



A INFLUÊNCIA DAS TLS DNA POLIMERASES HUMANAS PARA O DESENVOLVIMENTO DE NEOPLASIAS

Bruno de Lucas Barros da Silva¹, Artemis Socorro do Nascimento Rodrigues², Luciana Sampaio Lima³

¹Universidade Federal do Amapá, Macapá (UNIFAP), Brasil
(brunodelucas44@gmail.com)

²Universidade Federal do Amapá (UNIFAP), Macapá, Brasil

³Universidade Federal do Amapá (UNIFAP), Macapá, Brasil

Resumo: As TLS-DNA Polimerases que realizam a Síntese Translesão de DNA podem suceder um mecanismo de tolerância a danos no DNA propenso a erros. Essas lesões podem promover o estresse replicativo (ER). O ER pode atuar por vias de tolerância a danos no DNA, que estão envolvidas no aumento das taxas de mutações, que podem favorecer o surgimento de neoplasias. O objetivo da pesquisa é verificar a associação entre as mutações e polimorfismos das TLS DNA polimerases para o desenvolvimento de câncer.

Palavras-chave: Câncer; Saúde pública; Mecanismo de reparo; Biologia molecular; Tolerância a dano.

INTRODUÇÃO

As TLS-DNA Polimerases são enzimas especializadas em realizar a Síntese Translesão de DNA (TLS, do inglês Translesion Synthesis) que é um mecanismo de tolerância a danos no DNA que pode ser propenso a erros. Este mecanismo é utilizado durante a replicação ativa das células, quando um DNA com lesões é replicado mesmo na presença de distorções na fita molde. Estas enzimas replicam o DNA danificado a partir do terminal do iniciador, fazendo o bypass de lesões (através de distorções da fita molde) com o custo do aumento das taxas de mutações. Quando acontece o acúmulo destas distorções na molécula de DNA pode causar um evento celular importante para a sobrevivência e acúmulo de mutações: o estresse replicativo. (YANG et al., 2018; SAXENA S, et al., 2022).

O DNA, como molécula da hereditariedade (WATSON & CRICK, 1953), precisa ser replicado com eficiência para evitar o acúmulo de mutações. Esta função é feita por polimerases extremamente especializadas que são responsáveis por replicar o DNA usando como molde uma fita simples de DNA (fsDNA) íntegra ou com poucas distorções químicas. (O'DONNEL et al., 2013). No entanto, esta molécula está longe de ser quimicamente estável: estima-se que o DNA sofra aproximadamente 10.000 lesões quando na conformação de fsDNA (HOEIJMAKERS, 2009). Estas lesões são originadas pela presença de agentes genotóxicos, que causam danos na molécula de DNA. Estes agentes são caracterizados como qualquer agente de origem química, física ou biológica que

provoquem mudanças e distorções na estrutura e funcionamento normal da molécula da hereditariedade (DUSMAN et al., 2012). Essas lesões podem ser causadas por moléculas endógenas reativas e/ou moléculas exógenas ou mesmo serem consequência de lesões espontâneas (como é o caso da desaminação de bases, especialmente de citosina para uracila; e a suscetibilidade inerente do DNA a depurinações e depirimidinações) (MIR SM et al., 2022; STRATIGOPOULOU M et al., 2020).

A frequente exposição a estes agentes genotóxicos pode desencadear inúmeras alterações ao nível de DNA, incluindo a reorganização dos cromossomos (DUSMAN et al., 2012). Estes eventos acontecem principalmente durante os processos de divisão celular, podendo implicar na perda ou alterações nas sequências de nucleotídeos, ou até mesmo em parte dos cromossomos (PEI GUO, 2015). Dentre as lesões ocasionadas por estes agentes, estão: dímeros de pirimidinas em consequência da radiação UV, pontes cruzadas de DNA, modificação no açúcar açúcar, modificação de bases, dentre outras. (BANAS et al., 2020; MUNIANDY et al., 2010; LISTER et al., 2009; BASU AK, 2018). Durante a replicação, as proteínas que fazem a duplicação do DNA (DNA polimerases) geralmente não toleram estas lesões (O'DONNEL et al., 2013; SU Y et al., 2017). Estas proteínas humanas desempenham papéis vitais na manutenção da integridade da replicação do DNA genômico, sintetizando novas fitas ((O'DONNEL et al., 2013; SU Y et al., 2017). No entanto, um outro grupo destas



proteínas é responsável por replicar o DNA mesmo na presença destas distorções.

Ao estudarmos e identificarmos possíveis mutações nas sequências destas polimerases poderemos fazer um estudo populacional para tentar identificar o papel destas proteínas no processamento de lesões que protegem o contra o câncer e comparar como a perda de função destas enzimas que pode estar associada com a predisposição para o desenvolvimento de tumores na população. A associação do estresse replicativo provocado pela ação das TLS-DNA Polimerases é recente na literatura e populações do Brasil, nunca foram investigadas para averiguar a dispersão de mutações ou polimorfismos em genes que codificam estas polimerases podem estar envolvidos na prevalência de câncer.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa descritiva e exploratória, desenvolvida com base em uma revisão bibliográfica de materiais pertinentes ao tema. A pesquisa foi aprofundada através da análise de artigos e revistas indexados em bases de dados como PubMed, Scielo, Google Acadêmico, além de portais e bibliotecas digitais, abrangendo o período de 2021 a 2024. Foram examinados dados obtidos por meio de levantamentos de contribuições de autores influentes, cujas ideias foram expostas em livros e artigos científicos relacionados ao tema da pesquisa, utilizando descritores como: Estresse replicativo, mutações, TLS dna polymerase, câncer. Segundo Souza (2021), a pesquisa bibliográfica facilita que o pesquisador tenha a possibilidade de investigar uma vasta amplitude de trabalhos publicados para entender e conhecer melhor o fenômeno estudado, dessa forma, oferece uma contribuição significativa à pesquisa em relação à possibilidade de explorar o tema em estudo. A pesquisa possui caráter qualitativo, pois segundo Oliveira (2020) essa abordagem qualitativa se insere nas chamadas revisões sistemáticas de investigações qualitativas já realizadas, focando na consideração e análise das ideias apresentadas pelos autores, levando em conta o contexto contemporâneo em que foram desenvolvidas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O câncer é uma das doenças mais prevalentes no Brasil e no Mundo, sendo uma das principais causas de óbito. Esta alta incidência está pode estar relacionada com diversos fatores, sendo eles genéticos, ou ambientais que podem ser tóxicos para o DNA e contribuir com o estresse replicativo. O estresse replicativo é um evento celular corriqueiro, no entanto, o seu acúmulo pode estar envolvido com o acúmulo de mutações que está diretamente correlacionado com a presença de proteínas que

processam este dano de forma propensa a erro. Dentre elas estão as TLS DNA Polimerases que são recrutadas na presença de danos de DNA. Estas enzimas são importantes para evitar os danos citotóxicos e evitar a morte celular, a custos do aumento das taxas de mutações. Estas mutações podem contribuir para o surgimento de descontrole do ciclo celular, que podem ser responsável pelas neoplasias.

Segundo Burgers (2017) os seres humanos apresentam diversas polimerases que apresentam funções diferentes no processo de replicação de DNA, sendo elas: A DNA polimerase α (alfa) que é um complexo formado por uma polimerase e por uma primase, a segunda proteína tem a função de sintetizar iniciadores da síntese de DNA que possuem afinidade pela iniciação dos fragmentos de Okazaki, assim como da síntese contínua. De acordo com Ray (2018) a DNA Polimerase bifuncional β (Pol β) está envolvida no reparo de quebras de fita simples e dupla (fdDNA) e no mecanismo de junção de extremidade não homóloga alternativo. Para Yuhas (2021) a Polimerase β possui sítios ativos de polimerase e liase, que são empregados em duas etapas do reparo por excisão de base. Segundo Kaguni, (2004) essa polimerase faz a excisão de bases, identifica e remove bases impróprias ou indevidamente modificadas. A DNA polimerase γ é responsável pela replicação e reparo do DNA mitochondrial.

É importante salientar que de acordo com Yeeles (2017) a DNA polimerase δ , é responsável pela maior parte da síntese da fita de DNA retardatória e ela é fita específica. Elas Também participam em múltiplas atividades de reparo de DNA. Embora a principal função do Pol δ seja a síntese de filamentos retardados, ele realiza uma síntese de preenchimento de lacunas de alta fidelidade durante a replicação e o reparo de DNA.

A TLS e outros mecanismos que favorecem o acúmulo de mutações podem estar envolvidos no desenvolvimento de mudanças no genoma que podem contribuir para o início do processo de tumorigênese e em mutações adaptativas do câncer em pacientes oncológicos, incluindo aqueles residentes no estado do Amapá. Segundo Wang (2021) os genes que codificam estas proteínas estão mutados, a perda de função de processamento destas lesões no DNA pode favorecer o risco para o desenvolvimento de diversos tipos de câncer, incluindo: colorretal, gástrico, urinário, bexiga, pele, pulmão e dentro outros.

O estresse replicativo é um evento celular corriqueiro, no entanto, o seu acúmulo pode estar envolvido com o acúmulo de mutações que está diretamente correlacionado com a presença de proteínas que processam este dano de forma propensa a erro. Dentre elas estão as TLS DNA Polimerases que são



recrutadas na presença de danos de DNA. Estas enzimas são importantes para evitar os danos citotóxicos e evitar a morte celular, a custos do aumento das taxas de mutações. Estas mutações podem contribuir para o surgimento de descontrole do ciclo celular, que podem ser responsável pelas neoplasias.

CONCLUSÃO

A TLS e outros mecanismos que favorecem o acúmulo de mutações podem estar envolvidos no desenvolvimento de mudanças no genoma que podem contribuir para o início do processo de tumorigênese e em mutações adaptativas do câncer em pacientes oncológicos. Caso estes mecanismos falhem em corrigir estes erros durante a fase S da divisão celular (caracterizada pela síntese de DNA) podem favorecer o aumento do estresse replicativo, levando ao recrutamento de outros mecanismos que processem estes danos, como a TLS, porém este recrutamento pode ser potencialmente mutagênico. Destarte, associação do estresse replicativo provocado pela ação das TLS-DNA Polimerases é recente na literatura e nas populações do Norte do Brasil, nunca foram investigadas para averiguar a dispersão de mutações ou polimorfismos em genes que codificam estas polimerases que podem estar envolvidos na prevalência de câncer.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradecer a Deus, por toda força e benção que tem me proporcionado. Agradeço aos meus pais que sempre estão me apoiando nas minhas atividades acadêmicas, custeando eventos e produção de materiais. Agradeço as minhas queridas professoras do laboratório de biologia molecular e biotecnologia da Universidade Federal do Amapá - UNIFAP que tem em dado uma excelente orientação e fazem toda a diferença na minha vida e carreira acadêmica.

REFERÊNCIAS

Banaś AK, Zgłobicki P, Kowalska E, Bażant A, Dziga D, Strzałka W. All You Need Is Light. Photorepair of UV-Induced Pyrimidine Dimers. *Genes* (Basel). 2020

Nov 4;11(11):1304. doi: 10.3390/genes11111304. PMID: 33158066; PMCID: PMC7694213.

Basu AK. DNA Damage, Mutagenesis and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 23;19(4):970. doi: 10.3390/ijms19040970. PMID: 29570697; PMCID: PMC5979367.

Burgers PMJ, Kunkel TA. Eukaryotic DNA Replication Fork. *Annu Rev Biochem*. 2017 Jun 20; 86:417-438. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-044709. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28301743; PMCID: PMC5597965.

DÜSMAN, Elisângela; BERTI, Alessandra Paim; SOARES, Lilian Capelari; VICENTINI Veronica Elisa Pimenta. Principais Agentes Mutagênicos e Carcinogênicos de Exposição Humana. *SaBios: Saúde e Biologia*, Maringá, v.7, n.2, p.66-81, mai./ago., 2012.

HOEIJMAKERS, J. H. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med*, v. 361, n. 15, p. 1475- 85, Oct 2009.

Kaguni LS. DNA polymerase gamma, the mitochondrial replicase. *Annu Rev Biochem*. 2004; 73:293-320. doi: 10.1146/annurev.biochem.72.121801.161455. PMID: 15189144.

Lister R, Pelizzola M, Dowen RH, Hawkins RD, Ecker JR. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature*. 2009 Nov 19;462(7271):315-22. doi: 10.1038/nature08514. Epub 2009 Oct 14. PMID: 19829295; PMCID: PMC2857523.

Mir SM, Aliarab A, Goodarzi G, Shirzad M, Jafari SM, Qujeq D, Samavarchi Tehrani S, Asadi J. Melatonin: A smart molecule in the DNA repair system. *Cell Biochem Funct*. 2022 Jan;40(1):4-16. doi: 10.1002/cbf.3672. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34672014.

Muniandy PA, Liu J, Majumdar A, Liu ST, Seidman MM. DNA interstrand crosslink repair in mammalian cells: step by step. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2010 Feb;45(1):23-49. doi: 10.3109/10409230903501819. PMID: 20039786; PMCID: PMC2824768.

O'Donnell M, Langston L, Stillman B. Principles and concepts of DNA replication in bacteria, archaea, and eukarya. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013 Jul 1;5(7): a010108. doi: 10.1101/cshperspect. a010108. PMID: 23818497; PMCID: PMC3685895.

OLIVEIRA, G. S.; MIRANDA, M. I.; CORDEIRO, E. M.; SAAD, N. S. Metassíntese: uma modalidade de pesquisa qualitativa. In: *Cadernos da Fucamp, UNIFUCAMP*, v.19, n.42, p.145-156, Monte Carmelo, MG, 2020.



Ray S., Breuer G., DeVeaux M., Zeltermann D., Bindra R., Sweasy JB, *Nucleic Acids Res.* 2018, 46, 242–255.

Saxena S, Zou L. Hallmarks of DNA replication stress. *Mol Cell.* 2022 Jun 16;82(12):2298- 2314. doi: 10.1016/j.molcel.2022.05.004. PMID: 35714587; PMCID: PMC9219557.

SOUSA, A. S.; OLIVEIRA, S. O.; ALVES, L H. A Pesquisa Bibliográfica: princípios e fundamentos. *Cadernos da Fucamp*, v.20, n.43, p.64-83. 2021. Disponível em: <https://www.fucamp.edu.br/editora/index.php/cadernos/article/download/2336/1441>. Acesso em: 23 mai. 2024.

Stratigopoulou M, van Dam TP, Guikema JEJ. Base Excision Repair in the Immune System: Small DNA Lesions with Big Consequences. *Front Immunol.* 2020 May 29; 11:1084. doi: 10.3389/fimmu.2020.01084. PMID: 32547565; PMCID: PMC7272602.

Wang W, Ma S, Ding Z, Yang Y, Wang H, Yang K, Cai X, Li H, Gao Z, Qu M. XPC Protein Improves Lung Adenocarcinoma Prognosis by Inhibiting Lung Cancer Cell Stemness. *Front Pharmacol.* 2021 Nov 3; 12:707940. doi: 10.3389/fphar.2021.707940. PMID: 34803670; PMCID: PMC8595099.

Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. J.D. Watson and F.H.C. Crick. Published in *Nature*, number 4356 April 25, 1953. *Nature.* 1974 Apr 26;248(5451):765. doi: 10.1038/248765a0. PMID: 4599080.

Yang Y, Gao Y, Zlatanou A, Tateishi S, Yurchenko V, Rogozin IB, Vaziri C. Diverse roles of RAD18 and Y-family DNA polymerases in tumorigenesis. *Cell Cycle.* 2018;17(7):833-843. doi: 10.1080/15384101.2018.1456296. Epub 2018 May 8. PMID: 29683380; PMCID: PMC6056224.

Yuhas SC, Majumdar A, Greenberg MM. Protein Domain Specific Covalent Inhibition of Human DNA Polymerase β . *Chembiochem.* 2021 Aug 17;22(16):2619-2623. doi: 10.1002/cbic.202100247. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34213836; PMCID: PMC8373715.