




## O PAPEL DA DIVERSIDADE DE TLS DNA POLIMERASES HUMANAS PARA O DESENVOLVIMENTO DE NEOPLASIAS

THE ROLE OF HUMAN TLS DNA POLYMERASE DIVERSITY FOR THE DEVELOPMENT OF NEOPLASMS

EL PAPEL DE LA DIVERSIDAD DE LA ADN POLIMERASA TLS HUMANA EN EL DESARROLLO DE NEOPLASIAS

**Bruno de Lucas Barros da Silva<sup>1\*</sup>** ; **Artemis Socorro do Nascimento Rodrigues<sup>2</sup>** ;  
**Luciana Sampaio Lima<sup>3</sup>** 

Graduado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). Vinculado ao laboratório de Biologia molecular e biotecnologia da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP), Macapá, Amapá, Brasil; 2Doutora em Clínica Médica na área de Ciências Básicas pela Universidade Estadual de Campinas. Professora Associada nível III com dedicação exclusiva da Universidade Federal do Amapá-UNIFAP, Macapá, Amapá, Brasil; 3Doutora em Biologia Parasitária na Amazônia pela Universidade do Estado do Pará. Técnica em laboratório da Universidade Federal do Amapá, Macapá, Amapá, Brasil;

\*Autor correspondente: [brunodelucas44@gmail.com](mailto:brunodelucas44@gmail.com)

Recebido: 30/06/2024 | Aprovado: 27/11/2024 | Publicado: 30/11/2024

**Resumo:** As TLS-DNA Polimerases especializadas em realizar a Síntese Translesão de DNA (TLS, do inglês Translesion Synthesis) podem realizar um mecanismo de tolerância a danos no DNA propenso a erros. A TLS permite que as células prossigam com a replicação mesmo na presença de distorções na fita molde do DNA. Essas lesões, quando não processadas, podem ser acumuladas no DNA e 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 e adaptação de neoplasias. O objetivo do artigo de pesquisa é verificar e descrever se existe uma associação entre as mutações e polimorfismos nas sequências das TLS-DNA polimerases e a predisposição e o desenvolvimento de câncer. Dessa forma, será investigado nesse estudo se a perda de função das TLS-DNA polimerases está envolvida no desenvolvimento ou proteção de pacientes oncológicos. Esse estudo é baseado em uma pesquisa bibliográfica, com a abordagem qualitativa. Espera-se estabelecer se existe um padrão de prevalência de aumento de mutações e polimorfismos em pacientes que desenvolvem câncer, como consequência do acúmulo do estresse replicativo que não é processado por estas polimerases que perderam a função por conta da mutação.

**Palavras-chave:** Estresse replicativo. Câncer. TLS. Síntese de Translesão. Saúde pública. Mutações.

**Abstract:** TLS-DNA Polymerases specialized in carrying out Translesion Synthesis of DNA (TLS) can carry out a damage tolerance mechanism in error-prone DNA. TLS allows cells to proceed with replication even in the presence of distortions in the DNA template strand. These lesions, when unprocessed, can accumulate in DNA and promote replication stress (RE). The ER can act through DNA damage tolerance pathways, which are involved in increasing mutation rates, which can favor the emergence and adaptation of neoplasms. The objective of the research article is to verify and describe whether there is an association between mutations and polymorphisms in the sequences of TLS DNA polymerases and the predisposition and development of cancer. Therefore, this study will investigate whether the loss of function of TLS-DNA polymerases is involved in the development or protection of cancer patients. This study is based on bibliographical research, with a qualitative approach. We hope to establish whether there is a pattern of increased prevalence of mutations and polymorphisms in patients who develop cancer, as a consequence of the accumulation of replicative stress that is not processed by these polymerases that have lost their function due to the mutation.

**Keywords:** Replicative stress. Cancer. TLS. Translesion Synthesis. Public health. Mutations.

**Resumen:** Las ADN-polimerasas TLS especializadas en realizar la síntesis de translesión del ADN (TLS) pueden llevar a cabo un mecanismo de tolerancia al daño en el ADN propenso a errores. TLS permite que las células continúen con la replicación incluso en presencia de distorsiones en la cadena plantilla de ADN. Estas lesiones, cuando no se procesan, pueden acumularse en el ADN y promover el estrés de replicación (RE). El RE puede actuar a través de vías de tolerancia

al daño del ADN, que intervienen en el aumento de las tasas de mutación, lo que puede favorecer la aparición y adaptación de neoplasias. El objetivo del artículo de investigación es verificar y describir si existe asociación entre mutaciones y polimorfismos en las secuencias de las ADN polimerasas TLS y la predisposición y desarrollo de cáncer. Por tanto, este estudio investigará si la pérdida de función de las ADN polimerasas TLS está implicada en el desarrollo o protección de los pacientes con cáncer. Este estudio se basa en una investigación bibliográfica, con un enfoque cualitativo. Esperamos establecer si existe un patrón de mayor prevalencia de mutaciones y polimorfismos en pacientes que desarrollan cáncer, como consecuencia de la acumulación de estrés replicativo que no es procesado por estas polimerasas que han perdido su función debido a la mutación.

**Palabras-clave:** Estrés replicativo. Cáncer. TLS. Síntesis de translesión. Salud pública. Mutaciones.

## 1 INTRODUÇÃO

O DNA, como molécula da hereditariedade (Watson & Crick, 1953), precisa ser replicado com eficiência para evitar o acúmulo de mutações (Lamm, 2020). 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, 2013). No entanto, esta molécula está longe de ser quimicamente estável: estima-se que o DNA sofra aproximadamente 10.000 lesões quando a 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, 2022; Stratigopoulou, 2020).

A princípio, é lícito destacar que, frequente exposição a estes agentes genotóxicos pode desencadear inúmeras alterações ao nível de DNA, incluindo a reorganização dos cromossomos (Dusman, 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 (Sanger, 2022). Dentre as lesões ocasionadas por estes agentes, estão: dímeros de pirimidinas em consequência da radiação UV, pontes cruzadas de DNA, modificação no açúcar, modificação de bases, dentre outras (Banas, 2020; Basu, 2018; Muniandy, 2010; Lister, 2009).

Durante a replicação, as proteínas que fazem a duplicação do DNA (DNA polimerases) geralmente não toleram estas lesões (Su, 2017; O'donnel, 2013). Estas proteínas humanas desempenham papéis vitais na manutenção da integridade da replicação do DNA genômico, sintetizando novas fitas (Su, 2017; O'donnel., 2013). No entanto, um outro grupo destas proteínas é responsável por replicar o DNA mesmo na presença destas distorções.

É indubitável que os seres humanos apresentam diversas polimerases que apresentam funções diferentes

no processo de replicação de DNA, sendo elas: A DNA polimerase  $\alpha$  (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 (Burgers, 2017). A DNA Polimerase bifuncional  $\beta$  (Pol  $\beta$ ) está envolvida no reparo de quebras de fita simples e dupla (fdDNA) e no mecanismo de junção de extremidade não homóloga alternativo (Ray, 2018). A Polimerase  $\beta$  possui sítios ativos de polimerase e liase, que são empregados em duas etapas do reparo por excisão de base (Yuhua, 2021). Essa polimerase faz a excisão de bases, identifica e remove bases impróprias ou indevidamente modificadas (Zhang, 2022).

A DNA polimerase  $\gamma$  é responsável pela replicação e reparo do DNA mitocondrial (Kaguni, 2004). A DNA-polimerase  $\delta$ , é responsável pela maior parte da síntese da fita de DNA retardatária e ela é fita-específica. Elas também participam em múltiplas atividades de reparo de DNA. Embora a principal função do Pol  $\delta$  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 (Yeeles, 2017).

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 (Saxena, 2022; Yang, 2018).

A TLS é um componente muito importante do ramo mutagênico da tolerância ao dano de DNA sendo que a maioria das TLS-DNA polimerases são membros da família Y de DNA polimerases, uma classe única de polimerases de DNA com estruturas especializadas e otimizadas para permitir a replicação em substratos de DNA danificados e, em alguns casos, para promover a síntese de DNA com aumento das taxas mutações (Wang, 2022).

Também existe a família A e X, mas as polimerases dessa família podem ter atividade de TLS fraca, quando comparada com a família Y (Powers, 2018). As polimerases de DNA da família Y, são caracterizadas pela presença de um sítio ativo aberto e de formato único que acomoda diferentes lesões de DNA. Estas enzimas são especializadas na etapa de inserção de novos nucleotídeos na dita nascente frente estas distorções na molécula molde (Yang, 2018; Vaisman, 2017). A natureza química das moléculas que participam deste mecanismo favorece as células a tolerarem a replicação de lesões no DNA (Dash, 2021; Ziv, 2009).

No entanto, o DNA como é a molécula que carrega as informações genéticas dos seres vivos, possui vários sistemas de reparo livre de erro que estão associados a replicação de DNA e irão proteger a integridade desta molécula durante o processo replicativo, que são preferencialmente recrutados e poderão evitar o aumento das taxas de mutação (Cheong, 2022). 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 (Yang, 2018).

Outrossim, 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 (Saha, 2021; Joaquim, 2010). Quando 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: coloretal, gástrico, urinário, bexiga, pele, pulmão e dentro outros (Wang, 2021; Zhang, 2015).

As TLS-DNA polimerases podem estar associadas a possíveis mutações nas sequências destas polimerases em decorrência do desenvolvimento do câncer. O objetivo do artigo é verificar e descrever se existe uma associação entre as mutações e polimorfismos nas sequências das TLS-DNA polimerases e a predisposição e o desenvolvimento de câncer através de uma revisão bibliográfica. Dessa forma, será investigado nesse estudo se a perda de função das TLS-DNA polimerases está envolvida no desenvolvimento ou proteção de pacientes oncológicos. Esse estudo é baseado em uma pesquisa bibliográfica, com a abordagem qualitativa. A associação do estresse replicativo provocado pela ação das TLS-DNA Polimerases é recente na literatura e no 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 no país, sendo necessário uma investigação sobre a temática.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 Metodologia da pesquisa

A metodologia empregada neste estudo foi uma revisão da literatura desenvolvida seguindo os preceitos do estudo descritivo e exploratório, sobre as TLS-DNA polimerases. A pesquisa apresenta abordagem qualitativa. Realizou-se a pesquisa de artigos publicados, em inglês e português, entre os anos de 2018 e 2024 nas bases de dados como: PubMed, SciELO, Google Acadêmico e portais digitais. Os critérios de inclusão foram: periódicos sobre TLS-DNA e Câncer. As palavras-chave utilizadas para a pesquisa foram: TLS-DNA polimerases, TLS do câncer, desenvolvimento do 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.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As mutações tem sido reconhecidos como um dos fatores mais marcante para o desenvolvimento do câncer. Segundo Hanahan (2000) a identificação de DNA polimerases de síntese translesão (TLS) que realiza replicação mesmo propensa a erros no modelo de DNA danificados é alvo de grande avanço no campo da carcinogênese, pois as TLS polimerases forneceram um novo conhecimento molecular para mutagênese e foram consideradas como potenciais condutores do surgimento do câncer.

O câncer é uma das doenças mais prevalentes no Brasil e no Mundo, sendo uma das principais causas de óbito. Esta alta incidência 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, essa abundância pode estar envolvida 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 responsáveis pelas neoplasias.

De acordo com Waters (2009) cada TLS-DNA polimerase é especializada em expressar e executar determinados desvios relativamente preciso e eficiente a um tipo específico de dano correspondente ao DNA, chamado também de lesão cognata. Por exemplo, as lesões do tipo CPD são cognatas para Pol $\eta$ . Ademais, a propensão a erros das polimerases TLS em moldes de DNA não danificados ou lesões não cognatas, podem acarretar atividades desequilibradas em relação umas às outras e podem promover processos mutagênicos não previsto.

Segundo Anand (2023) as TLS-DNA polimerases de síntese de translesão (TLS) pertencentes a família Y permitem que as células repliquem genomas danificados, conferindo resistência a danos ao DNA. Ademais, as DNA polimerases da família Y são naturalmente propensas a erros e causam mutações, o que fortalece que, as TLS-DNA polimerases TLS são mediadoras potenciais para o surgimento dos fenótipos tumorigênicos. É cabível salientar que, a síndrome de propensão ao câncer de pele xeroderma pigmentoso variante (XPV) resulta de defeitos na DNA polimerase Pol  $\epsilon$  (Pol $\eta$ ) da família Y e da implantação compensatória de DNA polimerases alternativas inapropriadas.

Estudos de Ler (2022) diz que o papel das TLS-DNA polimerase na prevenção do câncer é demonstrado na variante xeroderma pigmentoso (XPV) doença no qual é caracterizada por pele sensível na exposição ao sol, o que facilita ao desenvolvimento do câncer de pele. Isso acontece, pois a ausência de Pol  $\eta$  como resultado de mutações inativadoras em POLH leva à prolongação da replicação nos locais de lesões induzidas por UV no molde do DNA. Dessa forma, na ausência de desvio sem erros de CPDs induzidos por UV na Pol  $\eta$  em células XPV, o desvio de lesão propenso a erros é realizado por polimerases incluindo Pol  $\iota$  e Pol  $\zeta$ , o que vai resultar no aumento das mutações que irá contribuir para o câncer de pele em pacientes com XPV. Com isso, entanto, as TLS-DNA polimerase propenso a erros também pode ser importante para futuros tratamento anticancerígeno.

Segundo Yoon (2019) o desvio propenso a erros de lesões induzidas por UV por Pol  $\theta$  protege contra a neoplasia de pele em camundongos, o que permitiu que a síntese de DNA prosseguisse continuamente, evitando a formação de quebra de fita e as projeções genômicas. Não obstante apesar de ser uma alternativa também para tratamentos anticancerígenos, as TLS são fonte de mutagênese espontânea com baixa fidelidade e podem desempenhar um papel na condução da carcinogênese. Para Yang (2018) as TLS-DNA polimerases da família Y foram registradas como fonte de mutações somáticas em tumores. Para Rogozin (2018) assinaturas e registros mutacionais por Pol  $\eta$  são encontradas no genoma de células cancerígenas de pacientes com linfoma maligno de células B e leucemia linfocítica crônica.

Por outro lado, mutações em genes que codificam as TLS polimerases também estão associados ao aumento do risco de câncer na população. Segundo Sakiyama (2005) as mutações nos genes REV1 e POLI, levando em consideração a substituições das proteínas simples em Rev1 e Pol  $\iota$ , foram associados ao aumento do risco de carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma. Para Di Lucca (2009) as mutações em POLH estão associados ao aumento do risco de melanoma maligno, o que facilita o desenvolvimento das células cancerígenas ao crescimento de forma mais rápida.

De acordo Yadav (2020) as variantes mutagênicas do sequenciamento do DNA tumoral revelaram mutações somáticas em genes da polimerase TLS em vários tipos de neoplasias. O que significa dizer que o funcionamento da maioria dessas mutações ainda precisa ser estudado e investigado de forma mais profunda. As mutações nos genes das TLS que afetam a funcionalidade dos aminoácidos podem desencadear à instabilidade do genoma e contribuir para o desenvolvimento do câncer ou alterar a resposta das células tumorais a agentes quimioterápicos que danificam o DNA.

De acordo com Russo (2019) as TLS-DNA polimerases TLS são expressadas em vários tipos de neoplasias. A superexpressão das TLS polimerases podem facilitar a replicação das fitas do DNA propensa a erros e a adaptação das células cancerígenas à terapia anticancerígenas. Por exemplo, a expressão das polimerases TLS  $\iota$ ,  $\kappa$ ,  $\lambda$ ,  $\mu$  e Rev1 foi regulada positivamente em células de câncer colorretal após o tratamento com inibidores da sinalização B-RAF ou EGFR. Segundo Berdis (2017) nos tumores de pulmão o aumento da expressão de Pol  $\eta$  está associado a um prognóstico de crescimento do tumor. Para Sun (2015) o aumento da expressão de Pol  $\iota$  está associado ao câncer de células escamosas esofágicas e se correlaciona diretamente com o grau de metástase. Para Yuan (2013) a expressão de Pol  $\iota$  também se correlaciona com o grau dos tumores da bexiga, enquanto a alta expressão de Pol  $\kappa$  em tumores de glioblastoma está associada a um prognóstico. Nessa perspectiva, os níveis aumentados de polimerases TLS contribuem diretamente para a aquisição de mutações adaptativas, o que corrobora para uma investigação mais precisa.

Para o tratamento do câncer, as TLS-DNA polimerases podem aumentar a resistência das células cancerígenas aos danos no DNA conduzidos por agentes quimioterápicos anticancerígenos, estabelecendo a sobrevivência das células cancerígenas e aumentando as taxas de mutações no desvio de lesões propensas a erros. Segundo Zhang (2019) a Pol  $\kappa$  desempenha um papel importante na resposta ao agente alquilante temozolomida utilizado no tratamento do glioblastoma. Por conseguinte, o aumento da expressão de Pol  $\kappa$

aumentou a resistência das linhas celulares de glioblastoma humano à temozolomida, enquanto a regulação negativa sensibilizou as células ao fármaco.

Paralelamente, além das TLS-DNA polimerases como facilitador do seguimento do câncer, também existem as alterações em proteínas reguladoras que desempenham um papel nas TLS que também podem contribuir para o desenvolvimento do câncer. Segundo Buoninfante (2018) as deleções do gene RAD18 foram mapeadas em 5% dos tumores pancreáticos e 11% dos tumores de carcinoma de células renais em estudos. Segundo Yang (2018) o aumento da expressão de RAD18 em uma variedade de linhagens de células cancerígenas humanas incluindo células de carcinoma de pulmão de células não pequenas (H1299), células de adenocarcinoma (H157) e (H650) e células de osteossarcoma (U2OS) leva à ativação excessiva da via TLS, contribuindo para a hipermutabilidade. Para Gao (2016) os níveis de proteína RAD18 podem ser aumentados pela regulação positiva do antígeno de melanoma-A4 (MAGE-A4), que se liga e estabiliza o RAD18, ativando a via TLS.

A mutagênese é uma marca registrada das células cancerígenas e impulsiona o surgimento do câncer, é estudado ainda a hipótese de que as polimerases TLS propensas a erros promovem o câncer. Segundo Yang (2017) as células cancerígenas dependem do TLS para a supressão da lacuna de DNA e para a tolerância aos estresses de replicação intrínsecos. Nesse estudo, foram registradas evidências de que as TLS-DNA polimerases podem moldar os genomas do câncer, o que impulsiona a carcinogênese.

#### 4 CONCLUSÃO

As Lesões de DNA decorrentes de fontes exógenas e endógenas ocorrem frequentemente e são sujeitas a desenvolverem mutações. Durante a replicação do DNA, a presença de danos não reparados no DNA no molde pode interromper a progressão da forquilha de replicação, levando ao colapso da forquilha, à formação de quebra de fita dupla e à instabilidade do genoma. Destarte, o desvio de lesão pelas TLS-DNA polimerases é uma fonte de mutagênese, contribuindo potencialmente para o desenvolvimento das neoplasias, sendo necessário estudos mais avançados para melhor entendimento desse processo.

#### Agradecimentos

Gratidão primeiramente ao meu Deus, pelas oportunidades que tem me proporcionado, sem ele não estaria desenvolvendo meus estudos. Agradeço a minha família que sempre está comigo e me apoiando em todas as minhas atividades acadêmicas, ao meus pais que sempre estão custeando minhas viagens e trabalhos em eventos acadêmicos, o que para mim é rico, pois todo conhecimento é super bem vindo, e eu tenho essa sede de aprender e desenvolver novos trabalhos. Quero agradecer muito as minhas queridas professoras do laboratório de Biologia Molecular e biotecnologia da Universidade Federal do Amapá UNIFAP, que sempre estão me incentivando a crescer e pra mim é um prazer as ter como minhas orientadoras, pessoas incríveis e que fazem a diferença. Gratidão.

#### Conflitos de interesses

Os autores do artigo de revisão estão cientes da submissão do artigo, e afirmam que não há conflitos de interesse.

### Contribuições dos autores

Autor 1: Desenvolvimento do texto, revisão dos artigos para o estudo e escrita final.

Autor 2: Desenvolvimento do texto, Revisão do artigo.

Autor 3: Desenvolvimento do texto, Revisão do artigo.

### REFERÊNCIAS

Anand J, Chiou L, Sciandra C, Zhang X, Hong J, Wu D, Zhou P, Vaziri C. *Roles of trans-lesion synthesis (TLS) DNA polymerases in tumorigenesis and cancer therapy*. NAR Cancer. 2023 Feb 6;5(1):zcad005. doi: 10.1093/narcan/zcad005. PMID: 36755961; PMCID: PMC9900426.

Aspland E, Harper PR, Gartner D, Webb P, Barrett-Lee P. *Modified Needleman-Wunsch algorithm for clinical pathway clustering*. J Biomed Inform. 2021 Mar; 115:103668. doi: 10.1016/j.jbi.2020.103668. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33359110; PMCID: PMC7973729.

Banaś AK, Zgłobicki P, Kowalska E, Bażant A, Dziga D, Strzalka 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.

Berdis AJ. *Inibição de DNA polimerases como uma intervenção terapêutica contra o câncer*. Front Mol Biosci (2017) 4:78. doi: 10.3389/fmolb.2017.00078.

Buoninfante OA, Pilzecker B, Aslam MA, Zavrakidis I, van der Wiel R, van de Ven M, et al. *Terapia de precisão contra o câncer: lucrando com defeitos específicos do tumor no sistema de tolerância a danos no DNA*. Oncotarget (2018) 9 (27):18832. doi: 10.18632/oncotarget.24777.

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.

Cheong A, Nagel ZD. *Human Variation in DNA Repair, Immune Function, and Cancer Risk*. Front Immunol. 2022 Jul 22; 13:899574. doi: 10.3389/fimmu.2022.899574. PMID: 35935942; PMCID: PMC9354717.

Dash RC, Hadden K. *Protein-Protein Interactions in Translesion Synthesis*. Molecules. 2021 Sep 13;26(18):5544. doi: 10.3390/molecules26185544. PMID: 34577015; PMCID: PMC8468184.

Di Lucca J, Guedj M, Lacapère JJ, Fargnoli MC, Bourillon A, Dieudé P, et al. *Variantes do gene variante do xeroderma pigmentoso (POLH) estão associadas ao risco de melanoma*. Eur J Câncer (2009) 45 ( 18 ):3228–36. doi: 10.1016/j.ejca.2009.04.034.

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.

Gao Y, Mutter-Rottmayer E, Greenwalt AM, Goldfarb D, Yan F, Yang Y, et al. *Um papel específico para células cancerosas neomórficas de MAGE-A4 na síntese de translesões*. Nat Commun (2016) 7 (1):1–14. doi: 10.1038/ncomms12105.



- Hanahan D., Weinberg RA. *As marcas registradas do câncer. Célula*. 2000; 100 :57–70.
- Hoeijmakers, j. H. *Dna damage, aging, and cancer*. *N Engl J Med*, v. 361, n. 15, p. 1475- 85, Oct 2009.
- Joaquim, l.; el-hani, c. *A genética em transformação: crise e revisão do conceito de gene*. *Scientiæ Studia*, v.8, n.1, p.93-128. 2010.
- 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.
- Lamm E, Harman O, Veigl SJ. Before Watson and Crick in 1953 Came Friedrich Miescher in 1869. *Genetics*. 2020 Jun;215(2):291-296. doi: 10.1534/genetics.120.303195. PMID: 32487691; PMCID: PMC7268995.
- Lister R, Pelizzola M, Downen RH, Hawkins RD, Hon G, Tonti-Filippini J, Nery JR, Lee L, Ye Z, Ngo QM, Edsall L, Antosiewicz-Bourget J, Stewart R, Ruotti V, Millar AH, Thomson JA, Ren B, 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.
- Ler aal, Carty MP. *DNA Damage Tolerance Pathways in Human Cells: A Potential Therapeutic Target*. *Front Oncol*. 2022 Feb 7; 11:822500. doi: 10.3389/fonc.2021.822500. PMID: 35198436; PMCID: PMC8859465.
- 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.
- Nakamura J, Nakamura M. *DNA-protein crosslink formation by endogenous aldehydes and AP sites*. *DNA Repair (Amst)*. 2020 Apr; 88:102806. doi: 10.1016/j.dnarep.2020.102806. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32070903; PMCID: PMC7192481.
- 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.
- Powers, kt.; washington mt. *Eukaryotic translesion synthesis: Choosing the right tool for the job*. *DNA Repair (Amst)*. 2018 Aug 24. pii: S1568-7864(18)30181-2.
- Ray S., Breuer G., DeVaux M., Zelterman D., Bindra R., Sweasy JB, *Nucleic Acids Res*. 2018, 46, 242–255.
- Rogozin IB, Pavlov YI, Goncarenco A, De S, Lada AG, Poliakov E, et al. *Assinaturas mutacionais e motivos mutáveis em genomas de câncer*. *Briefings Bioinf* (2018) 19 (6):1085–101. doi: 10.1093/bib/bbx049.
- Russo M, Crisafulli G, Sogari A, Reilly NM, Arena S, Lamba S, et al. *Mutabilidade adaptativa de cânceres colorretais em resposta a terapias direcionadas*. *Ciência* (2019) 366 (6472):1473–80. doi: 10.1126/science. aav4474.

Saha P, Mandal T, Talukdar AD, Kumar D, Kumar S, Tripathi PP, Wang QE, Srivastava AK. *DNA polymerase eta: A potential pharmacological target for cancer therapy*. J Cell Physiol. 2021 Jun;236(6):4106-4120. doi: 10.1002/jcp.30155. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33184862.

Sakiyama T, Kohno T, Mimaki S, Ohta T, Yanagitani N, Sobue T, et al. *Associação de polimorfismos de substituição de aminoácidos nos genes de reparo de DNA TP53, POLI, REV1 e LIG4 com risco de câncer de pulmão*. Int J Câncer (2005) 114 (5): 730–7. doi: 10.1002/ijc.20790.

Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. *DNA sequencing with chain-terminating inhibitors*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1977 Dec;74(12):5463-7. doi: 10.1073/pnas.74.12.5463. PMID: 271968; PMCID: PMC431765.

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.

Su Y, Egli M, Guengerich FP. *Human DNA polymerase η accommodates RNA for strand extension*. J Biol Chem. 2017 Nov 3;292(44):18044-18051. doi: 10.1074/jbc.M117.809723. Epub 2017 Sep 26. PMID: 28972162; PMCID: PMC5672030.

Sun H, Zou S, Zhang S, Liu B, Meng X, Li X, et al. *DNA polimerase elevada Iota (Poli) está envolvida na aquisição de fenótipos agressivos de câncer de células escamosas do esôfago humano*. Int J Clin Exp Pathol (2015) 8 (4): 3591.

Vaisman A, Woodgate R. *Translesion DNA polymerases in eukaryotes: what makes them tick?* Crit Rev Biochem Mol Biol. 2017 Jun;52(3):274-303. doi: 10.1080/10409238.2017.1291576. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28279077; PMCID: PMC5573590.

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.

Wang W, Zhou H, Peng L, Yu F, Xu Q, Wang Q, He J, Liu X. *Translesion synthesis of apurinic/aprimidic site analogues by Y-family DNA polymerase Ddb from Sulfolobus acidocaldarius*. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2022 May 25;54(5):637-646. doi: 10.3724/abbs.2022045. PMID: 35920197; PMCID: PMC9828665.

Waters LS, Minesinger BK, Wiltout ME, D'Souza S., Woodruff RV, Walker GC *Polimerases de translesão eucarióticas e seus papéis e regulação na tolerância a danos no DNA*. Rev. 2009; 73 :134–154.

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.

Yadav S, Anbalagan M, Baddoo M, Chellamuthu VK, Mukhopadhyay S, Woods C, et al. *Mutações somáticas no reparo do DNA em cânceres de próstata em afro-americanos e caucasianos*. Oncogene (2020) 39 (21):4299–311. doi: 10.1038/s41388-020-1280-x.

Yang Y, Gao Y, Mutter-Rottmayer L, Zlatanou A, Durando M, Ding W, Wyatt D, Ramsden D, Tanoue Y, Tateishi S, Vaziri C. *DNA repair factor RAD18 and DNA polymerase Polz confer tolerance of oncogenic DNA*

*replication stress*. J Cell Biol. 2017 Oct 2;216(10):3097-3115. doi: 10.1083/jcb.201702006. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28835467; PMCID: PMC5626543.

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.

Yeeles JTP, Janska A, Early A, Diffley JFX. *Mol. Célula*. 2017; 65 :105–116.

Yoon JH, McArthur MJ, Park J, Basu D, Wakamiya M, Prakash L, et al. *A replicação propensa a erros por meio de lesões UV pela DNA polimerase  $\theta$  protege contra cânceres de pele*. Cell (2019) 176 (6):1295–309.e15. doi: 10.1016/j.cell.2019.01.023.

Yuan F, Xu Z, Yang M, Wei Q, Zhang Y, Yu J. *A DNA polimerase Iota superexpressa regulada por JNK/c-Jun contribui para a hipermutagênese no câncer de bexiga*. PloS One (2013) 8 (7):e69317. doi: 10.1371/journal.pone.0069317.

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

Zhang J, Sun W, Ren C, Kong X, Yan W, Chen X. *Uma transcrição PolH com um curto 3' UTR melhora a expressão PolH e medeia a resistência à cisplatina*. Câncer Res (2019) 79 (14):3714–24. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3928.

Zhang J, Wang Y, Wang Y, Zhang P, Chen HY, Huang S. *Discrimination between Different DNA Lesions by Monitoring Single-Molecule Polymerase Stalling Kinetics during Nanopore Sequencing*. Nano Lett. 2022 Jul 13;22(13):5561-5569. doi: 10.1021/acs.nanolett.2c01833. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35713465.

Zhang X, He N, Gu D, Wickliffe J, Salazar J, Boldogh I, Xie J. *Genetic Evidence for XPCKRAS Interactions During Lung Cancer Development*. J Genet Genomics. 2015 Oct 20;42(10):589-596. doi: 10.1016/j.jgg.2015.09.006. Epub 2015 Oct 17. PMID: 26554912; PMCID: PMC4643398.

Ziv O, Geacintov N, Nakajima S, Yasui A, Livneh Z. *DNA polimerase  $\zeta$  coopera com polimerases  $\kappa$  e  $\iota$  na síntese de DNA translesão através de fotodímeros de pirimidina em células de pacientes com XPV*. Proc Natl Acad Sci (2009) 106 (28): 11552–7. doi: 10.1073/pnas.0812548106.