



MUTAÇÕES DE GENES RESPONSÁVEIS PELO REPARO DO DNA E A PREDISPOSIÇÃO AO XERODERMA PIGMENTOSO

Ana Carolina Silvério de Moraes Reis; Igor Araújo Silva; Dr^a. Michele Giacomet
(Orientadora).

Departamento de Medicina, Instituto de Ciências da Saúde, Faculdade Alfredo
Nasser (UNIFAN).

Email: anacarolina.smorais@gmail.com; igoraraujosilvaa@gmail.com;
michele@unifan.edu.br

RESUMO: O xeroderma pigmentoso é uma doença genética rara, com frequência estimada de 1 afetado para cada 250.000 indivíduos, caracterizada pela hipersensibilidade à radiação ultravioleta devido a falhas na reparação do DNA, fator que predispõe o paciente a neoplasias cutâneas severas e anormalidades oculares. Existem pacientes que desenvolvem até mesmo alterações neurológicas em quadros mais graves. Por se tratar de uma doença genética, e possuir risco de herança, sua confirmação dá-se por meio de análises funcionais do reparo do DNA e sensibilidade ultravioleta, permitindo um diagnóstico pré-natal. Devido ao caráter grave da doença o tratamento precoce é imprescindível, pois o xeroderma pigmentoso não tem cura e o portador necessita de cuidados para evitar o agravamento da doença.

PALAVRAS-CHAVE: xeroderma, danos cutâneos, genética, DNA.

INTRODUÇÃO

O Xeroderma Pigmentoso é uma doença genética autossômica recessiva desencadeada por uma falha em pelo menos um entre nove genes conhecidos. É sabido que o corpo humano possui aproximadamente cerca de vinte e cinco mil genes, estes são a unidade fundamental da hereditariedade. Os genes de nosso organismo são uma parte do DNA que possui informações necessárias para a feitura de uma proteína que controla as características de nosso organismo.

Os genes são responsáveis por controlar estruturas, funções metabólicas das células e de todo o organismo humano. Aqueles que se encontram localizados em células reprodutivas possuem a capacidade de transmitir suas informações para as próximas gerações.

As mutações dos genes envolvidos no reparo de DNA ocorrem principalmente em XPA, ERCC3, XPC, ERCC2, DDB2, ERCC4 e ERCC5, que constituem respectivamente os grupos de complementação XP-A a XP-G. Além destes, a

forma variante XP-V foi associada a mutações no gene POLH, envolvido na síntese de DNA.(3)

A herança genética é responsável pelo desencadeamento do xeroderma pigmentoso (XP), uma doença rara, com frequência estimada de um afetado para cada 250.000 indivíduos.(5). Apresenta padrão genético autossômico recessivo, e seus efeitos são potencializados em crianças cujo pai e mãe possuem o gene da doença.

As desordens causadas pela interação de radiação ultravioleta no DNA levam ao desenvolvimento de alterações dermatológicas precursoras de neoplasias de pele em idade bastante jovem. As modificações genótípicas implicam em severas queimaduras após exposição rápida ao sol, ceratoses, sardas em idade precoce, manchas escuras irregulares na pele, pele fina, pele seca, crostas, envelhecimento prematuro de pele, lábios, olhos, boca e língua, lesões, pele escamosa, diminuição de pelos em tórax e membros inferiores.(5)

Dependendo do gene afetado e do tipo de mutação, o quadro clínico pode ser mais leve ou grave. Os portadores do xeroderma demonstram uma alta predisposição para câncer de pele e alta sensibilidade à luz solar, existem ainda sintomas que podem ser associados em alguns indivíduos XP. São observados o aparecimento de bolhas e manchas na pele mesmo em períodos curtos de exposição ao sol, envelhecimento prematuro nas áreas expostas ao sol, cegueira causada por lesões nos olhos ou decorrentes de cirurgias próximas à região ocular, complicações neurológicas em quadros graves da doença, sendo que existem pacientes que apresentem, inclusive, retardo mental, comprometimento do desenvolvimento e perda de audição com progressão à surdez.(2)

METODOLOGIA

A presente pesquisa foi feita a partir de uma revisão bibliográfica acerca do xeroderma pigmentosum (XP), uma síndrome rara caracterizada principalmente pela alta predisposição a câncer de pele e extrema sensibilidade à luz solar. Utilizou-se artigos encontrados no Medline, Lilacs, Scielo e PubMed entre os anos de 2007 e 2015.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Observou-se que os pacientes portadores do xeroderma pigmentoso apresentam maior risco para desenvolver vários tipos de câncer ao longo da vida e necessitam de cuidados e cautelas para evitar complicações graves, como câncer de pele ou tumores cerebrais. A doença é comum na infância, crianças apresentam tendência para queimaduras graves após alguns minutos de exposição solar, ou desenvolvem sardas na pele do rosto, braços e lábios antes mesmo dos 2 anos de idade.

Mais de dez tipos de xeroderma são conhecidos hoje, porém, ainda são desconhecidos os locais precisos das mutações que levam a cada um destes tipos. Foram identificados pelo menos oito genes associados à XP. Os sete primeiros, nomeados de XPA a XPG, estão associados à via de reparo de DNA por excisão de nucleotídeos (NER), responsável pela correção dos danos no DNA causados pela luz UV. O gene XPV (XP Variante) codifica para uma DNA polimerase que consegue transpassar lesões no DNA.(2)

O XP é degenerativo multissistêmico e pode manifestar-se em qualquer órgão ou tecido. Existem relatos de alterações ósseas, descalcificação, osteomalacia, devido à mineralização anormal e carência de vitamina D, raquitismo também dependente de vitamina D, e acometimento neurológico.(3)

O tratamento ainda é algo não muito definido, por se tratar de uma desordem no DNA. A doença não possui cura, mas a melhor forma de tratamento é o diagnóstico precoce, se possível pré-natal, para evitar radicalmente a exposição à radiação solar ou qualquer outra fonte de radiação ultravioleta.(3)

Usualmente a acitretina, medicamento do grupo dos retinóides, tem sido prescrita para retardar a progressão das alterações cutâneas, sendo que seu uso deve ser contínuo. A remoção cirúrgica em lesões de câncer e pré-câncer, também são indicadas.(3)

A doença desperta cautela em um povoado do estado de Goiás, onde encontramos a maior taxa mundial da doença rara, sendo que até 2014, vinte e quatro pessoas em Araras, distrito de Faina, apresentavam o XP. As alterações dos genes no organismo deixam o portador até mil vezes mais vulneráveis ao câncer. Os nativos sofrem com o isolamento, apresentam restrições no desempenho de inúmeras atividades. O povoado possui cerca de 800 moradores e encontra-se a 40 quilômetros de Faina, na região noroeste de Goiás. Vinte e quatro indivíduos possuem o diagnóstico confirmado de xeroderma pigmentoso. Sabe-se que nos Estados Unidos, a taxa é de um caso para cada um milhão de habitantes, e a

incidência registrada na comunidade é de um para cada 40 habitantes e por isso é a maior mundialmente, segundo a Associação Brasileira de Xeroderma Pigmentoso (AbraXP).

Os moradores do povoado de Araras já foram submetidos a inúmeros procedimentos cirúrgicos e muitos tiveram seus rostos mutilados, sendo obrigados a usar próteses rudimentares, feitas a mão. A doença dificulta a vida de muitos deles, pois na região o sol é forte e a grande maioria desempenha seus trabalhos no campo. A rotina de um portador de xeroderma pigmentoso requer cuidados exagerados, pois precisam permanecer isolados dentro de casa, e reforçarem o uso do protetor solar, roupas compridas, óculos escuros e chapéus.

CONCLUSÕES

O xeroderma pigmentoso é uma doença progressiva, que implica no desenvolvimento de neoplasias como tumores cerebrais, gástricos e pulmonares, e até leucemias. O XP possui várias formas de manifestação, cada uma representa um defeito em um ou mais genes específicos. O diagnóstico precoce é primordial para o tratamento, é o que possibilita a adoção de hábitos de vida que evitem a exposição solar, além da conscientização do paciente da necessidade de um acompanhamento clínico regular.

Por tratar-se de uma doença genética, a cura ainda é algo distante, pois requer uma tecnologia avançada para a detecção do gene responsável pelo XP, e assim consertá-lo, evitando a progressão do quadro.

REFERÊNCIAS

- 1- Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma Pigmentosum Cutaneous, Ocular, and Neurologic Abnormalities in 830 Published Cases. Arch Dermatol. 1987;123:241-50
- 2- Menck, CFM, Armelini, MG and Lima-Bessa, KM (2007) On the search for skin gene therapy strategies of xeroderma pigmentosum disease. Current Gene Therapy, 7(3): 163-174. [Acesso em: 08 de agosto de 2016] [Endereço online disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?cmd=search&term=On+the+search+for+skin+gene+therapy+strategies+of+xeroderma+pigmentosum+disease.+Current+Gene+Therapy>].
- 3- Minelli, L., et AL. Xeroderma pigmentoso, Xeroderma pigmentosum. 2007. [Acesso em: 05 de agosto de 2016] [Endereço Online Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4045].

- 4- Seitenfus L, Jean, Xeroderma Pigmentosum. Rev. Bras. Oncologia Clínica 2007. Vol. 4 . N.º 11 (Mai/Ago) 23-24.
- 5- Xeroderma Pigmentoso. Instituto de Ciencias Biomedicas 2, USP. Laboratorio de Reparo do DNA - CVAT 116. [Acesso em: 08 de agosto de 2016] [Endereço Online Disponível em: <http://www.genoma.ib.usp.br/pt-br/servicos/consultas-e-testes-geneticos/doencas-atendidas/xeroderma-pigmentoso>].
- 6- Xeroderma Pigmentoso. [Acesso em: 05 de agosto de 2016] [Endereço Online Disponível em: http://www.icb.usp.br/~mutagene/index_pt-br.php/Xeroderma_Pigmentosum].