Lehmann, 2018).

Gene	Função	Frequência mundial	Câncer de pele	Neurodegeneração	Capacidade de reparo*	Localização
<i>XPA</i>	Verificação de dano	30%	++	Varia de moderado para grave	< 10%	9q22.3
<i>XPB (ERCC3)</i>	DNA Helicase	0.5%	+	Moderado	3-7%	2q21
<i>XPC</i>	Sensor de dano	27%	+++	Ausente	10-20%	3p25.1
<i>XPD (ERCC2)</i>	DNA Helicase	15%	++	Varia de nenhuma para grave	25-50%	19q13.32
<i>XPE (DDB2)</i>	Ubiquitinação	1%	+	Ausente	40-50%	11p11
<i>XPF (ERCC4)</i>	Endonuclease	2%	+	Sem ou com início tardio grave	10-20%	16p13.3
<i>XPG (ERCC5)</i>	Endonuclease	1%	+	Varia de nenhuma para grave	<5%	13q33
<i>XPV (POLH)</i>	DNA Polimerase	23.5%	+	Ausente	100%	6p21

*Apesar da alteração enzimática, a célula pode apresentar uma atividade residual para o NER.

Padrão de herança do Xeroderma pigmentoso

O xeroderma pigmentoso afeta homens e mulheres na mesma proporção, pois é uma doença genética **autossômica**. O padrão de herança em todos os locos de XP é o recessivo. Logo, é necessária a presença de dois alelos alterados no mesmo locus para que uma pessoa desenvolva a doença. Assim, o xero-

derma pigmentoso tem a probabilidade de se manifestar em 25% dos descendentes de um casal saudável heterozigótico que apresenta um alelo alterado para o mesmo locus gênico (Figura 2A). Essa probabilidade aumenta para 50% se o casal for composto por um indivíduo heterozigótico (apenas um alelo alterado) e um indivíduo afetado pela doença (Figura 2B). No caso de casal em que ambos os indivíduos sejam afetados com o mesmo subtipo da doença, todos os descendentes serão afetados.

Autossômica - Genes localizados nos autossomos e que se manifestam de forma semelhante em ambos os sexos.

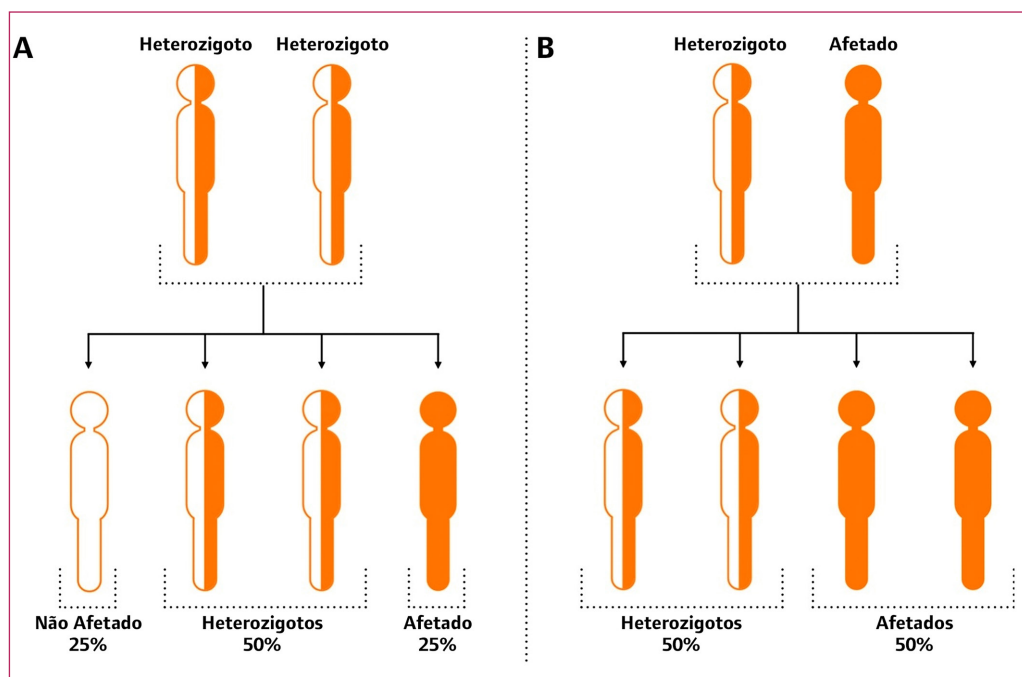


Figura 2. Um casal saudável em que ambos os indivíduos são heterozigóticos em relação a um alelo recessivo para o xeroderma pigmentoso apresenta a probabilidade de ter 25% dos seus descendentes afetados pela doença (A). Entretanto, no caso de um casal composto por um indivíduo afetado pela doença e o outro indivíduo heterozigótico com alelo alterado, existe a probabilidade de 50% da descendência ser afetada pela doença (B).

Fatores que causam o fenótipo do xeroderma pigmentoso

Como foi dito anteriormente, o XP é causado por alterações em genes que estão envolvidos no reparo das **fotolesões** que surgem no material genético. O DNA pode ser danificado por diferentes agentes, mas as células possuem diversos mecanismos para restaurar o DNA antes que a lesão possa causar problemas para o indivíduo. Entretanto, as

células das pessoas com xeroderma pigmentoso não são capazes de remover as lesões no DNA decorrentes das atividades da radiação UV. Assim, as fotolesões vão se acumulando no genoma à medida que o paciente se expõe ao sol, o que resulta no mau funcionamento celular e no surgimento de mutações no DNA que eventualmente podem resultar no desenvolvimento do câncer. Os produtos dos genes relacionados ao xeroderma pigmentoso são proteínas que fazem parte de um processo de reparo de lesões no DNA denominado de **NER** (do inglês *Nucleotide Excision Repair*), com exceção de apenas um dos genes, cujo produto está relacionado à replicação do DNA danificado pela luz UV.

Fotolesões - São lesões no DNA das células causadas pela luz UV.

NER - Reparo por excisão de nucleotídeo (do inglês *Nucleotide Excision Repair*).

GG-NER - Reparo por excisão de nucleotídeo do genoma global (do inglês *Global Genome Nucleotide Excision Repair*).

TC-NER - Processo de reparo por excisão de nucleotídeo acoplado à transcrição (do inglês *Transcription Coupled Nucleotide Excision Repair*).

Ubiquitinação das histonas - Modificação epigenética caracterizada pela adição de ubiquitinas nas histonas presentes nos nucleossomos, essa atividade resulta na alteração do grau de condensação da cromatina.

RNA polimerase - É a enzima responsável por sintetizar o RNA a partir do DNA.

DNA Polimerase - É a enzima responsável por sintetizar uma nova fita de DNA a partir de uma fita molde de DNA.

Atividade Helicase - Helicase é uma enzima que promove a separação da dupla fita de DNA.

Endonuclease - É uma enzima capaz de clivar as ligações entre os nucleotídeos da fita DNA.

Síntese translesão - É realizada por uma DNA polimerase especializada na replicação do DNA lesionado.

Existem duas subvias para o NER, as quais são denominadas de **GG-NER** e **TC-NER**.

A diferença entre as duas está na etapa inicial para o reconhecimento e ativação do processo de remoção da fotolesão do DNA. Após a etapa de iniciação, as duas subvias se convergem e os demais passos são similares para ambas (Figura 3 A e B).

As proteínas XPs

Devido à grande quantidade de genes que, quando alterados, podem resultar no fenótipo do xeroderma pigmentoso, existe uma tendência em utilizar o nome do gene para denominar o produto protéico e o subtipo da doença. Por exemplo, o gene *XPA* alterado codifica uma enzima *XPA* defeituosa que resulta no fenótipo do xeroderma pigmentoso do subtipo XP-A. Cada gene alterado tem um produto específico. Assim, tem-se que:

1. O gene *XPA* é responsável por codificar uma enzima que atua como um sensor para verificar as fotolesões no genoma da célula, e também tem papel importante no início do reparo ajudando na separação das fitas do DNA.

2. O gene *XPB* codifica uma das enzimas que integra o TFIIH, um complexo enzimático composto por 9 proteínas que possui **atividade de helicase**.

3. O gene *XPC* é responsável por codificar uma **endonuclease** capaz de detectar fotolesões e iniciar o processo de reparo do DNA que resulta em uma grave sensibilidade ao sol com formação de tumores malignos na pele e mucosas.

4. O gene *XPD* codifica uma helicase que também atua no complexo enzimático TFIIH.

5. O produto do gene *XPE* juntamente com a proteína DD1 forma um heterodímero, o qual é responsável por mediar a **ubiquitinação das histonas** para facilitar a resposta celular ao dano de DNA.

6. Os genes *XPF* e *XPG* são responsáveis por codificar endonucleases que atuam nos passos finais do processo de reparo para retirar o fragmento da fita de DNA que contém a lesão.

7. Os genes *XPA*, *XPB*, *XPC*, *XPD*, *XPE*, *XPF* e *XPG* atuam de forma coordenada durante o GG-NER para remoção da fotolesão localizada no genoma celular (Figura 3 A).

8. O TC-NER também apresenta todas as etapas descritas para GG-NER com exceção da etapa inicial que não necessita da presença de *XPC* e *XPE*, pois o processo de iniciação da remoção da fotolesão ocorre somente após o bloqueio da **RNA polimerase** durante processo de transcrição do DNA (Figura 3 B).

9. Adicionalmente, o gene *XPV* codifica uma **DNA-polimerase** que atua na **síntese translesão** e não é considerada parte do NER, pois está relacionada à replicação do DNA lesionado pela luz UV (Figura 03 C). Anormalidades herdadas nos genes relacionados ao NER impedem as células de executar uma das várias etapas pertinentes ao reparo da fotolesão, enquanto alterações no gene *XPV* impedem a síntese translesão na presença da fotolesão. (Figura 3 C).

Qual a explicação para o surgimento da neurodegeneração em determinados subtipos de xeroderma pigmentoso?

A principal característica dos pacientes com xeroderma pigmentoso é o acúmulo de danos no genoma celular causados pela exposição ao sol. Os raios UV podem originar fotolesões em genes que controlam a divisão e o crescimento da célula, e se essas lesões não forem removidas do genoma, podem causar a morte celular, ou o surgimento de mutações responsáveis pelo desenvolvimento dos tumores. Curiosamente, o processo de neurodegeneração observado em pacientes de determinados subtipos do xeroderma pigmentoso também é resultado do acúmulo dos danos no DNA. Então, pode-se questionar: como as lesões ocorrem no cérebro se ele não está exposto aos raios UV? A resposta não é tão simples pois, de acordo com os estudos mais recentes, foi observado que outros tipos de lesões diferentes daquelas originadas pela luz UV podem bloquear a transcrição e ativar o TC-NER.

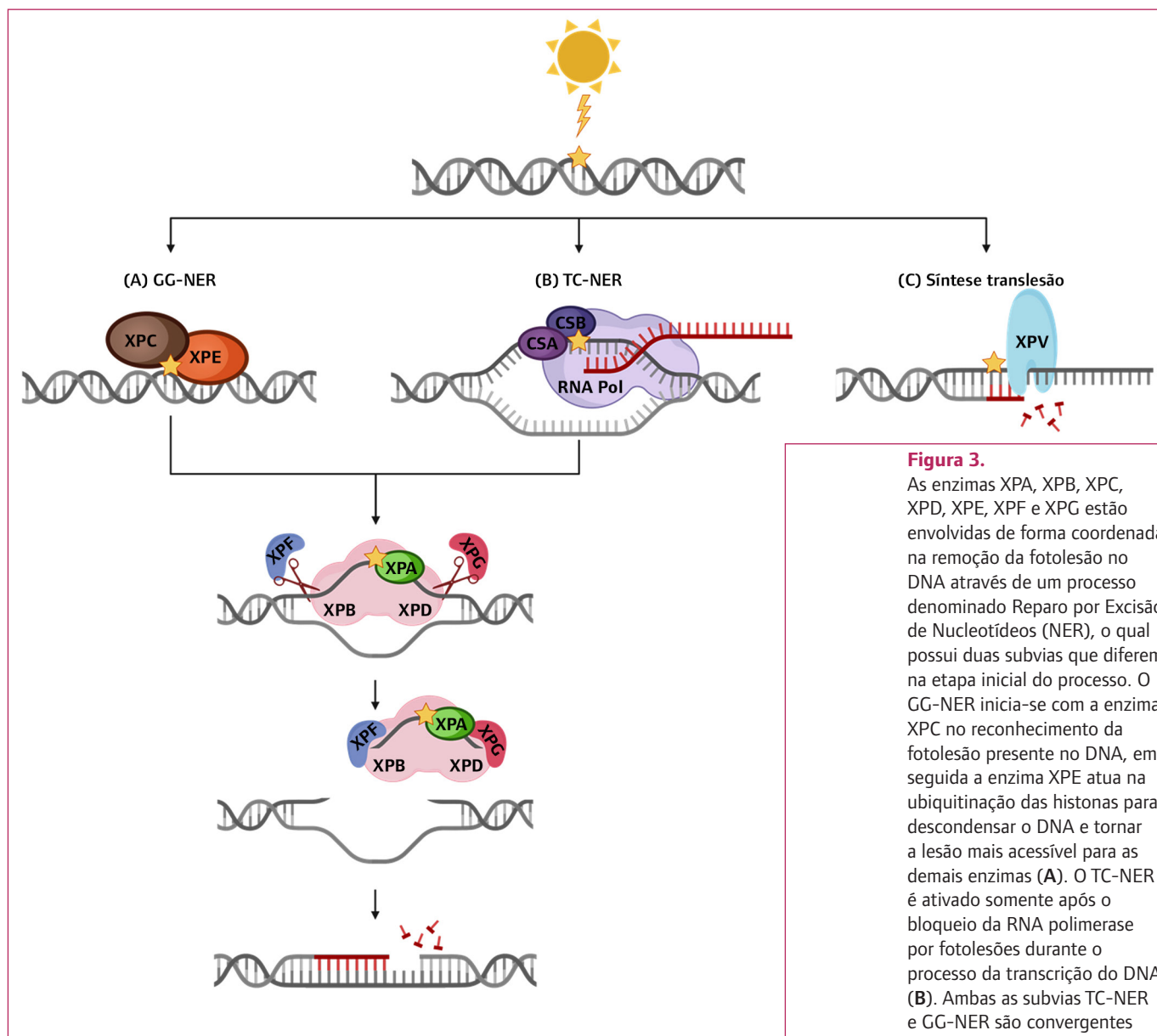


Figura 3. As enzimas XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF e XPG estão envolvidas de forma coordenada na remoção da fotolesão no DNA através de um processo denominado Reparo por Excisão de Nucleotídeos (NER), o qual possui duas subvias que diferem na etapa inicial do processo. O GG-NER inicia-se com a enzima XPC no reconhecimento da fotolesão presente no DNA, em seguida a enzima XPE atua na ubiquitinação das histonas para descondensar o DNA e tornar a lesão mais acessível para as demais enzimas (A). O TC-NER é ativado somente após o bloqueio da RNA polimerase por fotolesões durante o processo da transcrição do DNA (B). Ambas as subvias TC-NER e GG-NER são convergentes e seguem com a XPA posicionando o complexo TFIIH, o qual contém as helicases XPB e XPD responsáveis pela separação da dupla fita de DNA ao redor da fotolesão. A próxima etapa é a atividade de endonuclease realizada por XPG e XPF que cortam o DNA em cada lado da fotolesão para a retirada de um fragmento de nucleotídeo contendo o dano. O processo é finalizando com o preenchimento da região. O produto do gene *XPV* não faz parte do NER, mas está envolvido na replicação do DNA na presença da fotolesão (C). Alterações em qualquer um dos genes responsáveis pela produção das proteínas envolvidas no NER podem resultar no fenótipo de xeroderma pigmentoso.

Epidemiologia

Xeroderma pigmentoso é uma doença genética muito rara no mundo. Estima-se que a ocorrência mundial seja de um indivíduo afetado em um milhão de habitantes. Entretanto, alguns locais apresentam uma maior incidência da doença como a Guatemala, o norte da África, o Oriente Médio e o Japão (incidência de 45 indivíduos afetados para um milhão).

No Brasil, existe um vilarejo no estado de Goiás que apresenta a maior incidência

mundial de indivíduos afetados pelo xeroderma pigmentoso. Este local é chamado de Recanto das Araras, e de acordo com a Associação Brasileira de Xeroderma Pigmentoso (ABRAXP), apresenta a incidência de 1 indivíduo afetado para cada 40 habitantes. Exames genéticos indicaram que os indivíduos afetados do vilarejo possuem alterações no gene *XPV*.

No entanto, a prevalência dos subtipos de XP varia em diferentes localizações do mundo. Nos Estados Unidos, África e Europa as alterações no gene *XPC* são as mais

prevalentes e, no Japão alterações no gene *XPA* são as mais comuns. O xeroderma pigmentoso causado pelas alterações nos genes *XPA*, *XPC* e *XPV* soma mais de 70% dos casos identificados mundialmente. Os genes *XPB*, *XPD*, *XPE*, *XPF* e *XPG* são raramente encontrados com alterações nos pacientes afetados (Tabela 1).

Diagnóstico e tratamento

XP é primariamente diagnosticado por dermatologistas na clínica médica e, em seguida, é confirmado por testes genéticos. O diagnóstico deve ser feito o quanto antes para iniciar as medidas preventivas e de proteção solar, com o intuito de retardar o surgimento das fotolesões no genoma e minimizar a gravidade da doença. Os pacientes de todos os subtipos requerem cuidados especiais de várias especialidades médicas como a dermatologia, oftalmologia, otorrinolaringologia, neurologia e genética médica.

Até o presente momento não existe cura para a doença, nem tratamento definido para os pacientes com XP. É importante que se realize o exame da pele (dermatoscopia) regularmente, bem como o tratamento das **lesões pré-malignas** durante o curso da doença. Mas, mesmo com todos esses cuidados, as principais causas de morte dos pacientes acometidos pelo xeroderma pigmentoso continuam sendo a metástase do melanoma e o carcinoma de células escamosas invasivo, seguidos da morte por neurodegeneração.

Atualmente, além dos itens de proteção individual (chapéus, óculos, roupas e cremes com proteção UV), também é aconselhável usar filtros UV no vidro das janelas (residência, carro e escola), evitar a exposição às lâmpadas fluorescentes e halógenas (que também emitem radiação UV), bem como verificar o nível de exposição diária aos raios UV com aparelhos de medição específicos. No entanto, observa-se que o cotidiano dos pacientes afetados pelo xeroderma é o de isolamento pois, além dos cuidados que devem ter com exposição ao sol, eles sentem constrangimento em relação à própria condição.

Socialização dos pacientes com XP

O cotidiano dos pacientes com XP é de isolamento durante ao longo da vida. Logo cedo, as crianças com essa doença são impedidas de realizarem atividades normais para a idade, como as brincadeiras ao ar livre durante o dia com as demais crianças. Todas essas medidas acompanham o paciente ao longo da vida, pois, a exposição ao sol deve ser evitada ao máximo, até mesmo com a utilização de cremes com proteção UV. Apesar de já existirem acessórios de proteção específicos para esses pacientes, muitos se sentem constrangidos em usá-los em público e acabam se arriscando com eventuais exposições ao sol para realizar atividades importantes como as consultas e exames médicos.

Os pacientes com XP também sentem constrangimento da própria condição devido à aparência da pele, pois muitas pessoas, que não conhecem a doença, evitam contato por acreditarem que as alterações epidérmicas dos pacientes com XP são decorrentes de alguma doença contagiosa. Adicionalmente, as inúmeras cirurgias a que são submetidos ao longo da vida resultam em muitas mutilações e deformidades físicas que também geram constrangimento aos pacientes com XP. Desta forma, algumas regiões, que apresentam alta incidência da doença, criaram associações locais que buscam realizar eventos noturnos para socialização desses pacientes e buscam, juntas com os governantes, atendimento médico e jurídico em horário noturno exclusivo para que os indivíduos com XP possam realizar suas atividades sem ser expor ao sol.

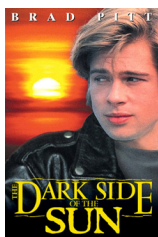
Para saber mais...

Apesar de ser uma doença rara, muitos estudos científicos são realizados com os genes relacionados ao xeroderma pigmentoso para a melhor compreensão dos processos de envelhecimento celular e do desenvolvimento do câncer de pele. Existem alguns curta-metragens baseados em histórias reais e filmes com atores internacionalmente famosos abordando esta doença que tem carácter único. A seguir, as sugestões:

Lesões pré-malignas -

Consiste de um achado clínico que, se não for tratado, pode levar ao câncer.

Filmes



O Príncipe das sombras (1998)

| 101 min | Drama, Romance |

Sinopse: Um homem viajando em busca da cura para uma rara doença de pele, encontra liberdade e amor ao longo do seu caminho.

Estrelando: Brad Pitt



Os outros (2001)

| 104 min | Horror, Mistério |

Sinopse: Mulher vive na escuridão de uma velha casa com suas crianças fotossensíveis, e se convence que a casa é mal-assombrada.

Estrelando: Nicole Kidman



Sol da Meia-Noite (2018)

| 91 min | Drama, Romance |

Sinopse: Uma garota de 17 anos sofre de uma condição genética que a impede de se expor ao sol.

Estrelando: Bella Thorne, Patrick Schwarzenegger



Crianças da escuridão (1994)

| 93 min | Drama |

Sinopse: Um jovem casal muda de vida dramaticamente após descobrir que suas filhas possuem xeroderma pigmentoso.

Estrelando: Peter Horton

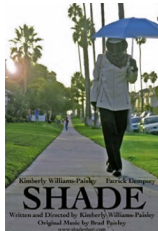


A criança da meia-noite (2011)

| 110 min | Drama |

Sinopse: David trata Roman desde os dois anos de idade, um adolescente afetado por uma rara doença genética e por isso deve ser protegido da luz solar.

Curta metragens

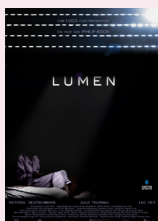


Shade (2006)

| 14 min | Drama, Romance |

Sinopse: Laura é uma mulher que vive com um debilitante efeito genético que a impede de ver o sol. Inspirado em fatos reais.

Estrelando: Kimberly Williams-Paisley, Patrick Dempsey



Lumen (2007)

| 29 min | Drama |

Sinopse: Franka é uma jovem afetada por uma severa alergia à luz, o que a força a viver em uma casa em total escuridão.

Estrelando: Victoria Deutschmann, Julia Thurnau

Para saber mais

KEMP, M. G.; Damage removal and gap filling in nucleotide excision repair. *Enzymes*. v. 45, p. 59-97, 2019.

LEHMANN, J.; SEEBODE, C.; MARTENS, M. C.; EMMERT, S.; Xeroderma Pigmentosum - Facts and Perspectives. *Anticancer Res*. v. 38, n. 2, p. 1159-1164, 2018.

MENCK, C. F. M.; MUNFORD, V.; DNA repair diseases: What do they tell us about cancer and aging? *Genet. Mol. Biol.* V. 37, n. 1, p.220-223, 2013.

