

## ARTICLE DE RÉVISION

MOREIRA, Danilo José Silva <sup>[1]</sup>, FONSECA, Juliana Brito da <sup>[2]</sup>, ROSSI, Karoline <sup>[3]</sup>, VASCONCELOS, Suzana dos Santos <sup>[4]</sup>, OLIVEIRA, Vinicius Faustino Lima de <sup>[5]</sup>, DIAS, Claudio Alberto Gellis de Mattos <sup>[6]</sup>, OLIVEIRA, Euzébio de <sup>[7]</sup>, DENDASCK, Carla Viana <sup>[8]</sup>, ARAÚJO, Maria Helena Mendonça de <sup>[9]</sup>, BRITO, Maysa Vasconcelos <sup>[10]</sup>, FECURY, Amanda Alves <sup>[11]</sup>

MOREIRA, Danilo José Silva. Et. Aspetti generali dello xeroderma pigmentoso: una revisione. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Anno 05, Ed. 03, Vol. 11, pp. 114-126. marzo 2020. ISSN: 2448-0959, Link di accesso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/salute/generali-dello-xeroderma>, DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/salute/generali-dello-xeroderma

## Contents

- RIEPILOGO
- INTRODUZIONE
- OBIETTIVI
- METODO
- RISULTATI
- PERCORSI DI RIPARAZIONE DEL DNA E DELL'EXP
- MECCANISMI GENETICI COINVOLTI NELLO SVILUPPO DI XP
- QUADRO CLINICO DI XP
- COMORBILITÀ ASSOCIATE A XP
- TRATTAMENTI DISPONIBILI
- DISCUSSIONE
- PERCORSO DI RIPARAZIONE DELL'ESCISION NUCLEOTIDE
- IL PERCORSO DI RIPARAZIONE PER SINTESI TRANSLESIONE
- I TIPI DI XERODERMA PIGMENTOSO
- LE MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLO XERODERMA PIGMENTOSO
- LA RELAZIONE TRA XERODERMA PIGMENTOSO E LO SVILUPPO DELLE COMORBIDITÀ
- TRATTAMENTO
- CONCLUSIONE
- RIFERIMENTI

## RIEPILOGO

Xeroderma Pigmentoso (XP) è una malattia genetica rara, recessiva e autosomica che colpisce anche sia i sessi che tutte le etnie, essendo strettamente associata alle comunità con un alto tasso di consanguineità. Lo scopo di questa revisione era quello di dettagliare le principali vie di riparazione del DNA di XP, i diversi difetti funzionali che si traducono nello sviluppo degli 8 tipi di XP, le caratteristiche principali del quadro clinico di un paziente con XP, le principali comorbilità associate a XP e i trattamenti disponibili o che sono ancora in studi per individui affetti da XP. La ricerca bibliografica è stata condotta nelle banche dati: Redalyc, Institutional Repository dell'Università Federale di Juiz de Fora, Scielo, Biblioteca Digitale Brasiliiana di Tesi e Tesi, Science Research.com, Lilacs e Pub Med, utilizzando parole chiave o le loro associazioni: Xeroderma - Xeroderma Pigmentoso. XP è una malattia genetica che non ha cura; l'individuo con XP ha una pelle fotosensibile e, se esposto alle radiazioni UV, può sviluppare diverse complicazioni dermatologiche; le manifestazioni di XP sono direttamente collegate al difetto genetico; NER è senza dubbio la via principale di riparazione del DNA quando si tratta di XP; in XP-V il by-pass del nastro con la lesione del DNA non è fatto dalla polimerasi pol eta ma da un'altra polimerasi della famiglia Y; difetti nelle vie di riparazione del DNA possono causare non solo XP, ma anche altre malattie; e il trattamento per XP è palliativo. Consiste nell'uso di specifici protettori UV, farmaci, enzimi di riparazione e vettori adenovirali, nonché criochirurgia, terapia fotodinamica (PDT), rimozione chirurgica di tumori e follow-up psicologico.

Parole chiave: Xeroderma Pigmentoso, riparazione, comorbilità, trattamento.

## INTRODUZIONE

Xeroderma Pigmentoso (XP) è una malattia genetica rara, recessiva e autosomica che colpisce anche sia i sessi che tutte le etnie, essendo strettamente associata a comunità con un alto tasso di consanguineità (DANTAS, 2018; OLIVEIRA, 2003).

È noto che esiste una relazione tra lo sviluppo di XP e difetti nella riparazione del DNA, che consistono in meccanismi utilizzati dalla cellula per correggere i danni al DNA, evitando l'induzione di mutazioni (SANTIAGO, 2015).

Lo sviluppo di ciascuno degli otto tipi di XP è condizionato da diversi difetti funzionali, che coinvolgono percorsi di riparazione del DNA (SANTIAGO, 2015).

Gli individui con XP, così come in qualsiasi altra malattia, presentano caratteristiche sintomatologiche che portano alla definizione di un quadro clinico, che corrisponde all'insieme di sintomi presentati dal paziente (PRIBERAM DICIONÁRIO, 2020).

In letteratura, ci sono prove dell'associazione tra XP e lo sviluppo di altre comorbidità, che consistono nel verificarsi di due o più malattie contemporaneamente in un individuo (GOLDMAN; AUSIELLO, 2011).

Nel corso del tempo, per migliorare la qualità della vita di un individuo con XP, sono stati sviluppati diversi trattamenti, che consistono in modi per prendersi cura di un paziente (SCOTTINI, 2017).

## OBIETTIVI

Dettaglia i principali modi per riparare il DNA di XP.

Dettagliare i diversi difetti funzionali che si traducono nello sviluppo degli 8 tipi di XP.

Dettagliare le caratteristiche principali del quadro clinico di un individuo con XP.

Dettagliare le principali comorbilità associate a XP

Dettaglia i trattamenti disponibili o i trattamenti che sono ancora in fase di studio per le persone colpite da XP.

## METODO

La ricerca bibliografica è stata condotta nelle banche dati: Redalyc, Institutional Repository dell'Università Federale di Juiz de Fora, Scielo, Biblioteca Digitale Brasiliiana di Tesi e Tesi, Science Research.com, Lilacs e Pub Med, utilizzando parole chiave o le loro associazioni:

## Xeroderma – Xeroderma Pigmentoso.

I criteri di inclusione utilizzati nella ricerca erano la disponibilità online completa, l'approccio diretto su XP o su alcuni aspetti rilevanti in relazione a questa patologia e testo dell'opera scritta in inglese, portoghese o spagnolo. Per quanto riguarda i criteri di esclusione applicati, vi sono lavori duplicati e lavori eseguiti prima del 2000.

Una ricerca è stata effettuata nelle banche dati menzionate al fine di elencare gli studi esistenti relativi all'XP in letteratura. Da una precedente lettura dei titoli e degli abstract dei documenti trovati, le produzioni che non soddisfacevano ciò che ci si aspettava scrivesse questa recensione sono state scartate. Il testo completo delle produzioni che hanno attraversato le fasi precedenti è stato quindi letto, selezionando per questa recensione quelli che hanno affrontato gli aspetti rilevanti di XP.

## RISULTATI

### PERCORSI DI RIPARAZIONE DEL DNA E DELL'EXP

La forma variante di XP (XP-V) è legata all'assenza di polimerasi pol eta presente nel percorso di riparazione del transindogia (TLS) (CASTRO, 2016). Tutti gli altri tipi di manifestazioni XP sono direttamente collegati a difetti nel percorso Nucleotide Excision Repair (NER), che è formato dall'azione congiunta di circa 30 proteine (SANTIAGO, 2015).

NER riconosce le distorsioni spaziali nella struttura della molecola di DNA, correggendo le lesioni causate dall'azione della luce ultravioletta (UV), prodotti derivati dall'attivazione di idrocarburi aromatici policiclici, prodotti ossidativi e prodotti formati dalla chemioterapia (MORI, 2015; MOURA, 2015; SANTIAGO, 2015).

NER ha due percorsi: la Transcription Coupled Repair (TCR, dall'inglese Transcription Coupled Repair) e la Global Genome Repair (GGR, dall'inglese Genome Global Repair) (MORI, 2015; MOURA, 2015; SANTIAGO, 2015).

Il TLS effettua *un by-pass* di una lesione spaziale del DNA e la principale polimerasi coinvolta

in questo processo è la pol eta. In assenza di pol eta, la polimerasi che effettua il by-pass della lesione è la pol iota, che ha un tasso di errore molto più elevato rispetto alla pol eta (CASTRO, 2016; LERNER, 2014).

#### MECCANISMI GENETICI COINVOLTI NELLO SVILUPPO DI XP

Le sette proteine del gruppo di complementazione Xeroderma Pigmentoso – XPA, XPB, XPC, XPD, XPE e XPF e XPG – fanno parte della via NER del DNA. Le complicazioni nei geni che codificano queste proteine si traducono in XP a causa dell'inefficienza NER (MORENO, 2017; SANTIAGO, 2015).

In XP-V, il funzionamento della via NER del DNA è normale, tuttavia, la funzione della polimerasi pol η, un enzima sintetizzato dal gene POLH e responsabile del *by-pass* del DNA, è compromessa, causando inefficienza della via TLS (MORENO, 2017).

#### QUADRO CLINICO DI XP

I pazienti con XP possono presentare manifestazioni cliniche ad ampio spettro: sensibilità alle radiazioni UV, predisposizione allo sviluppo tumorale, invecchiamento precoce della pelle, eretemi, complicanze neurologiche e sviluppo del corpo compromesso (CHAIBUB, 2011; DANTAS, 2018; LEITE, 2008; VIANA, 2011).

#### COMORBILITÀ ASSOCIATE A XP

La sindrome di Cockayne, la trichotiodistrofia e la sindrome xp/deSanctis-Cacchione sono malattie associate all'EXP a causa di difetti che rendono impossibile il funzionamento perfetto dei percorsi di riparazione del DNA. Questa sindrome include anche perdita dell'udito neurosensoreale, cataratta, retinopatia pigmentaria, fotosensibilità cutanea e carie dentale. (CASTRO, 2016; SOLTYS, 2010).

In Trichothiodystrophy, l'individuo colpito può presentare bassa statura, microcefalia, deficit cognitivo, faci caratteristici – mento ritirato e orecchie grandi – displasia delle unghie,

fotosensibilità, ittiosi, inferettilità e maggiore predisposizione alle malattie infettive (CASTRO, 2016; SOLTYS, 2010).

La sindrome di XP/deSanctis-Cacchione consiste in un quadro XP associato alla coesistenza di ipogonadismo, neonismo e grave malattia neurologica nell'individuo colpito (LERNER, 2014; SOLTYS, 2010).

#### TRATTAMENTI DISPONIBILI

Fondamentalmente, il trattamento ruota intorno alla rimozione di eventuali tumori che sorgono e ai cambiamenti nelle abitudini di vita dell'individuo interessato, come l'uso di vestiti lunghi e l'esercizio di attività di notte (LERNER, 2014).

L'isotretinoina (acido cisretinoico) è usata in alcuni casi; un altro strumento di trattamento è l'uso di vettori adenovirali (LEITE, 2008). La criochirurgia o crioterapia è anche uno strumento alternativo per il trattamento dei pazienti affetti da XP (ANTUNES; ANTUNES; Silva, 2007). L'uso della PDT è anche uno strumento che consente il trattamento dei tumori da XP (ZAMARRÓN et al., 2017).

#### DISCUSSIONE

#### PERCORSO DI RIPARAZIONE DELL'ESCISION NUCLEOTIDE

Per quanto riguarda i passaggi NER, la lesione viene identificata per la prima volta, seguita dall'apertura del doppio nastro e dalla verifica della lesione. Poco dopo, si forma il complesso pre-incisionale che causa il taglio dell'oligopeptide contenente la lesione e la sintesi di riparazione (MORI, 2015).

I due sotto-percorsi di Ner - TCR e GGR - sono classificati in base ai macchinari cellulari utilizzati per eseguire la riparazione (SANTIAGO, 2015).

Fondamentalmente, il TCR-NER si verifica quando c'è un blocco alla progressione dell'RNA

polimerasi I o II (RNA in). La proteina CSB (*Cockayne Syndrome Complementation group B*) ha un'alta affinità per l'RNA in e si ritiene che questa interazione aumenti di intensità quando RNA pol incontra alcuni ostacoli fisici che impediscono la continuità del processo di trascrizione, con conseguente intensa interazione del CSB e del complesso trascrizionale. Pertanto, csb è considerata la prima proteina che risponde a una lesione nel processo TCR-NER (MORI, 2015).

La maggiore interazione tra CSB e RNA in si verificherebbe quando la trascrizione è stata interrotta da una certa lesione sul nastro dello stampo, che si ritiene sposti il (*backtracking*) CSB. Questo spostamento svaporebbe i siti di legame e aprirebbe altre proteine di riparazione. Secondo i regressi dell'RNA pol, la proteina di replicazione A (RPA) *si lega ai siti del nastro semplice* che impedisce la rinaturazione, oltre a segnalare il reclutamento di XPA nel sito della lesione. CSB recluta anche CSA (*Cockayne syndrome complementation group A*). CSA agisce nell'ubichinizzazione del CSB, un processo che è molto importante per TCR-NER, poiché il CSB chimerico ha la capacità di recuperare eventuali difetti molecolari nel CSB. Da quel momento in poi, i meccanismi di riparazione delle lesioni sono comuni tra TCR-NER e GGR-NER (CASTRO, 2016; MORI, 2015).

La subvia GGR-NER, come detto in precedenza, agisce quando il danno al doppio nastro di DNA distorce la struttura spaziale, compromettendo la doppia elica. Il riconoscimento è dato da due complessi proteici, l'UV-DDB che è un eterodromo risultante dall'unione di DDB1 e DDB2 e un altro eterodromo XPC-RAD23B/hHr23B-Centrina 2, che è il primo a riconoscere la lesione. Le proteine XPC sono la componente del suo eterodromo che riconosce effettivamente la lesione, in quanto ha un'affinità di legame del DNA e ha questa maggiore capacità di legame più distorta è la lesione spaziale della doppia elica. Il complesso UV-DDB riduce i tempi di riparazione di CPD e 6-4 PP (fotoproduttori derivati dall'interazione tra raggi UV e pelle) a causa di una funzione stabilizzante che esercita su NER. I pazienti affetti da XP-E hanno una marcata diminuzione della riparazione di 6-4 PP (CASTRO, 2016; FELTES, 2017; MORI, 2015; PUUMALAINEN, et al., 2015).

Dopo il processo di identificazione, le fasi successive del NER seguono un percorso comune in entrambe le vie subpatiche con il reclutamento di TFIIH (*Transcription Factor Human II*), un complesso multiproteina con 10 subunità, in cui si trovano proteine XPB e XPD. Queste sono elicasi dipendenti dall'ATP che srotolare il DNA in polarità opposte. L'XPD viene eseguito nella

direzione 5'-3', mentre l'XPB nella direzione 3'-5'. XPB può essere più efficiente nell'assemblaggio del TFIIH che nel processo di elicase. XPD ha un dominio strutturale a forma di arco molto stretto attraverso il quale si muove attraverso il semplice nastro srotolato. Poiché la dimensione del foro formato dall'arco non è grande, XPD può essere considerato un fattore di controllo dei danni, poiché le lesioni di grandi estensioni non passeranno a causa dell'ostacolo fisico. In questo contesto, fino a questo punto c'è l'apertura del doppio nastro e la verifica della lesione. Dopo il processo, il passaggio successivo consiste nell'assemblare il complesso pre-incisionale, con la connessione di XPA, RPA e XPG e l'arresto del complesso XPC-hHR23B. Una delle funzioni di XPA è quella di rilevare alcune lesioni che non sono state notate da XPD, nonché connettersi nella direzione opposta a quella di XPB, all'estremità di 5' del nastro infortunato. L'RPA collega il nastro illeso che copre circa tre dozzine di nucleotidi e per aiutare nel corretto posizionamento delle endonucleasi, oltre a spostare l'XPC, che lascia il complesso TFIIH. XPG e il complesso ERCC1-XPF sono le endonucleasi che hanno ricevuto l'aiuto di RPA per posizionarsi e che asporteranno l'oligomero con la lesione e consentiranno la continuità del processo di riparazione (CASTRO, 2016; MORI, 2015; SANTIAGO, 2015).

Per completare il processo, viene sintetizzato un nuovo semplice nastro di DNA per occupare il sito danneggiato, con l'azione delle polimerasi  $\delta$  e  $\eta$  nella sintesi del nuovo nastro e nell'azione della dna ligasi I o II, che modifica il nuovo nastro al sito (CASTRO, 2016; FELTES, 2017).

#### IL PERCORSO DI RIPARAZIONE PER SINTESI TRANSLESIONE

L'esistenza di una lesione del DNA si traduce in un cambiamento nella struttura spaziale del doppio nastro, rendendo impossibile riconoscere le basi azotate dalle polimerasi replicate della famiglia A ( $\alpha$ . $\beta$ . $\epsilon$ ), che funzionano perfettamente solo nel DNA intatto, che può portare all'arresto della forcella di replicazione e di conseguenza all'apoptosi cellulare (LERNER, 2014; MORENO, 2017).

Le polimerasi della famiglia Y, principalmente pol eta, sono le più qualificate per eseguire la riparazione del DNA danneggiato, perché hanno siti catalitici più piccoli *di palme e pollici*, il che consente l'inserimento di nucleotidi anche con la presenza della lesione nel nastro del

DNA. Con questo processo, la forchetta di replica viene impedita per un lungo periodo, il che potrebbe innescare un processo di apoptosi cellulare (CASTRO, 2016).

Nel momento in cui alle polimerasi replicative viene impedito di replicarsi da qualche impedimento fisico nel nastro del DNA, l'antigene di proliferazione delle cellule nucleari (PCNA) avrà la sua lisina 164 monoubiquitinizzata dalla ligasi complessa ubiquitina E2/E3. Questo cambiamento promuove la maggiore affinità della PCNA con le polimerasi della famiglia Y, fornendo un invito per le tls polimerasi, con conseguente sostituzione delle polimerasi proliferatrici, e l'interazione di Pol eta con il sito della lesione che costituisce il bypass (CASTRO, 2016).

Fatta la deviazione da Pol eta o da un'altra polimerasi della famiglia Y, un'altra polimerasi della famiglia B, principalmente Pol zeta, inserisce basi per qualche coppia in più davanti. Dopo il bypass, Pol eta viene desubiquitinizzata dalla proteina usp7. Con questo, le polimerasi della famiglia A, principalmente Pol delta, continuano il processo di replicazione del DNA (CASTRO, 2016; LERNER, 2014).

## I TIPI DI XERODERMA PIGMENTOSO

Xeroderma pigmentoso di tipo A (XP-A) consiste in un'espressione fenotipica derivata dall'alterazione nel gene XPA, che ha 6 esoni situati sul cromosoma 9q22.3 e un'estensione di 25 kpb. La proteina trascritta dal gene XPA ha 42 kDa e domini che supportano il suo legame con il DNA, le dita di zinco - *Zinc fingers* (DANTAS, 2018; LEITE, 2008). I pazienti con carenza in questo meccanismo cellulare hanno compromesso la capacità di formare correttamente il complesso pre-incisionale, che sarebbe la corretta disposizione dei macchinari cellulari alle estremità della lesione del DNA (BENSENOUCI et al., 2016). In Giappone e Asia, la maggior parte dei casi di XP sono correlati al gene XPA, presentando mutazione nell'ultimo nucleotide dell'esone 3 (LEITE, 2008).

Xeroderma Pigmentosum di tipo B è una forma di manifestazione della malattia derivante dalla non sintesi della proteina XPB/ERCC3. Il gene XPB si trova sul cromosoma 2q21 e la sua carenza danneggia il sistema nervoso, così come fa parte della sindrome di Cockayne (DANTAS, 2018). La proteina XPB è un'elicase ATP (Adenosina Trifosfato) dipendente che

segue il nastro di DNA nella direzione 3'-5', reclutata dopo il riconoscimento iniziale della lesione nel momento in cui il TCR (Transcription Coupled Repair) e il GGR (Global Genomic Repair) convergono in un percorso NER comune (CASTRO, 2016).

Xeroderma Pigmentosum di tipo C (XP-C), a sua volta, si verifica quando le anomalie genetiche influenzano il gene XPC, che ha 16 esoni e 33 Kpb e si trova nel locus 3p25. La proteina trascritta dal gene XPC ha 940 aminoacidi e si lega ad altre proteine, hHR23B e centrina 2, formando un complesso proteico con dominio terminale di legame C al DNA umano e fattore di trascrizione II, che riconosce le lesioni del DNA (LEITE, 2008). La mutazione più comune nel gene XPC è una cancellazione 2bp. Secondo uno studio algerino che analizzava 17 pazienti con XP-C, tutti avevano l'omozigosi per la cancellazione di 2bp. La cancellazione più frequente si traduce in un codone di terminazione inefficiente, compromettendo l'interazione tra proteine XPC, hHR23B, Centrine 2 e TFIIH, che sono essenziali per il riconoscimento del danno al DNA, e l'inizio della via di riparazione NER (BENSENOUCI et al., 2016).

Xeroderma Pigmentosum di tipo D è associato a difetti nel gene XPD, che si trova sul cromosoma 19.q13.2-13.3. La proteina trascritta da questo gene è correlata all'escissione e alla riparazione del DNA. Difetti nell'espressione di questa proteina sono anche associati a malattie come trichodystrophy e sindrome di Cockayne (DANTAS, 2018). La proteina XPD è un'elicase di DNA che fa parte del TFIIH, responsabile della stabilizzazione delle proteine nel sito della lesione. Inoltre, XPD dipende dall'ATP e srotola il doppio nastro di DNA nella direzione 5'-3', l'inverso della proteina XPB (CASTRO, 2016; SOLTYS, 2010).

Xeroderma Pigmentosum tipo E (XP-E) è collegato a mutazioni sul cromosoma 11p12-p11. Il gene XPE è responsabile della sintesi proteica che lega il DNA (DANTAS, 2018). Il prodotto codificato dal gene XPE è la proteina DDB2 (FELTES, 2017). La proteina XPE è formata da subunità p127/DDB1 e p48/DDB2 e partecipa alle vie di correzione delle lesioni del DNA, riconoscendo lesioni che non sono state riconosciute dal complesso XPC-hHR23B come coloranti ciclobutano pirimidina (CPD) (LERNER, 2014). XPE viene utilizzato solo nella sotto route GGR-NER. Nel caso del TCR, non sono necessarie sia la proteina xpe che XPC-hHR23B. Il blocco fisico del DNA per la continuazione dell'RNA polimerasi II è il segno del reclutamento di questa proteina (LEITE, 2008).

Xeroderma Pigmentosum tipo F (XP-F) deriva da una mutazione nel gene localizzato sul cromosoma 16p13.3-p13 (DANTAS, 2018). La proteina XPF si lega alla proteina ERCC1 e forma l'eterodromo XPF-ERCC1. La proteina XPF è un prodotto del gene XPF/ERCC4, con 103 kDa. La stabilizzazione del complesso è associata all'unione delle due proteine. Il complesso XPF-ERCC1 ha un dominio situato in XPF con proprietà catalitiche di nucleasie, che partecipa alla via NER del DNA. È presente anche in altre vie di riparazione del DNA, come il DNA DSB/QFD (*Double Strand break*) e il cross-linking tra nastri dna (LERNER, 2014). L'incisione dell'oligonucleotide che possiede la lesione avviene solo dopo l'arrivo del complesso XPF-ERCC1, che è il primo a fare l'incisione nella direzione 3', lasciando un radicale idrossile in cui la sintesi di riparazione (MORI, 2015) sarà avviata da un enzima DNA polimerasi.

Xeroderma Pigmentosum tipo G (XP-G) è associato ad anomalie nel gene localizzato sul cromosoma 13q33 (DANTAS, 2018). La proteina XPG è un'endonucleasi che scomponete il DNA ferito e la sua azione inizia circa 5 nucleotidi prima del sito di lesione nella direzione 3'. L'incisione nella direzione 5' da parte dell'eterodromo XPF/ERCC1 richiede anche la presenza di proteine XPG nel percorso di riparazione NER. I pazienti che manifestano la malattia XP-G hanno un NER estremamente carente e le carenze nella codifica genica XPG si traducono nel fenotipo XP/CS, quando l'individuo presenta concomitante Xeroderma pigmentosum e sindrome di Cockayne. XPG agisce come coattivatore di trascrizione PC4/CF4 (*Positive Cofactor 4 o Cofattore positivo 4*) che previene la mutazione e la morte cellulare da danni ossidativi al DNA. PC4 funziona rimuovendo XPG dalle regioni in cui l'RNA polimerasi ha riscontrato una lesione, rilasciando il sito per il processo di riparazione. Inoltre, XPG stabilizza il TFIIH e consente la fosforilazione dei recettori nucleari, avendo un ruolo importante nell'espressione genica (SOLTYS, 2010).

La variante Xeroderma Pigmentosum (XP-V) è una malattia derivante dall'assenza di polimerasi nel  $\eta$ , codificata dal gene POLH. Il  $\eta$  è composto da 11 exons, 713 aminoacidi e la sua funzione centrale è quello di eseguire il by-pass del DNA (MORENO, 2017). I pazienti affetti da XP-V hanno la via di riparazione del DNA per normale escissione nucleotidica, ma hanno altri meccanismi di riparazione difettosi, come il meccanismo di trasfunzione che oltre a metabolizzare i prodotti fotografici, degrada anche le specie reattive dell'ossigeno (LIU; CHEN, 2006). Il  $\eta$  può replicare il DNA con lesioni facendo deviazioni, diminuendo l'incidenza del cancro diminuendo la mutagenesi. Nei pazienti affetti da XP-V, i siti feriti a causa dell'esposizione alla luce UV hanno interrotto la replicazione del DNA e il corso del processo è

più soggetto a errori perché pol η è la polimerasi più specializzata nel by-pass. In assenza di pol η, altre polimerasi della stessa famiglia (come pol 1) fanno la deviazione, ma con bassa specificità dell'inserimento di basi corrispondenti nel nastro complementare, causando numerose mutazioni che causano tumori della pelle (LERNER, 2014; MORENO, 2017).

La polimerasi pol η può eseguire il by-pass nei due principali fotoproduttori formatisi dopo l'esposizione alla luce UV – coloranti di pirobutano pirimidina e 6,4 PP – e agire anche su basi ossidate (MORENO, 2017). La conoscenza che viene acquisita fino al 2017 su XP-V è che il suo sviluppo avviene dal contatto con raggi UVB e UVC. Tuttavia, questa relazione non può essere delimitata solo con queste lunghezze d'onda, poiché ci sono pochi studi che descrivono gli effetti mutageni dell'UVA nei pazienti XP-V (MORENO, 2017). Nello stato di Goiás, situato in Brasile, una comunità nella città di Araras ha una frequenza di un caso di XP-V ogni 200 persone (MORENO, 2017).

#### LE MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLO XERODERMA PIGMENTOSO

Gli individui con XP-A seguono un corso clinico che si traduce nell'insorgenza di sintomi neurologici già durante l'infanzia. Nei pazienti con XP-A che hanno raggiunto l'età adulta, si osserva un'estesa perdita neuronale e gliosi della materia bianca nel sistema nervoso centrale (SNC). Si ritiene che i fattori acquisiti, come lo stress ossidativo o la tossicità casuale degli amminoacidi, possano essere correlati a manifestazioni neurologiche nei pazienti in XP-A (UEDA et al., 2012).

Per quanto riguarda XP-C, è stato scoperto dai missionari *di Good Samaritans International* in collaborazione con medici guatimaltechi che un villaggio guatimalteco ha un'alta incidenza di pazienti XP-C. Non c'era presentazione di sintomi neurologici, tuttavia i bambini avevano non più di dieci anni, avevano proliferazione tumorale avanzata, cancrena e infezione, con segnalazioni di forti dolori dopo l'esposizione al sole (CLEAVER, et al., 2011).

A causa dell'importante funzione della proteina XPD all'interno del percorso di riparazione ner, i pazienti XP-D presentano una grave carenza di vie NER, che porta alla degenerazione neurologica di pazienti omozigoti in circa il 20-30% dei casi (RIBEIRO et al., 2018).

I pazienti con XP-E, simili ai pazienti XP-C, di solito non hanno malattie neurologiche, anche

se in alcuni casi possono presentare anomalie del Cns a causa di motivi genetici e ambientali (ORTEGA-RECALDE et al., 2013).

Di tutti i pazienti con XP, il 20% è XP-V e ha una prognosi più favorevole rispetto all'XP classico (da XP-A a XP-G), carente di NER. La fotosensibilità dei pazienti con V-XP è accentuata nella prima età adulta, quando compaiono le prime lesioni maligne. Inoltre, gli individui con XP-V non presentano lesioni neurologiche (LERNER, 2014).

Manifestazioni neurologiche sono presenti nei gruppi di complementazione XP-A, XP-B, XP-D e XP-G (BENSENOUCI et al., 2016).

Gli individui XP hanno maggiori probabilità di sviluppare neoplasie oculocutanee in relazione agli altri, con i tipi principali che sono il carcinoma a cellule basali (BCC), il carcinoma a cellule squamose (SCC) e il melanoma (FELTES, 2014; HALKUD et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2003).

Per quanto riguarda le neoplasie oculari, palpebre, congiuntiva e cornea sono le regioni più suscettibili allo sviluppo delle neoplasie (HALKUD et al., 2014).

In letteratura, ci sono anche rapporti che regioni come la cavità orale, la punta della lingua, il midollo osseo, i testicoli, lo stomaco, i polmoni e il pancreas nei pazienti affetti da XP hanno maggiori probabilità di essere colpiti da una neoplasia rispetto ad altre persone (FELTES, 2017; HALKUD et al., 2014).

## LA RELAZIONE TRA XERODERMA PIGMENTOSO E LO SVILUPPO DELLE COMORBIDITÀ

La comparsa di difetti nella via NER delle suscettibilità al DNA dell'individuo interessato per sviluppare non solo XP classico, ma anche altre malattie autosomiche e recessive, come la sindrome di Cockayne, la trichotriodystrophy, la sindrome muscolo-scheletrica del cervello, la sindrome sensibile ai raggi UV, la sindrome XPF-ERCC1 e la sindrome XP/deSanctis-Cacchione, che presentano entrambe come caratteristica comune l'aumento della sensibilità ai raggi UV (MOURA, 2015; SOLTYS, 2010).

La sindrome di Cockayne è una condizione clinica associata, nella maggior parte dei casi, a

problemi di sviluppo neurologico e fisico, essendo classificata in cinque gruppi di complementazione in base al locus genico interessato. In due di questi gruppi, mutazioni si verificano nei geni CSA (ERCC8) e CSB (ERCC6), con conseguente fenotipo con la via TCR del DNA compromesso. Negli altri gruppi, le mutazioni influenzano i geni XPB (ERCC3), XPD (ERCC2) o XPG (ERCC5), che, a loro volta, si traducono in un fenotipo con la via ner carente. Di conseguenza, i gruppi carenti di NER corrispondono a individui suscettibili di sviluppare sia la sindrome di Cockayne che XP, con maggiori possibilità di sviluppare il cancro della pelle (CASTRO, 2016; SOLTYS, 2010). Il quadro clinico dell'individuo con sindrome di Cockayne può anche includere perdita dell'udito neurosensoria, cataratta, retinopatia pigmentaria, fotosensibilità cutanea e carie dentale (CASTRO, 2016).

La trichotiodistrofia è una condizione in cui l'individuo interessato non esegue correttamente la formazione di ponti solfuro, interferendo così nella sintesi di alcuni amminoacidi che compongono i capelli e le unghie, come la cisteina. Questo spiega una caratteristica peculiare della malattia: unghie fragili e capelli fragili e scarichi (CASTRO, 2016; SOLTYS, 2010). Altre manifestazioni che possono apparire nel quadro clinico di un individuo con Trichothiodystrophy includono bassa statura, microcefalia, deficit cognitivo, faci caratteristica - mento ritirato e orecchie grandi - displasia delle unghie, fotosensibilità, ittiosi, infertilità e maggiore predisposizione alle malattie infettive (CASTRO, 2016). Per quanto riguarda la genetica della malattia, sono già stati identificati quattro geni associati allo sviluppo della Trichothiodystrophy: XPD, XPB, TTDA e TTDN1. Mentre quest'ultimo non ha chiarito le sue funzioni, è noto che le prime tre codificano proteine che integrano TFIIH, una struttura associata alla via DNA NER (SOLTYS, 2010).

Xp/deSanctis-Cacchione Syndrome consiste in un quadro XP associato alla coesistenza di ipogonadismo, neonismo e grave malattia neurologica nell'individuo colpito. Gli studiosi che hanno chiamato la sindrome sono stati i primi a stabilire una relazione tra XP e anomalia neurologica (LERNER, 2014; SOLTYS, 2010).

Oltre alle malattie menzionate, si osserva anche che gli individui XP hanno maggiori probabilità di sviluppare neoplasie oculocutanee in relazione alle altre, un rischio che viene valutato a mille volte superiore. Nei casi di tipo C ed E XP, vi è una maggiore incidenza di cancro della pelle (FELTES, 2014; HALKUD et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2003).

I principali tipi di neoplasie oculocutanee che colpiscono gli individui XP sono il carcinoma a cellule basali (BCC), il carcinoma a cellule squamose (SCC) e il melanoma, i primi due sono i più frequenti. Il BCC è caratterizzato da una crescita più lenta e da minori possibilità di metastatizzazione, mentre cpb ha caratteristiche opposte (HALKUD et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2003).

Per quanto riguarda le neoplasie oculari, la maggiore esposizione ai raggi UV del sole è principalmente suscettibile palpebre, congiuntiva e cornea allo sviluppo di queste neoplasie.

In letteratura, ci sono rapporti che regioni come la cavità orale, la punta della lingua, il midollo osseo, i testicoli, lo stomaco, i polmoni e il pancreas nei pazienti affetti da XP hanno maggiori probabilità di essere colpiti da una neoplasia rispetto ad altre persone (FELTES, 2017; Halkud, 2014). Con maggiori possibilità di sviluppare neoplasie, che coinvolgono principalmente la pelle, i pazienti con XP riducono al minimo la loro aspettativa di vita (MOURA, 2015).

## TRATTAMENTO

XP non ha cura perché è una malattia genetica e le misure adottate per il trattamento sono palliative, cercando di aumentare l'aspettativa di vita del paziente. Fondamentalmente, il trattamento ruota intorno alla rimozione di eventuali tumori che si presentano, raccomandando un follow-up con il dermatologo. È necessario che il paziente XP cambi le proprie abitudini di vita, indossando abiti lunghi e diminuendo le aree esposte alla luce. Inoltre, l'esercizio delle attività nella notte, invece del periodo giorno e serale, riduce al minimo il numero di XP PAZIENTE con la più grande fonte di luce UV che si trova sulla Terra, il sole (LERNER, 2014).

È stato riferito che l'uso di isotretinoina (acido cisretinoico) riduce l'insorgenza e la proliferazione delle neoplasie cutanee in pazienti con un'alta incidenza di cancro. Un'altra opzione è l'uso di enzimi di riparazione encapsulati nei liposomi, come l'endonucleosi V T<sub>4</sub> e la fotolisi CPD, che riparano le lesioni della CPD. L'enzima T<sub>4</sub> endonucleosi V taglia il nastro di DNA danneggiato e metabolizza, generando prodotti accessibili ai macchinari cellulari. Mentre la fotolisi cpd, rompe i legami nell'anello ciclobutano formatosi tra pirimidine. Per la

riparazione di 6-4 PP ci sono le fotolisi di 6,4 PP che devono essere attivate dall'uso della radiazione UVA, che genera una certa paura nell'uso di questa funzione perché UVA può causare altre lesioni che possono essere problematiche per l'uomo (LEITE, 2008).

Un altro strumento di trattamento è l'uso di vettori adenovirali. In sintesi, il dominio terminale del formato globoso dell'adenovirus interagisce con il recettore CAR (*Recettore Coxsackie-Adenovirus*). Dopo le interazioni tra il virus e la superficie cellulare, si verifica il segnale per l'endocitosi e l'adenovirus viene interiorizzato, rilasciato dall'endomo e spostato nel nucleo cellulare da microtubuline. È necessario chiarire che nella costruzione di vettori adenovirali, le regioni vengono rimosse e per altri di interesse da inserire. L'ingegneria genetica dell'adenovirus ricombinante è stata ottenuta attraverso l'ingegneria genetica ricombinante per i geni XPA, XPC, XPD e XPV, che sono efficienti per la trasduzione e il completamento dei processi cellulari nell'uomo (LEITE, 2008). Attraverso una tecnica basata sul retrovirus, è stata segnalata la traslazione delle proteine xpc, trasducendo XPC in cellule staminali umane, ripristinando la capacità totale di NER. Nonostante il successo in vitro, in pratica i retrovirus possono causare effetti collaterali non controllabili da coloro che applicano la tecnica , come le compromissioni delle vie ematopoietiche del sangue (DUPUY, et al., 2013).

La criochirurgia o crioterapia è anche uno strumento alternativo per il trattamento dei pazienti affetti da XP, una tecnica che consiste nel congelare l'area ferita e l'indicazione per questo tipo di procedura tiene conto dell'aspetto macroscopico della lesione, delle dimensioni, della posizione, della composizione istologica e dell'età del paziente. La criochirurgia utilizza principalmente azoto liquido e consiste in un congelamento molto veloce e grave, con successivo lento scongelamento, causando la morte cellulare della regione interessata (ANTUNES; ANTUNES; Silva, 2007).

L'uso della terapia fotodinamica (PDT) è uno strumento che consente il trattamento dei tumori da XP, senza metodi invasivi o l'uso di chemioterapia tossica a tessuti sani. È stato riferito che studi clinici che utilizzano acido metil-δ-amminolevulinico e luce rossa hanno dimostrato di essere una buona alternativa per il trattamento del cancro superficiale delle cellule basali nei pazienti affetti da XP (ZAMARRÓN et al., 2017).

## CONCLUSIONE

XP è una malattia genetica che non ha cura, derivante da difetti derivanti dalla via NER e dalla via TLS di riparazione del DNA, e può assumere 8 diversi tipi di manifestazioni.

L'individuo con XP ha una pelle fotosensibile e quando esposto alle radiazioni UV può sviluppare diverse complicanze dermatologiche, avendo una probabilità esponenzialmente più alta di sviluppare tumori delle cellule basali, spirocellulari e melanoma rispetto a un individuo normale per XP, oltre a compromissioni neurologiche e oftalmologiche.

Le manifestazioni di XP sono direttamente collegate al difetto genetico che precede la sua manifestazione fenotipica, presentando punti inefficienti nella catena di riparazione del DNA che cambiano a seconda del tipo di XP.

NER è senza dubbio la via principale di riparazione del DNA quando si tratta di XP, perché 7 tipi di XP sono dovuti a questo meccanismo di correzione delle lesioni del DNA. NER è suddiviso in due sotto pathway: TCR-NER e GGR-NER, il primo attivo nelle situazioni di blocco di allungamento dell'Rna e il secondo quando c'è danno spaziale al doppio nastro di DNA.

In XP-V il *by-pass* del nastro con lesione al DNA non viene fatto dalla polimerasi pol eta ma da un'altra polimerasi della familiay che si traduce in un tasso molto più elevato di errori nel percorso di riparazione TLS. Pol eta può inserire nucleotidi nel nastro di DNA anche con la presenza della lesione, ed è la polimerasi della famiglia Y con il più basso tasso di errore.

I difetti nelle vie di riparazione del DNA possono causare malattie diverse da XP come la sindrome di Cockayne e la trichotriodystrophy, e possono anche avere manifestazioni concomitanti come xp / sindrome di DeSanctis-Cacchione.

Il trattamento per XP è palliativo. Consiste in protezioni UV specifiche, farmaci, enzimi di riparazione, vettori adenovirali, criochirurgia, PDT, rimozione chirurgica di tumori e follow-up psicologico.

## RIFERIMENTI

ANTUNES, A. A.; ANTUNES, A. P.; SILVA, P. V. A criocirurgia como tratamento alternativo do xeroderma pigmentoso. *Revista Odonto Ciência*, v. 22, n. 57, p. 228-232, set. 2007.

BENSENOUCI, S.; LOUHIBI, L.; VERNEUIL, H.; MAHMOUDI, K.; SAIDI-MEHTAR, N. S. Diagnosis of Xeroderma Pigmentosum Groups A and C by Detection of Two Prevalent Mutations in West Algerian Population: A Rapid Genotyping Tool for the Frequent XPC Mutation. *BioMed Research International*, v. 2016, n. 2180946 jun. 2016.

CASTRO, L. P. Caracterização genotípica de pacientes brasileiros com deficiência em processos de reparo de DNA. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Universidade de São Paulo. São Paulo, p. 36. 2016.

GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. *Cecil Medicina*. 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

CHAIBUB, S. C. W. Alta incidência de *Xeroderma Pigmentosum* em comunidade no interior de Goiás. *Surg Cosmet Dermatol*, Goiânia, v. 3, n. 1, p. 81-83, jan/mar. 2011.

CLEAVER, J. E.; FEENEY, L.; TANG, J. Y.; TUTTLE, P. Xeroderma Pigmentosum Group C in an Isolated Region of Guatemala. *Journal of investigative dermatology*, v.127, n. 2, p. 493-496., fev. 2007.

DANTAS, E. B. XERODERMA PIGMENTOSO: RELATO DE CASO. Tese (Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina) - Universidade Federal de Sergipe. Lagarto, p. 38, 2018.

DUPUY, A.; VALTON, J.; LEDUC, S.; ARMIER, J.; GALETTO, R.; GOUBLE, A.; LEBUHOTEL, C.; STARY, A.; PAQUES, F.; DUCHATEAU, P.; SARASIN, A.; DABOUSSI, F. Targeted Gene Therapy of Xeroderma Pigmentosum Cells Using Meganuclease and TALEN. *PLoS One*, v. 8, n. 11., páginas, nov. 2013.

FELTES, B. C. Estudo conformacional do complexo proteico DDB2-DDB1 e suas diferentes variantes mutantes na doença Xeroderma Pigmentosum. Tese (Doutorado em Biologia celular e molecular) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, p. 100. 2017.

HALKUD, R.; SHENOY, A. M.; NAIK, S. M.; CHAVAN, P.; SIDAPPA, K. T.; BISWAS, S. Xeroderma pigmentosum: clinicopathological review of the multiple oculocutaneous malignancies and complications. *Indian Journal of Surgical Oncology*, v. 5, n. 2, p. 120-124, abr. 2014.

LEITE, R. A. Uso de vetores adenovirais no diagnóstico de portadores de xeroderma pigmentosum e em estudos de reparo de DNA. Tese (Doutorado em microbiologia) - Universidade de São Paulo. São Paulo, p. 41, 2008.

LERNER, L. K. Papel das proteínas XPD e DNA polimerase eta nas respostas de células humanas a danos no genoma. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade de São Paulo. São Paulo, p. 201. 2014.

LIU, G.; CHEN, X. DNA Polymerase  $\eta$ , the Product of the Xeroderma Pigmentosum Variant Gene and a Target of p53, Modulates the DNA Damage Checkpoint and p53 Activation. *American Society of Microbiology*, v. 26, n. 4, p. 1398-1413, fev. 2006.

MORENO, N. C. Efeitos da luz UVA em células de pacientes com Xeroderma Pigmentosum Variante. Tese (Doutorado em Genética) - Universidade de São Paulo. São Paulo, p. 39. 2017.

MORI, M. P., Novo papel da proteína XPC na regulação dos complexos da cadeia de transporte de elétrons e desequilíbrio redox. Tese (Doutorado em Bioquímica) - Universidade de São Paulo. São Paulo, p. 174. 2015.

MOURA, L. M. S. Busca de variantes em sequência de DNA proveniente de pacientes com deficiência em processos de reparo do genoma. Tese (Mestrado em Bioinformática) - Universidade de São Paulo. São Paulo, p. 80. 2015.

OLIVEIRA, C. R. D; ELIAS, L.; BARROS, A. C. M; CONCEIÇÃO, D. B. Anestesia em Paciente com Xeroderma Pigmentoso. Relato de Caso. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Florianópolis, v. 53, n. 1, p. 46-51, jan/fev. 2003.

ORTEGA-RECALDE, O. O.; VERGARA, J. I.; FONSECA, D. J.; RIOS, X.; MOSQUERA, H.; BERMUDEZ, O. M.; MEDINA, C. L.; VARGAS, C. I.; PALLARES, A. E.; RESTREPO, C. M.; LAISSUE. P. Whole-Exome Sequencing Enables Rapid Determination of Xeroderma Pigmentosum Molecular Etiology. *Plos One*, v. 8, n. 6, jun. 2013.

PRIBERAM DICIONÁRIO. Disponível em:<<https://dicionario.priberam.org/quadro%20clinico>>. Acesso em: 24 mar. 2020.

PUUMALAINEN, M. R.; RUTHERMANN, P.; MIN, J. H.; NAEGELI, H. Xeroderma pigmentosum group C sensor: unprecedented recognition strategy and tight spatiotemporal regulation. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 73, 547-566, out. 2016.

RIBEIRO, M. G.; ZUNTA, G. L.; SANTOS, J. S.; MORAES, A. M.; LIMA, C. S. P.; ORTEGA, M. M. Clinical features related to xeroderma pigmentosum in a Brazilian patient diagnosed at advanced age. *Dove Medical Press*, v. 11, p. 89-92, ago. 2018.

SANTIAGO, S. P. Estudo de polimorfismos de genes de reparo do DNA em lesão de fita simples e sua associação com aspectos clínicos e laboratoriais de portadores de síndrome mielodisplásica. Tese (Mestrado em ciências médicas) – Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, p. 111. 2015.

SCOTTINI, A. Dicionário escolar da língua portuguesa. Blumenau: Todolivro Editora, 2017.

SOLTYS, D. T. Análise da natureza genotípica de pacientes Xeroderma pigmentosum Brasileiro. Tese (Doutorado em Microbiologia) – Universidade de São Paulo. São Paulo, p. 43. 2010.

UEDA, T.; KANDA, F.; AOYAMA, N.; FUJII, M.; NISHIGORI, C.; TODA, T. Neuroimaging features of xeroderma pigmentosum group A. *Brain and Behavior*, v. 2, n. 1, p. 1-5, jan. 2012.

VIANA, F. O.; CAVALEIRO, L. H. S; CARNEIRO, C. M. M. O.; BITTENCOURT, M. J. S.; BARROS, R. S.; FONSECA, D. M. Você conhece esta síndrome? Síndrome de DeSanctis-Cacchione: relato de caso com esquizencefalia. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 86, n. 5, p.1029-38, 2011.

ZAMARRÓN, A.; GARCÍA, M.; RÍO, M.; LARCHER, F.; JUARRANZ, A. Effects of photodynamic therapy on dermal fibroblasts from xeroderma pigmentosum and Gorlin-Goltz syndrome patients. *Oncotarget*, v. 8, n. 44, p. 77385-77399, set. 2017.

<sup>[1]</sup> Studente di medicina. Università Federale di Amapá (UNIFAP).

<sup>[2]</sup> Studente di medicina. Università Federale di Amapá (UNIFAP).

<sup>[3]</sup> Studente di medicina. Università Federale di Amapá (UNIFAP).

<sup>[4]</sup> Accademico medico. Università Federale di Amapá (UNIFAP).

<sup>[5]</sup> Studioso di medicina. Università Federale di Amapá (UNIFAP).

<sup>[6]</sup> Biologo, Dottore di Ricerca in Teoria e Comportamento, Professore e ricercatore del Corso di Laurea in Chimica dell'Istituto di Educazione Di Base, Tecnica e Tecnologica di Amapá (IFAP).

<sup>[7]</sup> Biologo, Dottore di Ricerca in Malattie Topiche, Professore e ricercatore del Corso di Educazione Fisica, Università Federale di Pará (UFPA).

<sup>[8]</sup> Teologo, Dottore di Ricerca in Psicoanalisi, ricercatore presso il Centro di Ricerca e Studi Avanzati (CEPA).

<sup>[9]</sup> Dottore, Master in Scienze dell'Insegnamento e della Salute, Professore e ricercatore del Corso di Medicina del Campus Macapá, Università Federale di Amapá (UNIFAP).

<sup>[10]</sup> Biomedicale, Dottorato di Ricerca in Malattie Topiche, Professore e ricercatore presso il Collegio Estácio de Sá, Macapá.

<sup>[11]</sup> Biomedicale, Dottorato di Ricerca in Malattie Topiche, Professore e ricercatore del Corso di Medicina del Campus Macapá, Università Federale di Amapá (UNIFAP).

Inviato: marzo 2020.

Approvato: marzo 2020.