



### Carlos Frederico Martins Menck e Rogério Meneghini

O prêmio Nobel de Química de 2015 foi destinado a três cientistas que ajudaram a desvendar alguns dos mecanismos que garantem a estabilidade da molécula de DNA, ou seja, do material genético. A manutenção da estabilidade dessa molécula, após agressões do meio ambiente ou decorrentes de subprodutos do metabolismo da célula, é essencial à vida. Esses mecanismos nos protegem da formação de tumores e conhecê-los nos dá novas ferramentas para a terapia do câncer. Esses mecanismos também nos protegem do processo de envelhecimento.

► lesões no DNA, ultravioleta, carcinogênese, estabilidade genética ◀

264

Recebido em 16/11/2015, aceito em 16/11/2015

### Reparo de DNA: uma ciência ampla iniciada há mais de 50 anos

Este ano, o Prêmio Nobel de Química foi outorgado aos cientistas Tomas Lindahl (sueco, que trabalha na Inglaterra), Paul Modrich (americano, que trabalha nos Estados Unidos) e Aziz Sancar (nascido na Turquia – primeiro turco a receber o prêmio Nobel –, que trabalha nos Estados Unidos). O prêmio valoriza o trabalho desses três pesquisadores nos estudos dos mecanismos de reparo de DNA. De fato, a relevância dos estudos de reparo de DNA nos seres vivos já merecia receber esse reconhecimento há muito tempo. No entanto, diferentemente de outras descobertas, em estudos de reparo de DNA, houve muitas grandes contribuições científicas de vários grupos de pesquisa. Foi de fato um trabalho de grupo, mas o comitê do Nobel desprezou completamente as descobertas pioneiras. Além disso, o número de mecanismos de reparo conhecidos excede em muito os três atribuídos ao prêmio. Ou seja, o número de pesquisadores que mereciam receber esse prêmio certamente excede aquele que pode ser premiado.

As vias de reparo de DNA são muitas, formando uma intrincada rede de proteção ao genoma celular. A importância desses mecanismos é comprovada pelo fato de existirem em todos os seres vivos. Esses mecanismos apresentam também um alto grau de conservação, comprovando que as funções de reparo de DNA não puderam ser facilmente substituídas durante o processo de evolução, mas apenas ampliadas. É como se a evolução tivesse que manter as mesmas ferramentas para reparo de DNA. Muito provavelmente, desde a origem da vida na Terra, as primeiras células vivas, contendo DNA como material genético, já continham mecanismos de reparo para proteger essa molécula.

Na ausência de reparo de DNA, as células simplesmente colapsariam. No ser humano, por exemplo, sabe-se que a deficiência de alguns desses mecanismos está diretamente associado ao aparecimento de tumores. Curiosamente, células tumorais usam os mecanismos de reparo de DNA para se defenderem de algumas drogas antitumorais e, por isso, o conhecimento destes pode nos auxiliar a desenvolver terapias mais eficientes que ajudem a combater os tumores.

Neste trabalho, apresentaremos inicialmente as descobertas pioneiras, que datam de mais de 50 anos, os trabalhos relacionados aos vencedores dos prêmios e, no final, comentaremos quais as implicações desses mecanismos nos organismos e principalmente no ser humano.

A seção "Atualidades em Química" procura apresentar assuntos que mostrem como a Química é uma ciência viva, seja com relação a novas descobertas, seja no que diz respeito à sempre necessária revisão de conceitos.

## A descobertas pioneiras de reparo de DNA

Os primeiros trabalhos identificando reparo do material genético datam final da década de 1940. Albert Kelner (1949) e Renato Dulbecco (1950) verificaram que bactérias e vírus bacterianos (bacteriófagos) apresentavam uma recuperação de sua sobrevivência após irradiação com luz ultravioleta (UV) quando iluminados por luz visível. Esse fenômeno, descoberto quando poucos acreditavam que o DNA era o material genético, foi interpretado como sendo um mecanismo de fotorreativação. Anos depois, Aziz Sancar (1978), fazendo seu trabalho de doutoramento no laboratório de Claud S. Rupert, clonou o gene que codifica a fotoliase, que é capaz de reparar lesões no DNA provocadas pela irradiação com luz UV, aproveitando a energia da luz visível (Sancar; Rupert, 1978).

Nos anos seguintes, no entanto, trabalhos com a bactéria *Escherichia coli* revelaram a existência de mecanismos de reparo também na ausência de luz. Mutantes bacterianos mais sensíveis à luz UV confirmavam essa ideia. Foi quando Philip Hanawalt e seu aluno David Pettijohn realizaram uma descoberta seminal em 1963, na qual demonstraram que, após irradiação com luz UV, as bactérias realizavam síntese de DNA, consertando seu DNA no escuro (Pettijohn; Hanawalt, 1963). Curiosamente esse trabalho foi completamente desprezado pelo Comitê do Prêmio Nobel. No ano seguinte, dois trabalhos independentes, também seminais, revelaram que as bactérias excisam (removem) dímeros de pirimidina (lesões produzidas pela luz UV) de seu DNA após a irradiação (Setlow; Carrier, 1964; Boyce; Howard-Flanders, 1964). Posteriormente, Hanawalt batizou esse processo de *reparo por excisão de nucleotídeos* (NER, do inglês *nucleotide excision repair*). Esses trabalhos constituíram a base para a descoberta dos mecanismos de reparo de DNA realizados nas décadas seguintes, com participação fundamental dos três cientistas que receberam o prêmio Nobel em 2015.

## A instabilidade intrínseca do DNA

Logo após a proposta da estrutura em dupla hélice do DNA, a ideia comum era que a molécula de DNA fosse estável, uma vez que esta precisaria ser transmitida entre as diferentes gerações em todos os organismos. Os dados iniciais com raios X ou por luz UV, no entanto, indicavam que agentes externos poderiam induzir lesões no DNA. No início da década de 1970, Tomas Lindahl foi além. Ele estudou a estabilidade natural da molécula de DNA apenas baseado no princípio de que processos químicos resultariam em uma degradação da molécula. Assim, ele demonstrou que várias reações químicas podem acontecer em condições fisiológicas na molécula de DNA como hidrólises e desaminação de bases. A perda de bases, gerando sítios abásicos (apurínicos ou apirimidínicos) (Lindahl; Nyberg, 1972), e quebras na cadeia do DNA (Lindahl; Andersson, 1972) podem ocorrer por simples reações de hidrólise (Figura 1). Esses eventos

são na verdade bastante raros, porém como a molécula do DNA é bastante grande ( $3 \times 10^9$  pares de base no genoma humano), eles podem ocorrer normalmente. Por exemplo, Lindahl calculou que cada célula humana pode formar aproximadamente 10.000 sítios abásicos por dia. Igualmente pode acontecer com a desaminação de citosina (Lindahl; Nyberg, 1974), que gera uracila (Figura 1), uma troca com alto poder mutacional, uma vez que a citosina normalmente emparelha com guanina, enquanto a uracila com adenina.

### Lesões Espontâneas no DNA e Mismatch

Por reações químicas simples o DNA sofre lesões espontaneamente. Da mesma forma, erros de replicação ou de recombinação homóloga podem resultar em bases mal emparelhadas, ou *Mismatch*.

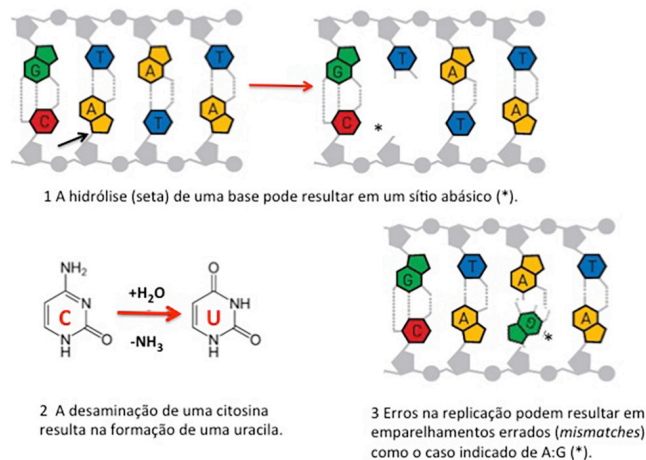


Figura 1. Esquema representando lesões que ocorrem espontaneamente no DNA, tais como (1) sítios abásicos por hidrólise da ligação glicosídica, (2) uracila por desaminação da citosina e (3) *mismatch* a partir de erros de replicação do DNA. Figura adaptada de Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences (<http://www.nobelprize.org>).

Lindahl ficou muito interessado com a geração de uracila (uma base normalmente encontrada na molécula de RNA) em DNA e levantou a hipótese de que as células devem ter mecanismos de reparo para remover essa base. Ele identificou a enzima uracil glicosilase (UNG) da bactéria *E. coli*, que remove a uracila criando um sítio abásico (Lindahl, 1974). Endonucleases que clivam o DNA nas regiões dos sítios abásicos haviam sido identificadas, o que permitiu a Lindahl esboçar como seria o processo de excisão de bases alteradas, o que ele denominou reparo por excisão de bases (BER, do inglês *base excision repair*). Posteriormente, Lindahl e seu grupo conseguiram reconstituir inteiramente o processo de BER *in vitro*, tanto para células de *E. coli* quanto humanas (Dianov; Lindahl, 1994; Kubota et al., 1996). Basicamente, esse processo está ilustrado na Figura 2. Lesões de base no DNA, como a uracila, são identificadas e removidas por glicosilases. Por outro lado, endonucleases removem uma pequena extensão do DNA contendo a lesão, e uma DNA polimerase preenche a lacuna formada.

Hoje se sabe que o BER atua em vários tipos de lesões, incluindo bases oxidadas, metiladas, quebras etc., existindo diferentes tipos de glicosilases e endonucleases que realizam essas reações. Aparentemente, BER é a principal via que atua

### Reparo Excisão de Bases (BER)

Este mecanismo atua quando ocorre lesão na base do DNA, por exemplo quando uma citosina sofre desaminação gerando uracila

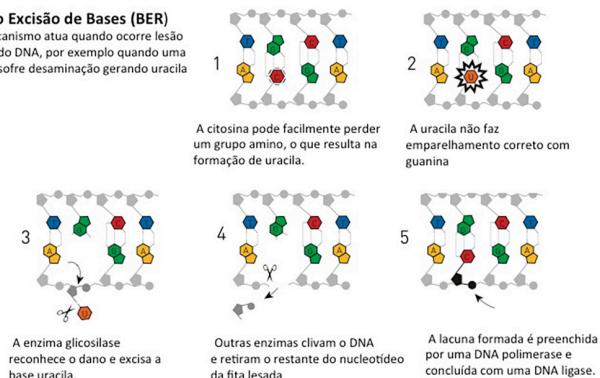


Figura 2. Representação da remoção de uracila do DNA por meio de BER. Observe que a uracila é inicialmente afastada para o exterior da dupla hélice antes de ser clivada pela glicosilase. Figura original de Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences (<http://www.nobelprize.org>).

para proteger a molécula de DNA de reações espontâneas, mas também atua no reparo de lesões induzidas por agentes externos à célula como, por exemplo, raios X.

### Erros de replicação do DNA precisam ser reparados

O processo de replicação de DNA também não é totalmente livre de erros. Arthur Kornberg, que havia isolado e caracterizado a primeira DNA polimerase de bactérias (tendo recebido o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1959), observou que os erros de DNA polimerases poderiam ser corrigidos durante a replicação por meio de uma função editorial (*proofreading*), que retira o nucleotídeo incorporado erroneamente por atividade exonucleolítica 3'-5' (Brutlag; Kornberg, 1972). Essa atividade reduz a frequência de erros de  $10^{-5}$  a  $10^{-7}$ . Mesmo assim, os erros de replicação do DNA *in vitro* seriam ainda mais elevados do que o observado nas células, cuja frequência é próxima a  $10^{-10}$ . Esses erros acabam resultando em emparelhamento de pares de bases erradas, ou seja, seriam emparelhamentos diferentes de adenina:timina ou citosina:guanina. Bases com emparelhamento errado (timina:guanina, por exemplo) são conhecidas como *mismatches* em inglês (Figura 1). A existência de processos de reparo de *mismatch* (MMR - do inglês *mismatch repair*) logo foi demonstrada pela identificação de bactérias mutadoras com deficiência nesse processo (Cox, 1976). Estudos com moléculas de DNA de bacteriófagos contendo *mismatches* (heteroduplexes) introduzidos em bactérias *E. coli* permitiram a identificação de reparo específico de uma das fitas do DNA, o que levou à hipótese de que haveria a remoção da base inserida erroneamente na fita recém-sintetizada do DNA (Wagner; Meselson, 1976). Contudo, como o mecanismo de reparo saberia identificar qual a fita filha e qual a fita molde? A molécula de DNA de *E. coli* é normalmente metilada na sequência GATC, presente nas duas fitas da dupla hélice, sendo que, durante a replicação, a fita filha mantém-se não metilada durante um curto período de tempo. Assim, essa metilação poderia sinalizar para o MMR, permitindo a identificação da fita não metilada, que deve ser reparada. Trabalhos

pioneiros de Barry W. Glickman e Miroslav Radman (1980), empregando genética bacteriana, identificaram que os genes mutadores (e envolvidos em MMR) *mutH*, *mutL*, *mutS* e *uvrD* atuavam de uma forma dependente de metilação no DNA, confirmando essa hipótese.

Em 1983, Paul Modrich e Matthew Meselson, trabalhando com heteroduplex de bacteriófagos, obtiveram evidência da necessidade de metilação para direcionar a remoção fita específica da base errada (Pukkila et al., 1983). Posteriormente Modrich desenvolveu um sistema *in vitro* com extratos de bactérias *E. coli* para estudo do mecanismo de MMR (Lu et al., 1983). A partir desses trabalhos, Modrich reconstituiu o mecanismo de MMR *in vitro* utilizando proteínas purificadas (de *E. coli*) MutH, MutL, MutS e UvrD, além de DNA polimerase III, exonuclease I e DNA ligase (Lahue; Au; Modrich, 1989). O mecanismo desenvolvido por Modrich está ilustrado na Figura 3. Basicamente, a proteína MutS reconhece o *mismatch* e, por meio de MutL, sinaliza para a endonuclease MutH, que reconhece e cliva a sequência GATC não metilada, definindo a fita que deve ser removida. A proteína UvrD abre a dupla hélice na região do GATC, até depois do *mismatch*, de forma que a base errada seja removida. A lacuna formada é então preenchida pela DNA polimerase III, sendo o DNA corrigido.

### Reparo de MisMatch (MMR)

Ao ser replicado, algumas vezes os nucleotídeos são inseridos erradamente formando um Mismatch na fita nova. MMR remove a grande maioria desses erros.

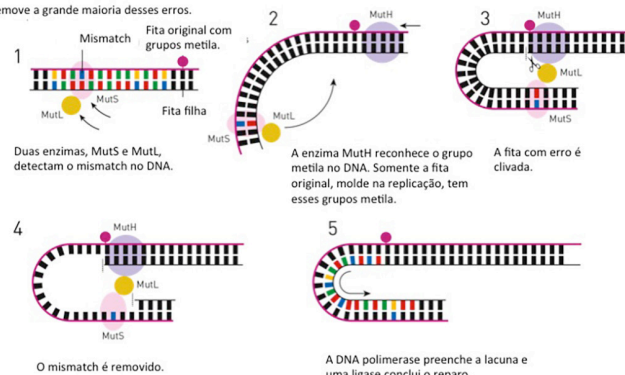


Figura 3. Esquema representando o mecanismo remoção de um par de bases mal emparelhados (*mismatch*) por meio de MMR. Observe que esse mecanismo permite a identificação da fita a ser reparada mediante sinalização pela sequência GATC metilada. Figura original de Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences (<http://www.nobelprize.org>).

Posteriormente, Modrich e seu grupo definiram um sistema *in vitro* que confirmou a existência de um sistema de MMR em eucariontes (Holmes; Clark; Modrich, 1990). Os genes responsáveis por MMR de leveduras foram isolados pela sua alta similaridade com os genes bacterianos, sendo identificados homólogos dos genes MutS e MutL (Reenan; Kolodner, 1992). Isso foi um passo importante para também se identificar os homólogos humanos hMSH (do inglês *human MutS homolog*) e hMLH (do inglês *human MutL homolog*), muito parecidos com as proteínas bacterianas. E logo se verificou que mutações nesses genes são a causa de



câncer de cólon hereditário não poliposo (Jiricny, 1994), ou síndrome de Lynch, em mais uma evidência da importância dos mecanismos de reparo na proteção do genoma e na defesa contra o câncer.

### Consertando o DNA de lesões provocadas por luz ultravioleta

Após as descobertas de sistemas de reparo de DNA no escuro, ainda na década de 1960, trabalhos genéticos permitiram identificar os genes *uvrA*, *uvrB* e *uvrC* como fundamentais para a remoção de lesões no DNA, induzidas por luz UV, por meio de NER. Erling Seeberg desenvolveu um sistema *in vitro*, com extratos de *E. coli* que demonstravam a importância das proteínas codificadas por esses genes para a clivagem do DNA lesado em NER (Seeberg; Nissen-Meyer; Strike, 1976).

Aziz Sancar desenvolveu um sistema que lhe permitiu produzir e purificar as proteínas *UvrA*, *UvrB* e *UvrC* de *E. coli*. Com essas proteínas, Sancar reconstituiu o sistema de NER *in vitro*, definindo os principais passos desse tipo de reparo para remoção das lesões a partir de uma molécula de DNA irradiada com luz UV (Sancar; Rupp, 1983; Husain et al., 1985). O mecanismo de NER em bactérias foi descrito como uma sucessão de reconhecimento da lesão por meio do complexo *UvrA*<sub>2</sub>*UvrB*, que abre o DNA e recruta a endonuclease *UvrC* que, em conjunto com *UvrB*, faz duas quebras na fita de DNA contendo a lesão, retirando um fragmento, de 12 a 13 nucleotídeos, contendo a lesão do DNA. A lacuna formada é posteriormente preenchida por DNA polimerase I e DNA ligase. A Figura 4 ilustra o mecanismo de NER desvendado pelos estudos de Sancar e seu grupo.

#### Reparo excisão de nucleotídeos (NER)

NER remove lesões no DNA causadas por luz UV ou por substâncias carcinogênicas, como as encontradas no cigarro.

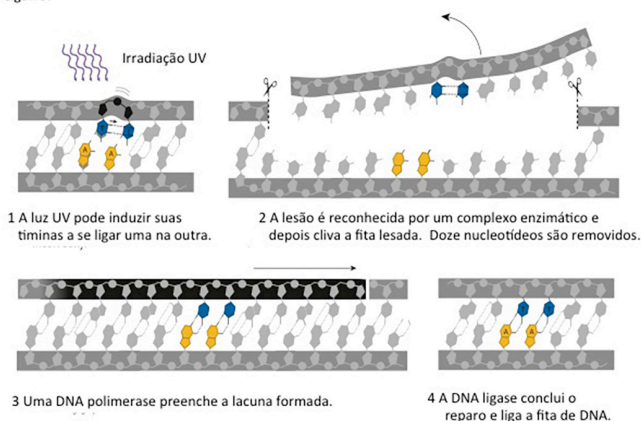


Figura 4. Esquema da formação de lesão no DNA pela irradiação com luz UV e sua remoção por meio de NER. Observe que NER promove uma dupla incisão dos dois lados da lesão para a remoção de um fragmento de DNA contendo a lesão. Figura original de Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences (<http://www.nobelprize.org>).

Apesar de esses estudos terem sido realizados em bactérias, a existência de um sistema NER parecido em células

humanas foi comprovado ainda na década de 1960, demonstrando a importância desse processo na proteção contra a formação de tumores. James Cleaver fez uma descoberta seminal ao demonstrar que células de pacientes portadores de *Xeroderma Pigmentosum* (XP) eram incapazes de reparar lesões provocadas por luz UV de seu DNA, em uma primeira evidência de uma síndrome humana envolvida em processamento da molécula de DNA (Cleaver, 1968). Pacientes XP apresentam uma incidência de câncer de pele cerca de 1.000 vezes maior do que a população normal. Como suas células apresentam mutações em genes relacionados a NER, são incapazes de remover as lesões no DNA, e por isso apresentam alta mutagênese, em uma correlação direta entre ausência de reparo de lesões no genoma, aumento de mutagênese e origem de tumores. O estudo dos mecanismos de NER em células humanas avançou quando os grupos de Sancar (Mu et al., 1995) e Richard Wood (Aboussekhra et al., 1995) conseguiram reconstituir esse processo *in vitro* com proteínas purificadas.

Além de auxiliar a desvendar o mecanismo de NER, Sancar também realizou estudos que revelaram o mecanismo de funcionamento de fotoliasas por meio da transferência da energia da luz visível para elétrons de cofatores da enzima e destes para as lesões no DNA, dímeros de pirimidina, que são simplesmente monomerizados por essa atividade, recuperando a molécula sem lesão (Sancar et al., 1987a; 1987b; Jorns et al., 1987).

### A importância biológica de mecanismos de reparo de DNA

O comitê do Prêmio do Nobel pouco comentou sobre o impacto de estudos de reparo de DNA nos seres vivos ou mesmo em seres humanos. De fato, os trabalhos com síndromes como XP ou síndrome de Lynch já evidenciam que esses sistemas de reparo nos protegem, mantendo a estabilidade do genoma e reduzindo os níveis de mutação e os riscos de desenvolvermos tumores. No caso da síndrome XP, o aumento da frequência de tumores de pele se justifica pelas lesões provocadas pela luz UV componente da luz solar, porém, no caso de síndrome de Lynch, ainda não sabemos por que a deficiência de MMR resulta principalmente em tumores de cólon. Várias outras síndromes foram descobertas com problemas gerais em problemas de reparo de DNA lesado, instabilidade do genoma e câncer, tais como ataxia telangiectasia, anemia Fanconi, síndrome de Bloom etc. (Moraes; Neto; Menck, 2012). Câncer de mama hereditário também tem sido relacionado à deficiência em processos de reparo de DNA como os causados por mutações nos genes *brca1* e *brca2* (Paul; Paul, 2014).

Curiosamente, se os mecanismos de reparo de DNA nos protegem de câncer, estes também protegem as células tumorais dos tratamentos com agentes quimioterápicos que lesam o DNA. Nesses casos, os mecanismos de reparo de DNA estão associados a mecanismos de resistência de células tumorais, o que pode prejudicar ou mesmo inviabilizar essas terapias. Assim, muitos estudos têm sido realizados na

tentativa de inibir os reparos de lesões em células tumorais como forma de melhorar a eficiência de terapias contra o câncer. Além disso, descobriu-se que células contendo defeitos em uma via de reparo de DNA (como células de tumores de mulheres com câncer de mama com deficiência em genes *brca*) ficam mais suscetíveis a inibidores de outras vias como aquelas dependente de poli(ADP)ribose polimerase. Inibidores dessa enzima (como *olaparibe*) estão sendo testados em protocolos clínicos com resultados promissores em novos processos terapêuticos (Kummar et al., 2012).

Além da relação com câncer, várias evidências sugerem que os processos de reparo estão também envolvidos em envelhecimento. Várias síndromes humanas com deficiência em reparo, incluindo alguns pacientes com deficiência em NER, também apresentam sintomas clínicos como neurodegeneração, problemas de desenvolvimento e sintomas de envelhecimento precoce. Acredita-se que a ausência de reparo do DNA na remoção de lesões endógenas, como as descobertas por Lindahl ou por oxidação das bases, possa estar na origem desses sintomas. Alternativamente, essas lesões poderiam ocorrer no DNA mitocondrial, afetando o metabolismo celular. Assim, o acúmulo de lesões no DNA pode gerar morte celular, o que contribuiria para o processo de envelhecimento do organismo (Menck; Munford, 2014). Vários grupos têm obtido dados que apontam nessa direção, mas destacamos

os trabalhos de Jan H. Hoeijmakers (Marteijn et al., 2014) e Vihelm A. Bohr (Maynard et al., 2015).

Em resumo, o prêmio Nobel deste ano reconheceu, ainda que tardiamente, a importância de descobertas na manutenção da integridade do genoma. Certamente esse reconhecimento foi muito positivo para todos que trabalham na área de reparo de DNA e deve alavancar novas descobertas. Em sua justificativa para o prêmio, o comitê foi modesto nas implicações desses mecanismos para os organismos e sobretudo para os seres humanos, além de limitar as vias de reparo premiadas. Como vários outros pesquisadores da área, no entanto, sentimos a ausência de Philip Hanawalt na lista dos premiados, não só pela sua participação na descoberta desses mecanismos, como também com toda a contribuição que teve ao desvendar vários novos processos e suas implicações para as células e para os organismos.

**Carlos Frederico Martins Menck** (cfmmenck@usp.br), bacharel em Ciências Biológicas pela Universidade de São Paulo (USP), doutor em Bioquímica pelo Instituto de Química (USP), é professor titular do Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas (USP), São Paulo. SP – BR. **Rogério Meneghini** (rogerio.meneghini@scielo.org), bacharel em Química pela USP, doutor em Bioquímica pelo Instituto de Química (USP), é professor titular aposentado desse instituto e é diretor científico do SciELO, São Paulo. SP – BR.

## Referências

ABOUSSEKHRA, A. et al. Mammalian DNA nucleotide excision repair reconstituted with purified protein components. *Cell*, v. 80(6), p. 859-868, 1995.

BOYCE, R.P.; HOWARD-FLANDERS, P. Release of ultraviolet light-induced thymine dimers from DNA in *E. coli* K-12. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 51, p. 293-300, 1964.

BRUTLAG, D.; KORNBERG, A. Enzymatic synthesis of deoxyribonucleic acid. 36. A proofreading function for the 3' leads to 5' exonuclease activity in deoxyribonucleic acid polymerases. *J Biol Chem*, v. 247(1), p. 241-248, 1972.

CLEAVER, J.E. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. *Nature*, v. 218(5142), p. 652-656, 1968.

COX E.C. Bacterial mutator genes and the control of spontaneous mutation. *Annu Rev Genet*, v. 10, p. 135-156, 1976.

DIANOV, G.; LINDAHL, T. Reconstitution of the DNA base excision-repair pathway. *Curr Biol*, v. 4(12), p. 1069-1076, 1994.

DULBECCO, R. Experiments on photoreactivation of bacteriophages inactivated with ultraviolet radiation. *J Bacteriol*, v. 59(3), p. 329-347, 1950.

GLICKMAN, B.W.; RADMAN, M. *Escherichia coli* mutator mutants deficient in methylation-instructed DNA mismatch correction. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 77(2), p. 1063-1067, 1980.

HOLMES JR., J.; CLARK, S.; MODRICH, P. Strand-specific mismatch correction in nuclear extracts of human and *Drosophila melanogaster* cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 87(15), p. 5837-5841, 1990.

HUSAIN, I. et al. Effect of DNA polymerase I and DNA helicase II on the turnover rate of UvrABC excision nuclease. *Proc*

*Natl Acad Sci USA*, v. 82(20), p. 6774-6778, 1985.

JIRICNY, J. Colon cancer and DNA repair: have mismatches met their match? *Trends Genet*, v. 10(5), p. 164-168, 1994.

JORNS, M.S. et al. Action mechanism of *Escherichia coli* DNA photolyase. II. Role of the chromophores in catalysis. *J Biol Chem*, v. 262(1), p. 486-491, 1987.

KELNER, A. Effect of visible light on the recovery of *Streptomyces griseus* Conidia from ultra-violet irradiation injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 35(2), p. 73-79, 1949.

KUBOTA, Y. et al. Reconstitution of DNA base excision-repair with purified human proteins: interaction between DNA polymerase beta and the XRCC1 protein. *EMBO J*, v. 15(23), p. 6662-6670, 1996.

KUMMAR, S. et al. Advances in using PARP inhibitors to treat cancer. *BMC Med*, v. 10, p. 25, 2012.

LAHUE, R.S.; AU, K.G.; MODRICH, P. DNA mismatch correction in a defined system. *Science*, v. 245(4914), p. 160-164, 1989.

LINDAHL, T. An N-glycosidase from *Escherichia coli* that releases free uracil from DNA containing deaminated cytosine residues. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 71(9), p. 3649-3653, 1974.

LINDAHL, T.; ANDERSSON, A. Rate of chain breakage at apurinic sites in double-stranded deoxyribonucleic acid. *Biochemistry*, v. 11(19), p. 3618-3623, 1972.

LINDAHL, T.; NYBERG, B. Heat-induced deamination of cytosine residues in deoxyribonucleic acid. *Biochemistry*, v. 13(16), p. 3405-3410, 1974.

\_\_\_\_\_. Rate of depurination of native deoxyribonucleic acid. *Biochemistry*, v. 11(19), p. 3610-3618, 1972.

LU, A.L. et al. Methyl-directed repair of DNA base-pair mis-

matches *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 80(15), p. 4639-4643, 1983.

MARTEIJN, J.A. et al. Understanding nucleotide excision repair and its roles in cancer and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, v. 15(7), p. 465-481, 2014.

MAYNARD, S. et al. DNA Damage, DNA Repair, Aging, and Neurodegeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med*, v. 5(10), 2015.

MENCK, C.F.; MUNFORD, V. DNA repair diseases: What do they tell us about cancer and aging? *Genet Mol Biol*, v. 37(1 Suppl), p. 220-233, 2014.

MORAES, M.C., NETO, J.B.; MENCK, C.F. DNA repair mechanisms protect our genome from carcinogenesis. *Front Biosci*, v. 17, p. 1362-1388, 2012.

MU, D. et al. Reconstitution of human DNA repair excision nuclease in a highly defined system. *J Biol Chem*, v. 270(6), p. 2415-2418, 1995.

PAUL, A.; PAUL, S. The breast cancer susceptibility genes (BRCA) in breast and ovarian cancers. *Front Biosci*, v. 19, p. 605-618, 2014.

PETTIJOHN, D.E.; HANAWALT, P.C. Deoxyribonucleic acid replication in bacteria following ultraviolet irradiation. *Biochim Biophys Acta*, v. 72, p. 127-129, 1963.

PUKKILA, P.J. et al. Effects of high levels of DNA adenine methylation on methyl-directed mismatch repair in *Escherichia coli*. *Genetics*, v. 104(4), p. 571-582, 1983.

REENAN, R.A.; KOLODNER, R.D. Isolation and characterization of two *Saccharomyces cerevisiae* genes encoding homologs of the bacterial HexA and MutS mismatch repair proteins. *Genetics*, v. 132(4), p. 963-973, 1992.

SANCAR, A.; RUPERT, C.S. Cloning of the *phr* gene and amplification of photolyase in *Escherichia coli*. *Gene*, v. 4(4), p. 295-308, 1978.

SANCAR, A.; RUPP, W.D. A novel repair enzyme: UVRABC excision nuclease of *Escherichia coli* cuts a DNA strand on both sides of the damaged region. *Cell*, v. 33(1), p. 249-260, 1983.

SANCAR, G.B. et al. Action mechanism of *Escherichia coli* DNA photolyase. I. Formation of the enzyme-substrate complex. *J Biol Chem*, v. 262(1), p. 478-485, 1987a.

\_\_\_\_\_. Action mechanism of *Escherichia coli* DNA photolyase. III. Photolysis of the enzyme-substrate complex and the absolute action spectrum. *J Biol Chem*, v. 262(1), p. 492-498, 1987b.

SEEBERG, E.; NISSEN-MEYER, J.; STRIKE, P. Incision of ultraviolet-irradiated DNA by extracts of *E. coli* requires three different gene products. *Nature*, v. 263(5577), p. 524-526, 1976.

SETLOW, R.B.; CARRIER, W.L. The Disappearance of Thymine Dimers from DNA: An Error-Correcting Mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 51, p. 226-231, 1964.

WAGNER JR., R.; MESELSON, M. Repair tracts in mismatched DNA heteroduplexes. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 73(11), p. 4135-4139, 1976.

**Abstract:** *The Nobel Prize in Chemistry 2015: DNA Repair Mechanisms.* The Nobel Prize in Chemistry - 2015 was awarded to three scientists who helped uncover some of the mechanisms responsible for the stability of the DNA molecule, that is, of the genetic material. Maintaining the stability of this molecule after aggressions from the environment or from byproducts of the cell metabolism is essential for life. These mechanisms protect us from tumor formation as well as provide us with new tools for cancer therapy. These mechanisms also protect us from the aging process.

**Keywords:** DNA lesions, ultraviolet, carcinogenesis, genetic stability.