

CRIANÇAS DA LUA

Carlos FM Menck, Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

A luz solar apresenta um componente altamente nocivo que é a luz ultravioleta (UV). Apesar da camada de ozônio barrar boa parte da luz UV solar (comprimentos de onda abaixo de 280 nm, ou UVC), componentes de luz de menor energia, como UVB (280 a 320 nm) e UVA (320 a 400 nm), atingem a superfície da Terra. Nesses dois componentes, a luz é absorvida pela molécula de DNA, podendo gerar danos no genoma celular. Com isso, no ser humano, sobretudo a pele precisa ser protegida da luz solar para evitar esses danos. Nossas células, porém, dispõem de mecanismos que removem ou toleram lesões na molécula de DNA. Entretanto, lesões no DNA não reparadas podem provocar instabilidade genômica ou morte celular, que, por sua vez, podem resultar, no organismo, câncer, neurodegeneração ou envelhecimento. Estas consequências são dramaticamente ilustradas por síndromes humanas com deficiências em mecanismos de reparo de DNA tais como xeroderma pigmentosum (XP). Pacientes XP apresentam a pele seca e alta pigmentação, além de uma alta frequência de lesões e de tumores, principalmente nas regiões expostas à luz solar. Além disso, em 20-30% dos casos de pacientes XP, estes apresentam sintomas clínicos decorrentes de neurodegeneração e envelhecimento precoce. Essas síndromes são de herança autossômica recessivas, sendo extremamente rara no mundo: embora não tenhamos estudos epidemiológicos feitos no Brasil, estimamos que deva ocorrer aproximadamente um caso a cada 200.000 nascimentos. Em geral, a mãe de um paciente XP identifica que seu filho tem problemas com a exposição à luz solar muito precocemente, ainda nos primeiros anos de vida. E, como solução, a criança acaba trocando o dia pela noite e por essa razão recebem o nome de “CRIANÇAS DA LUA”. Por ser um país tropical, o Brasil apresenta altos níveis de luminosidade solar (principalmente luz UVB e UVA). Apesar disso, os pacientes XP brasileiros são renegados à assistência de suas famílias, com pouco ou nenhum suporte social. Há cerca de dez anos iniciamos estudos com pacientes XP no Brasil, sobretudo com objetivo de identificar os genes afetados e as mutações existentes em nosso país. Inicialmente conseguimos diagnosticar os genes mutados de algumas famílias brasileiras, através do estudo de células de pacientes XP e de suas respostas após a indução

de lesões (por irradiação UV) no genoma. Curiosamente, muitas das mutações que encontramos nos pacientes brasileiros nunca foram descritas anteriormente. Além disso, através de estudos de sensibilidade celular à luz UV ou estresse oxidativo, obtivemos dados que corroboram a ideia de que lesões endógenas, promovidas por agentes oxidativos, podem estar diretamente relacionados a processos de neurodegeneração observados em pacientes com sintomas clínicos mais severos. Com esse estudo de biologia celular, tivemos a oportunidade de contatar pacientes de vários locais do país, e, em 2010, fomos informados da existência de uma comunidade no interior de Goiás (povoado de Araras, município de Faina), onde foram diagnosticados mais de vinte pacientes XP, pela competente dermatologista, Dra. Sulamita Chaibub. Depois de um contato direto com a comunidade, confirmamos que de fato estávamos diante de um *cluster* genético, onde por casamentos consanguíneos viviam pacientes XP em uma frequência extremamente alta (acima de 20 em uma comunidade de cerca de 1.000 habitantes), provavelmente a mais alta do mundo. Através de cultura de células desses pacientes, pudemos identificar que o gene alterado é o XP variante (XPV) que codifica uma polimerase de síntese translesão (polimerase eta). Através de sequenciamento buscamos a mutação presente na região. Apesar de ser uma região isolada e existirem muitos casamentos consanguíneos, surpreendentemente encontramos duas mutações distintas nesse gene, de modo que o acaso fez com que duas mutações extremamente raras co-existissem no local. As duas mutações inativam a proteína produzida e portanto são responsáveis pelo fenótipo clínico dos pacientes. Identificamos que enquanto uma das mutações (intron 6) existe provavelmente há séculos em Araras, a outra (exon 8) foi introduzida naquela região por outra família vinda de Hidrolândia (GO) na década de 60. Com o conhecimento das mutações desenvolvemos um método baseado em PCR que permite o diagnóstico dos pacientes e de portadores (heterozigotos) entre seus familiares, de modo que pudemos avaliar a distribuição da mutação na região. Enquanto a mutação no intron 6 nunca foi descrita anteriormente, a mutação no exon 8 já foi descrita em dois pacientes europeus. Atualmente estamos investigando a ancestralidade dessas mutações, visando identificar a origem destas. A importância de uma comunidade como essa para a ciência é impar, pois pode ajudar sobretudo a entender como a luz solar pode levar a indução de tumores, principalmente de pele, mesmo em populações normais. Com esse trabalho iniciado e novos métodos de sequenciamento de nova geração, esperamos poder ajudar outros pacientes brasileiros, e suas famílias, através do diagnóstico molecular (identificação da mutação responsável) dessa doença. Esse diagnóstico, apesar de trazer pouco benefício ao paciente

em si (apenas pode confirmar a necessidade de proteção da luz solar e fornecer um prognóstico), auxilia a família a compreender a doença e pode fornecer apoio chamando a atenção da sociedade e governantes ao problema. De um modo geral, esperamos poder ajudar aos pacientes e familiares a melhorar sua qualidade de vida, lembrando que estudos com células de pacientes XP permitiram nos ajudaram a entender melhor a origem de tumores humanos e, mais recentemente, como envelhecemos. Em termos de desenvolvimento científico, esperamos também que o estudo com células e material genético de pacientes brasileiros nos ajude a fornecer dados importantes dos processos celulares envolvidos em carcinogênese, neurodegeneração e envelhecimento precoce.

Suporte Financeiro: CNPq (Brasília, DF, Brasil) e FAPESP (São Paulo, SP, Brasil).