

Efeito da deficiência em XPC na expressão e atividade das proteínas OGG1 e APE1.

Lucymara Fassarella Agnez Lima

Departamento de Biologia Celular e Genética, Centro de Biociências, UFRN. lfagnez@ufrnet.br

O sistema de reparo de DNA por excisão de nucleotídeo (NER, em inglês *nucleotide excision repair*) é a principal via relacionada do reparo de danos de DNA induzidos por luz ultravioleta. A importância do NER é realçada pela existência de diferentes síndromes humanas, como xeroderma pigmentoso (XP), síndrome de Cockayne (CS) e tricotiodistrofia (TTD) que são causadas por mutações em genes da via NER. Apesar da sensibilidade a UV e/ou a predisposição a câncer observadas em pacientes XP, CS e TTD poderem ser explicadas por defeitos de NER, alguns dos outros fenótipos (incluindo defeitos neurológicos e de desenvolvimento) não são atribuídos à deficiência na reparação de lesões UV. Mutações nos genes XPC e XPA estão associadas com a frequência mais elevada do tumor em pacientes XP. Em contraste, os pacientes CS mostram neurodegeneração grave, mas a frequência do tumor é muito baixa. A frequência mais alta e os casos mais severos de anormalidades neurológicas são observados entre os pacientes com mutações em genes XPA ou CSB, e algumas evidências de acúmulo de danos oxidados no DNA e disfunções mitocondriais nesses pacientes têm sido obtidas. Em contraste, os pacientes XPC não desenvolvem neurodegeneração. Embora a via de excisão de bases (*base excision repair*, BER) seja a principal via relacionada ao reparo de danos oxidados no DNA, algumas evidências do envolvimento do NER vem sendo obtidas, incluindo a interação entre vias NER e BER no reparo deste tipo de danos. A literatura descreve que a proteína XPC está envolvida na reparação de 8-oxodesoxiguanina (8-oxodG, principal lesão oxidada encontrada em DNA) estimulando atividade catalítica da glicosilase OGG1. Outra evidência aponta que CSB estimula a atividade de reparação da glicosilase NEIL1 e regula os níveis de expressão de OGG1. Além disso, foi demonstrado que a proteína CSB estimula a atividade de incisão sítio abásico pela APE1. Com o objetivo de entender a interação entre NER e BER, nosso grupo tem investigado os padrões de expressão de enzimas BER como APE1 e OGG1 em células deficientes em proteínas da via NER sob estresse oxidativo. Observamos que os níveis endógenos de APE1 e OGG1 estão reduzidos em fibroblastos deficientes em XPC. No entanto, as células XPC não apresentaram hipersensibilidade a estresse oxidativo, em comparação com células proficientes NER. Para confirmar o impacto da deficiência XPC na regulação da expressão e atividade de APE1 e OGG1, estabelecemos uma linhagem celular complementada com XPC. Embora a complementação com XPC tenha sido apenas parcial, verificou-se que essas células apresentaram aumento da expressão e da atividade de OGG1 em comparação com células deficientes em XPC. No entanto, a complementação parcial não causou alterações significativas na expressão e atividade APE1. Além disso, observou-se uma interação física entre proteínas XPC e APE1, assim como foi observado uma alteração na ativação da expressão de APE1 e OGG1 em células deficientes em XPC submetidas a estresse oxidativo. Em conjunto, os nossos resultados sugerem que a resposta de células deficientes em XPC ao tratamento oxidativo não pode ser só associada com a deficiência em NER, por si, mas podem incluir novas funções de XPC na regulação proteínas BER.

Suporte financeiro: CNPq e CAPES.