

Sol, Melanina e Câncer: o Bom, o Mau e o Feio

por Etelvino José H. Bechara

Data de publicação na Web: 22 de março de 2015

Recebido em 22 de março de 2015

Aceito para publicação 22 de março de 2015

Assim, como no clássico do faroeste 'O Bom, o Mau e o Feio', de 1966, do diretor Sergio Leone, três atores bioquímicos também podem entrar em conflito - luz, melanina e oxigênio -, revelado pelo artigo "Chemiexcitation of melanina derivatives induces DNA photoproducts long after UV exposure" na *Science*, vol. 347, pp.842-847, 2015.¹ Esta pesquisa resultou de uma colaboração entre grupos de pesquisa da Yale University (EUA), Universidade de São Paulo, Commissariat à l'Energie Atomique (França) e Fujita Health University (Japão).

A Natureza nos deu como proteção contra mutações induzidas pela luz solar, e eventualmente câncer de pele, o pigmento melanina, cuja biossíntese é induzida pela própria luz. Este pigmento, mais escuro em indivíduos morenos e negros (eumelanina) do que em louros e ruivos (feomelanina), absorve luz UV e dissipa sua energia na forma de calor em vez de

transferi-la para o DNA. No entanto, a luz incidente diretamente sobre moléculas de DNA excita eletronicamente suas bases e dispara reações fotoquímicas. Entre elas, a dimerização mista das bases pirimídicas - citosina e timina - responsável segundo a literatura pela forma mais terrível, mais maligna, de câncer de pele: o melanoma (Fig. 1).

Nos últimos anos, demonstrou-se que, tal como a luz - promotora de queimaduras e câncer de pele - e o oxigênio molecular - propagador da hiperoxidação de tecidos e envelhecimento -, a melanina é parceira na vida e na morte. Em 2014, o grupo do Prof. Maurício S. Baptista (IQUSP) reportou que uma fração da melanina de células de pele excitada eletronicamente por exposição à luz visível transfere energia para o oxigênio molecular ativando-o ao estado singlete, comprometendo a viabilidade celular, oxidando bases de DNA, que culmina

com a morte necroapoptótica das células.² O oxigênio singlete é uma forma excepcionalmente reativa do oxigênio, capaz de disparar variados danos químicos às biomoléculas e subestruturas celulares, inclusive mitocôndrias e bases de DNA. Sendo fortemente eletrofílico, os alvos preferenciais do oxigênio singlete são centros de alta densidade eletrônica, como em ácidos graxos polinsaturados, sulfetos orgânicos (metionina, por exemplo) e aminas (exemplo: poliaminas nucleares). Pode-se assim antecipar a diversidade e gravidade das consequências do oxigênio singlete aos melanócitos, outras células e, conseqüentemente, à saúde humana.

Outra via de danos fotoquímicos ao DNA a melanócitos, **surpreendentemente após a exposição à luz**, foi relatada em fevereiro de 2015 por Douglas Brash e colaboradores, entre eles a então doutoranda Camila Mano e Prof. Etelvino



Figura 1. Foto de melanomas reproduzida da Wikipedia

Bechara (IQUSP), descritos num artigo publicado pela *Science*.¹ Estas lesões têm natureza distinta daquela revelada pelo Prof. Baptista. A dimerização de citosina-timina (CPDs, dímeros ciclobutânicos de pirimidinas) sob luz UV direta prossegue no escuro, horas depois de cessada a

irradiação. Verificou-se um pico de formação de dímeros a cerca de 4 horas pós-irradiação, decrescendo com o tempo em virtude da ação protetora de enzimas de reparo de lesão de DNA (Figura 2). Muito interessante foi a constatação de que estes danos também dependem da

excitação eletrônica da melanina, já que fibroblastos e melanócitos albinos, ambas as células deficientes naquele pigmento, não formavam CPDs no escuro. Além disso, um inibidor da tirosinase – o ácido kójico – que suprime a síntese de melanina, também aboliu a formação de CPDs nos

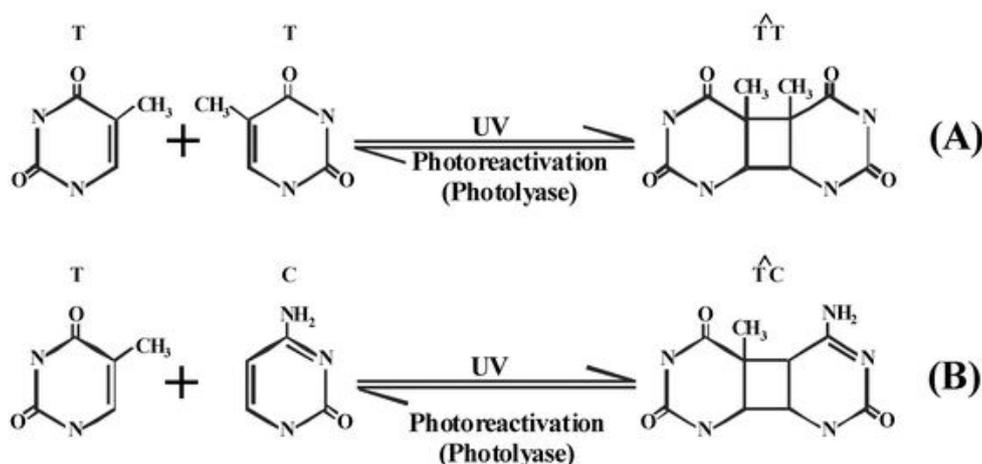


Figura 2. Dimerização ciclobutânica timina-timina (A) e timina-citosina (B) (CPD), acompanhada de restauração do DNA catalisada por fotolases, ativadas por luz. Outros mecanismos de reparo de CPDs atuam na ausência de luz, tais como o reparo por excisão de bases e a excisão de nucleotídeos. Nota: A síntese e retro-formação de CPDs (reação de Paternò-Büchi) é uma reação proibida no estado fundamental pelas regras de Woodward-Hoffman, portanto só ocorre sob excitação eletrônica com luz, ou acoplada a alguma reação cujo produto é eletronicamente excitado. Reprodução da ref. 3 com autorização da *European Society for Photobiology*, *European Photochemistry Association* e *The Royal Society of Chemistry*

melanócitos.

A luz UVB ou UVA atua diretamente sobre o DNA dos melanócitos, o qual absorve os fótons e se danifica dentro de picosegundos. O que não se sabia antes da pesquisa relatada na *Science* é que, paralelamente, a luz UV também é absorvida pela melanina ativando lentamente uma NADPH oxidase (NOX) e uma óxido nítrico sintase (NOS) que geram, respectivamente, os radicais livres superóxido ($O_2^{\bullet-}$) e óxido nítrico (NO^{\bullet}). Instantaneamente, estes

radicais combinam-se para formar o peroxinitrito ($ONOO^-$), um agente fortemente oxidante que ataca a melanina, fragmentando-a. Estes derivados de melanina reagem com o oxigênio dissolvido no núcleo das células (melanócitos) produzindo provavelmente um peróxido cíclico muito reativo (dioxetano), cuja clivagem gera uma cetona eletronicamente excitada (quinurenina triplete), reativa e persistente durante dezenas de microsegundos. Este tempo é suficiente para que a quinurenina excitada

difunda e transfira a energia eletrônica para as bases pirimídicas do DNA formando os CPDs pré-carcinogênicos (Figura 3).

Esta sequência de reações é alicerçada pela demonstração experimental em melanócitos de camundongos de que (i) inibidores da NOX e da NOS diminuem a produção de CPDs, bem como TEMPOL, sequestrador de superóxido; (ii) proteínas nucleares acumulam nitrotirosina durante 8 dias, oriunda da reação com peroxinitrito; (iii) quinurenina, produto da

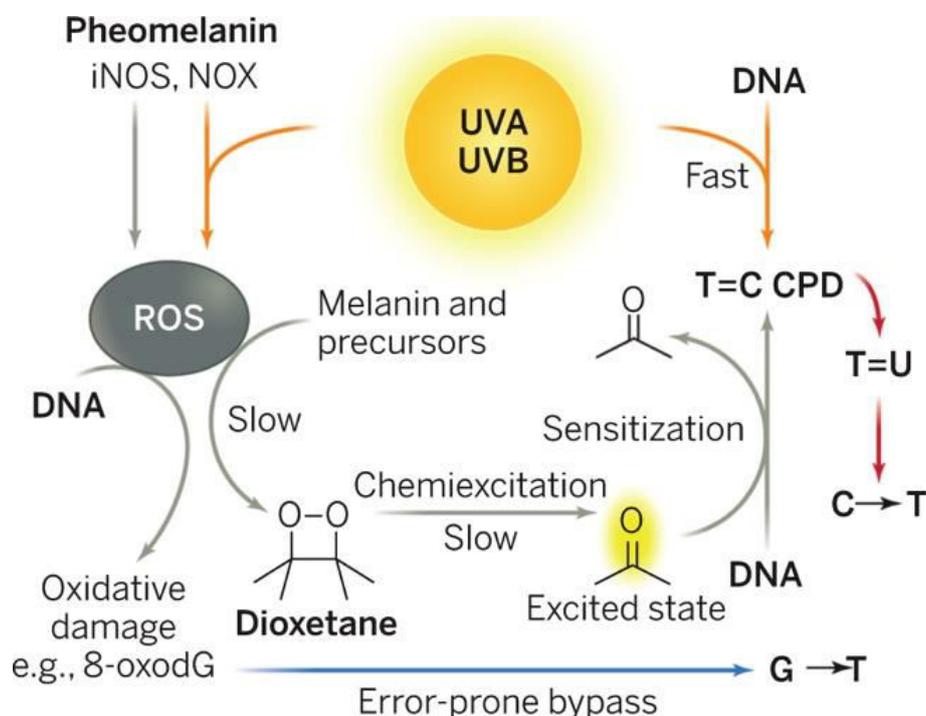


Figura 3. Esquema da indução de dimerização ciclobutânica nos melanócitos das bases citidina (C) e timina (T) adjacentes na hélice do DNA, distorcendo-a, durante e horas após exposição à luz UV. ROS, espécies reativas de oxigênio, no caso, os radicais superóxido e óxido nítrico e peroxinitrito; 8-oxodG, 8-oxo-2'-desoxiguanosina; G → T e C → T, transversões mutagênicas (apoptose, carcinogênese); T=C e T=U, dímeros ciclobutânicos das pirimidinas (CPDs). Reprodução da ref. 4 com autorização da AAAS

oxidação do anel indólico do monômero de eumelanina, foi identificada nas culturas; iv) a pré-adição de conhecido supressor de espécies tripletes – ácido sórbico - às culturas de melanócitos também previne a formação de CPDs; (v) a presença de DBAS - 9,10-dibromoantraceno-2-sulfonato, um fluoróforo utilizado para detectar transferência eletrônica triplete-singlete - amplifica a emissão de quimiluminescência do sistema, reduzindo concomitantemente a produção de CPDs e (vi) a formação de CPDs é significativamente suprimida se o sistema é tratado com enzimas de reparo do DNA por excisão. Por fim, é plausível a proposta de interceptação da quinurenina triplete por DBAS, impedindo a formação de CPDs, uma vez que as energias de excitação triplete das espécies envolvidas – quinurenina triplete (3,3 eV), DBAS (3,0 eV), citosina (2,9-3,0 eV), timina (2,8 eV) e sorbato (2,6 eV) – decrescem à medida que a cascata de reações despenca exotermicamente.

O ácido sórbico e seus sais e ésteres (2,4-hexadienoatos) são dienos conjugados, conhecidos na fotoquímica como supressores de espécies

excitadas triplete. Provavelmente por isso, protegem alimentos de deterioração, uma vez que, exibindo a propriedade de suprimir, "apagar", espécies eletronicamente excitadas (tripletes), impedem a amplificação de cadeias de peroxidação de lipídios, proteínas e açúcares. Descrevemos anos atrás a propriedade supressora de ácido sórbico sobre a acetona triplete⁵ e a aplicamos agora, com sucesso, como supressor da dimerização de pirimidinas em melanócitos expostos a UVA.

A descoberta de danos ao DNA nuclear de melanócitos horas após a exposição a luz UV e seu mecanismo de ação acreditamos constituir importante marco na fotobiologia, ao confirmar a ocorrência de processos tipicamente fotoquímicos em tecidos de plantas e animais no escuro. Esta possibilidade foi explorada primeiramente por Angelo Lamola (AT&T Bell Laboratories, NJ, USA) em 1971,⁶ quando relatou a dimerização *in vitro* de pirimidinas de DNA exposto no escuro ao trimetildioxetano, fonte de acetona triplete por termólise. Em 1973-4, independentemente, Emil White (Johns Hopkins University, MD, USA) e

Giuseppe Cilento (Universidade de São Paulo) explicitaram formalmente a hipótese de "fotoquímica sem luz", com base na literatura sobre a presença de "fotoprodutos" em partes escuras de seres vivos (raízes, órgãos internos) e sobre a geração química e enzimática de compostos carbonílicos triplete, doadores de energia eletrônica para diversos alvos biológicos.^{7,8}

Tais resultados reforçam o alerta para proteção da pele contra a exposição direta ao sol entre 9 e 16 horas, usando-se roupas e chapéus adequados e filtros solares, bem como evitar câmaras de bronzeamento artificial. Também reclamam o desenvolvimento de formulações de loções e cremes que minimizem a formação de CPDS após a exposição ao sol.

Portanto, em resumo, ao mesmo tempo em que a luz incide diretamente sobre o DNA dimerizando "instantaneamente" (em picosegundos) suas bases citosina e timina, ela induz a melanina a gerar produtos excitados, energetizados, reativos, durante horas, os quais na ausência de luz, no escuro, transferem a energia para as bases do DNA, dimerizando-as, tal como o faz a luz diretamente. Em

outras palavras, a dimerização é instantânea sob a luz e lenta no escuro. O primeiro processo é fotoquímico e o segundo, essencialmente químico. Assim, a melanina conhecida como protetora da pele em indivíduos morenos e negros, mas muito menos em louros e ruivos, absorvendo a radiação e dissipando sua energia como calor, agora se revela também indutora de lesões ao DNA, principalmente citidina-timina, assinatura da luz UV em mutações C->T promotoras de melanoma, a forma mais maligna de câncer de pele. Assim, a melanina, tal como a luz e o oxigênio, é ao mesmo tempo protetora e carcinogênica... uma faca de dois gumes.

Referências bibliográficas

- ¹ Premi, S.; Wallisch, S.; Mano, C. M.; Weiner, A. B.; Bacchiocchi, A.; Wakamatsu, K.; Bechara, E. J. H.; Halaban, R.; Douki, T.; Brash, D. E. Chemiexcitation of melanina derivatives induces DNA photoproducts log after UV exposure. *Science* **2015**, *347*, 842. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ² Chiarelli-Neto, O.; Ferreira, A. S.; Martins, W. K.; Pavani, C.; Severino, D.; Faião-Flores, F.; Maria-Engler, S. S.; Aliprandini, E.; Martinez, G. R.; Di Mascio, P.; Medeiros, M. H. G.; Baptista, M. S. Melanin photosensitization and the effect of visible light on epitelial cells. *PLoS One* **2014**, *9*, e113266. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³ Sinha, R. P.; Häder, D. P. UV-induced DNA damage and repair: a review. *Photochemical & Photobiological Sciences* **2002**, *1*, 225. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴ Taylor, J.-S. The dark side of sunlight and melanoma. *Science* **2015**, *347*, 824. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵ Velosa, A. C.; Baader, W. J.; Stevani, C. V.; Mano, C. M.; Bechara, E. J. H. 1,3-Diene probes for detection of triplet carbonyls in biological systems. *Chemical Research in Toxicology* **2007**, *20*, 1162. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶ Lamola, A. A. Production of thymine dimers in DNA by chemically produced excited molecules. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1971**, *43*, 893. [[CrossRef](#)]
- ⁷ White, E. H.; Miano, J. D.; Watkins, C. J.; Breaux, E. J. Chemically Produced Excited States. *Angewandte Chemie International Edition* **1974**, *13*, 229. [[CrossRef](#)]
- ⁸ Cilento, G. Excited electronic states in dark biological processes. *Quarterly Reviews of Biophysics* **1973**, *6*, 485. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

* Universidade de São Paulo, Departamento de Química Fundamental, Instituto de Química, Av. Prof. Lineu Prestes 748, CEP 05508-000 São Paulo-SP, Brasil. Tel. +55 11 30913869, Fax +55 11 38155579.

 ejhbechara@gmail.com

DOI: [10.5935/1984-6835.20150085](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20150085)