

## **Pesquisadores descobrem origem de mutações que causam doença rara relacionada ao câncer de pele no interior de Goiás**

*Um a cada 400 habitantes de Araras apresenta Xeroderma Pigmentoso, doença genética que leva ao câncer de pele ainda na infância. Há 10 anos, grupo do ICB-USP estuda pacientes da região.*

Pesquisadores do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP) encontraram a origem de duas mutações genéticas que causam a doença Xeroderma Pigmentoso (XP) – uma rara e grave enfermidade que gera hipersensibilidade aos raios solares, causando lesões que podem provocar câncer de pele ainda na infância. Um [estudo inicial](#) do grupo identificou as mutações presentes no povoado de Araras, em Goiás, onde a frequência da XP é 2,5 mil vezes maior que na população geral. Uma [pesquisa](#) mais recente, publicada na revista *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, mostrou que uma dessas mutações veio da Europa há cerca de 200 anos.

A pesquisa foi conduzida pela pós-doutoranda Ligia Pereira Castro e coordenada pelo professor Carlos Frederico Martins Menck, no Laboratório de Reparo de DNA. Por meio de análises genéticas, o grupo identificou que a mutação no gene *POLH*, c.764 + 1 G > A (Intron 6), predominante nos pacientes de XP em Araras, é exatamente igual a de pacientes oriundos de quatro famílias que vivem na região do País Basco e de Cantábria, na Espanha.

“Na Europa, a mutação está presente há mais de mil anos. Em Araras, os casamentos consanguíneos e o isolamento geográfico deram origem a uma alta frequência de pacientes com XP”, afirma o professor. “Temos um caso em que 50% do cromossomo de uma criança é igual ao de seu tio avô (ambos com a doença). Isso ocorre porque não houve recombinação. Ou seja, são três gerações de relações entre primos”, completa Castro.

Além disso, os cientistas identificaram uma segunda mutação no gene *POLH*, a c.907 C > T; p.Arg 303\* (Exon 8), em uma família que se mudou recentemente para Araras, vindo de outro município de Goiás. Em alguns pacientes, foram encontradas as duas mutações, Intron 6 e Exon 8, indicando que houve relação entre as famílias – o que ajuda a explicar a alta prevalência de XP no local. “A mutação do Exon 8 também estava presente em dois pacientes de diferentes famílias na Europa, mas não encontramos relação familiar entre as mutações do Brasil e de lá”, diz a pesquisadora.

**Desafios no diagnóstico** – Há 10 anos, quando a equipe de Menck começou o estudo em Araras, o diagnóstico da Xeroderma Pigmentoso era complexo: exigia fazer uma biópsia de pele de alguns pacientes, estabelecer um cultivo celular em laboratório e fazer ensaios de

caracterização do fenótipo daquela linhagem. “Isso porque diferentes genes estão envolvidos com a síndrome e, dependendo do gene, a célula tem uma resposta diferente à radiação ultravioleta. Nós avaliamos essas respostas de morte celular para caracterizar qual é o problema envolvido nas linhagens daqueles pacientes”, afirma Castro.

Após três anos de pesquisa, os cientistas conseguiram identificar as mutações responsáveis pela doença na população de Araras. Com isso, foi possível desenvolver um teste de diagnóstico mais rápido, que utiliza o método PCR. Identificar a presença da mutação em casais consanguíneos ajuda a avaliar o risco de os filhos nascerem com a Xeroderma Pigmentoso. Trata-se de uma doença autossômica recessiva, ou seja, atinge homens e mulheres na mesma proporção.

Segundo a pesquisadora, o diagnóstico clínico é um desafio até hoje devido à falta de conhecimento dos médicos sobre a síndrome. “Isso piora muito o prognóstico, porque é uma doença de acúmulo de lesões. Se você não tem um diagnóstico, não sabe como cuidar e prevenir, em cerca de 10 anos você acelera muito a quantidade de tumores que aparecem nesses pacientes e acaba levando para um quadro de depressão. Essas crianças, na primeira década de vida, já foram muitas vezes para o hospital. É um processo muito doloroso”.

**Manifestação da doença** – A Xeroderma Pigmentoso é caracterizada pela falta do mecanismo de reparo de danos no DNA provocados pela luz solar, levando a um acúmulo de lesões que pode resultar em câncer de pele. Ao cultivar as células dos pacientes e comparar com outros oito grupos conhecidos de XP, os pesquisadores descobriram que se tratava de um grupo conhecido como XP Variante – com manifestação menos grave da doença, mas ainda assim preocupante. “O XP Variante acontece quando existe a capacidade de reparo das lesões no DNA, mas as células não funcionam bem devido à ausência da síntese de translesão, um processo que ajuda a célula a tolerar a lesão do DNA”, explica Castro.

Atualmente, existe apenas um tratamento paliativo, que lida com as consequências da doença. Ele consiste na identificação e remoção de lesões e tumores que possam surgir. Para isso, é essencial que os pacientes tenham um acompanhamento médico frequente, a fim de retirar as lesões antes que o câncer apareça. Além disso, é preciso evitar ao máximo o contato com o sol e o protetor solar é indispensável. Segundo Menck, a recomendação é que sejam utilizados cremes com filtro solar com o FPS sempre maior que 60.

**Próximos passos** – O Laboratório de Reparo de DNA segue realizando o diagnóstico molecular de pacientes que entram em contato com o grupo. Além disso, outro estudo busca avaliar os tumores dos pacientes com Xeroderma Pigmentoso, para entender se existem

diferenças em relação aos tumores do resto da população e a partir disso elucidar mecanismos que sejam alvos para uma potencial terapia.

De acordo com a pesquisadora Ligia Castro, a terapia gênica, que tem ganhado força nos últimos anos, representa uma esperança em termos de tratamento. “Algumas pesquisas têm avaliado a possibilidade de utilizar a tecnologia Crispr [de edição gênica] para corrigir as mutações”. No entanto, ela ressalta que essa estratégia só deve trazer resultados concretos nos próximos 10 anos, e que a informação é a chave para ajudar os pacientes hoje.

“Falta uma política educacional para ensinar esses pacientes a se protegerem. Com a Covid-19, que afetou o mundo todo, já foi difícil fazer as pessoas entenderem a importância de usar máscara. Xeroderma ninguém está olhando; as pessoas não sabem o que é, e uma população desinformada é completamente vulnerável. A divulgação de informações sobre a doença é primordial”.

\*\*\*\*\*

## **ATENDIMENTO À IMPRENSA**

Acadêmica Agência de Comunicação

(11) 99912-8331 – [angela@academica.jor.br](mailto:angela@academica.jor.br)