Determinação de mecanismos do acúmulo de retrotransposons em células humanas com deficiência em processos de reparo de DNA

Orientador Biologia: Carlos Frederico Martins Menck (ICB/USP)

Orientador Informática: Pedro Galante (Hospital Sírio Libanês)

A manutenção da estabilidade genética é fundamental para todos os organismos. Nós estudamos sistemas de reparo de DNA voltados à proteção do material genético frente a lesões como a luz solar, na promoção de tumores de pele. Empregamos para esses estudos células de pacientes xeroderma pigmentosum (XP) com diferentes defeitos genéticos (Menck and Munford, 2014). Recentemente realizamos o sequenciamento de tumores de pele de pacientes XP e encontramos, além de mutações pontuais esperadas pelas lesões induzidas por luz solar, uma elevada frequência de novas inserções de retrotransposons (Corradi et al, 2023). Esse estudo foi realizado em colaboração com o Dr. Pedro Galante através de sua elegante ferramenta de bioinformática sideRETRO (Miller et al, 2021). Nós pretendemos agora investigar a presença de retrotransposons em vários modelos in vitro onde determinamos mutações induzidas por luz UVA e UVB, através do sequenciamento do exoma ((Moreno, de Souza et al, 2020; Quintero-Ruiz et al, 2022; Quintero-Ruiz et al, 2025; Corradi et al, 2025). Os dados de sequenciamento já existem e a avaliação da presença ou não de novas inserções desses transposons, provocadas pelas lesões no genoma pode nos ajudar a entender os mecanismos moleculares no processo.

Candidatos interessados devem escrever para o Prof. Menck: cfmmenck@usp.br

Referências:

Corradi C, Vilar JB, Buzatto VC, de Souza TA, Castro LP, Munford V, De Vecchi R, Galante PAF, Orpinelli F, Miller TLA, Buzzo JL, Sotto MN, Saldiva P, de Oliveira JW, Chaibub SCW, Sarasin A, Menck CFM (2023) Mutational signatures and increased retrotransposon insertions in xeroderma pigmentosum variant skin tumors. Carcinogenesis. 44(6): 511-524.

Corradi C, Moreno NC, Quintero-Ruiz N, Silva Leandro GD, Teatin Latancia M, de Souza TA, Munford V, Menck CFM (2025) Uncovering the Role of DNA Repair Impairment in UVA-Induced Mutagenesis in Human Xeroderma Pigmentosum Variant Cells. Mol Carcinog. 64(11): 1823-1837.

Menck CFM and Munford V (2014) DNA repair diseases: What do they tell us about cancer and aging? Genetics and Molecular Biology, 37 (1): 220-233.

Miller TLA, Orpinelli Rego F, Buzzo JLL, Galante PAF (2021) sideRETRO: a pipeline for identifying somatic and polymorphic insertions of processed pseudogenes or retrocopies. Bioinformatics. 37(3):419-421. doi: 10.1093/bioinformatics/btaa689. PMID: 32717039.

Moreno NC, de Souza TA, Garcia CCM, Ruiz NQ, Corradi C, Castro LP, Munford V, Ienne S, Alexandrov LB, Menck CFM (2020) Whole-exome sequencing reveals the impact of UVA light mutagenesis in xeroderma pigmentosum variant human cells. Nucleic Acids Res. 48 (4). 1941-1953.

Quintero-Ruiz N, Corradi C, Moreno NC, de Souza TA, Pereira Castro L, Rocha CRR, Menck CFM (2022) Mutagenicity Profile Induced by UVB Light in Human Xeroderma Pigmentosum Group C Cells. Photochem Photobiol. 98(3):713-731.

Quintero-Ruiz N, Corradi C, Moreno NC, de Souza TA, Menck CFM (2025) UVA-light-induced mutagenesis in the exome of human nucleotide excision repair-deficient cells. Photochem Photobiol Sci. 24(3):429-449.