

**ALEXANDRE TEIXEIRA VESSONI**

**Mecanismos de resistência à cloroquina em células de glioma humano e o uso de neurônios humanos derivados de células-tronco pluripotentes induzidas como modelo de estudo da síndrome de Cockayne**

Tese apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Microbiologia

Orientador: Carlos Frederico Martins Menck

Versão Original

São Paulo  
2015

## Resumo

VESSONI, A. T. **Mecanismos de resistência à cloroquina em células de glioma humano e o uso de neurônios humanos derivados de células-tronco pluripotentes induzidas como modelo de estudo da síndrome de Cockayne**. 2015. 229 f. Tese (Doutorado em Microbiologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

O funcionamento pleno e harmônico de uma célula está intimamente associado à sua capacidade de manter a integridade genômica. Diversos agentes químicos e físicos exógenos, bem como produtos do próprio metabolismo celular, podem interagir com o DNA, causando danos a esta molécula. Em resposta a esses eventos, uma intrincada rede de respostas a danos ao DNA é ativada, podendo culminar tanto na correção das lesões, como na ativação de programas de morte celular, como a apoptose, sempre com o intuito de preservar a homeostase tecidual. Falhas nestas respostas estão associadas a um aumento nas taxas de mutação e morte celular, processos intimamente associados à tumorigênese e ao envelhecimento. Neste trabalho, dividido em duas partes, utilizamos células de glioma humano como modelo de estudo para quimioterapia adjuvante, bem como também utilizamos neurônios humanos obtidos a partir de células-tronco pluripotentes induzidas como modelo de estudo para a neurodegeneração característica da síndrome de Cockayne, uma doença genética na qual os pacientes apresentam deficiências em mecanismos de reparo de DNA, bem como processos de neurodegeneração e envelhecimento precoce. Na primeira etapa, avaliamos as respostas de células de glioma a cloroquina, um promissor adjuvante no tratamento desta enfermidade, e notamos que a resistência das células a esta droga está relacionada ao seu potencial de membrana mitocondrial, ao que podemos interferir por meio da inibição da quinase ATR. Apesar da função canônica desta proteína se dar através da regência da resposta a danos ao DNA, notamos que a sua participação como agente promotor de resistência à cloroquina ocorre independentemente deste mecanismo. Também notamos que a combinação da cloroquina com a inibição de ATR, via silenciamento gênico, exerce um potente efeito tóxico sobre as células tumorais tratadas com o quimioterápico Temozolomida. Já na etapa final desta tese, através do emprego da reprogramação celular, obtivemos, pela primeira vez, neurônios humanos de pacientes portadores da síndrome de Cockayne a partir de fibroblastos de pele. Com este modelo de estudo, foi possível observar que esses neurônios apresentam uma reduzida densidade de *puncta* sináptica, bem como uma aparente deficiência na sincronia de suas atividades. Por fim, por meio do sequenciamento do RNA destes neurônios, identificamos uma desregulação na expressão de diversas vias relacionadas ao funcionamento e comunicação neural. As implicações para o uso da cloroquina como adjuvante no tratamento de gliomas, bem como as vantagens do uso de neurônios humanos de Cockayne em detrimento aos modelos atualmente disponíveis são discutidos.

**Palavras-chave:** Glioma. Cloroquina. Síndrome de *Cockayne*. Células-tronco. Neurodegeneração.

## Abstract

VESSONI, A. T. **Mechanisms of resistance to chloroquine-induced toxicity in human glioma cells, and the use of induced pluripotent stem cells-derived human neurons as a model to study Cockayne syndrome.** 2015. 229 p. Ph. D. thesis (Microbiology) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidad de São Paulo, São Paulo, 2015.

Genome integrity is constantly threatened by chemical and physical exogenous agents, as well as products of cells' own metabolism, and capability of cells to overcome these challenges is essential to achieve homeostasis. In response to DNA lesions, cells activate a dynamic and intricate network of DNA damage responses that ultimately results either in lesion resolution, or in cell death through apoptosis. Regardless the fate chosen, tissue homeostasis is the ultimate goal. Flaws in these responses are associated to an increase in mutation rates and cell death, both of which are strictly associated to tumorigenesis and aging. In this work, separated in two chapters, we used human glioma cells as a model to study adjuvant chemotherapy, and induced pluripotent stem cells-derived human neurons as a model to study neurodegeneration in Cockayne syndrome, a genetic disease in which patients display defects in DNA repair mechanisms, and also neurodegeneration and premature aging. In the first chapter, we investigated the responses of cancer cells to chloroquine treatment, a promising adjuvant drug in glioma therapy, and we noticed that cells' resistance to this drug was strictly associated to mitochondrial membrane potential values, which could be dismantled through ATR inhibition. Interestingly, we noticed that the ability of ATR to promote resistance of glioma cells to chloroquine was independent of its canonical role in the DNA damage responses. We also noticed that combined treatment of chloroquine with ATR inhibition through gene silencing exerted a powerful toxic effect on glioma cells treated with the chemotherapeutic Temozolomide. In the second chapter of this work, we employed cell-reprogramming techniques to obtain, for the first time, human neurons from Cockayne Syndrome patients from skin fibroblasts. With this model, we detected reduced density of synaptic *puncta*, as well as reduced synchrony in the activity of the patient's neurons. Through RNA sequencing, we noticed several pathways related to synapses and neuronal function deregulated in Cockayne Syndrome patient's neurons. Implications for the use of chloroquine as an adjuvant drug in glioma therapy, as well as the advantage of using induced pluripotent stem cells-derived Cockayne syndrome human neurons (instead of currently available models) to study this disease, are also discussed.

**Keywords:** Glioma. Chloroquine. Cockayne Syndrome. Stem cells. Neurodegeneration.

## 1.1 Introdução geral

### 1.1.1 A molécula da vida

Toda a informação necessária para gerar e orquestrar o funcionamento de uma célula, e consequentemente de um organismo, está contida em uma macromolécula denominada ácido desoxirribonucleico, ou DNA. O entendimento do DNA como uma substância química se deu em 1869 pelo bioquímico suíço Friedrich Miescher, o qual havia isolado, a partir do núcleo de leucócitos, um composto químico rico em fósforo e denominado por ele de “nucleína”. Posteriormente, Miescher notou a presença da nucleína em células de galinha, touro, sapo e salmão, evidenciando a presença deste composto em diferentes espécies (MIESCHER, 1871, 1874a, 1874b; PORTIN, 2014). Em 1893, os bioquímicos Albrecht Kossel e Albert Neumann demonstraram que este composto, localizado no núcleo e com características ácidas (ácido nucleico), era composto por quatro diferentes bases. Foi Kossel quem também observou que a nucleína compunha, junto de histonas, o cromossomo (KOSSEL; NEUMANN, 1893; PORTIN, 2014). A noção de que cromossomos preservam sua identidade de uma geração para outra veio das observações do biólogo Theodor Boveri, em 1902, enquanto que em 1903, o geneticista Walter Sutton realizou que a segregação de diferentes caracteres durante a formação de gametas (como postulado por Gregor Mendel em 1865) podia ser explicado pelo padrão de segregação de cromossomos homólogos durante a meiose (BOVERI, 1902; PORTIN, 2014; SUTTON, 1903). Ainda em 1902, Clarence McClung havia sugerido que o sexo era determinado pelo cromossomo, dando suporte à teoria cromossômica de herança (MCCLUNG, 1902). Já em 1944, ao estudarem o fenômeno da transformação de bactérias não patogênicas em patogênicas (fenômeno observado inicialmente por Frederick Griffith em 1928 (GRIFFITH, 1928), Oswald Avery, Collin MacLeod e Maclyn McCarty mostraram que a característica virulenta era determinada pelo DNA, e que essas características podiam ser estavelmente mantidas na população por meio da propagação para as células-filhas (AVERY; MACLEOD; MCCARTY, 1944; PORTIN, 2014).

Todas estas características até então atribuídas ao DNA (autorreplicação, especificidade do pareamento das bases, e informação) foram satisfeitas no modelo da dupla-hélice do DNA,

proposto por Francis Crick e James Watson, em 1953, o que lhes rendeu o prêmio Nobel em fisiologia ou medicina, em 1962. O modelo proposto por estes autores implica que o DNA é uma dupla fita antiparalela, as quais se conectam por meio de pontes de hidrogênio entre bases contidas em fitas opostas (adenina pareia com timina, e citosina pareia com guanina). As bases, por sua vez, são conectadas a uma desoxirribose, a qual se liga a um grupo fosfato. A ligação fosfodiéster entre grupos fosfatos adjacentes dispõe as bases em uma linha contínua, e essa organização é responsável por codificar a informação contida no DNA (PORTIN, 2014; WATSON; CRICK, 1953). Uma ilustração com o modelo de Watson e Crick pode ser observado na figura 1.

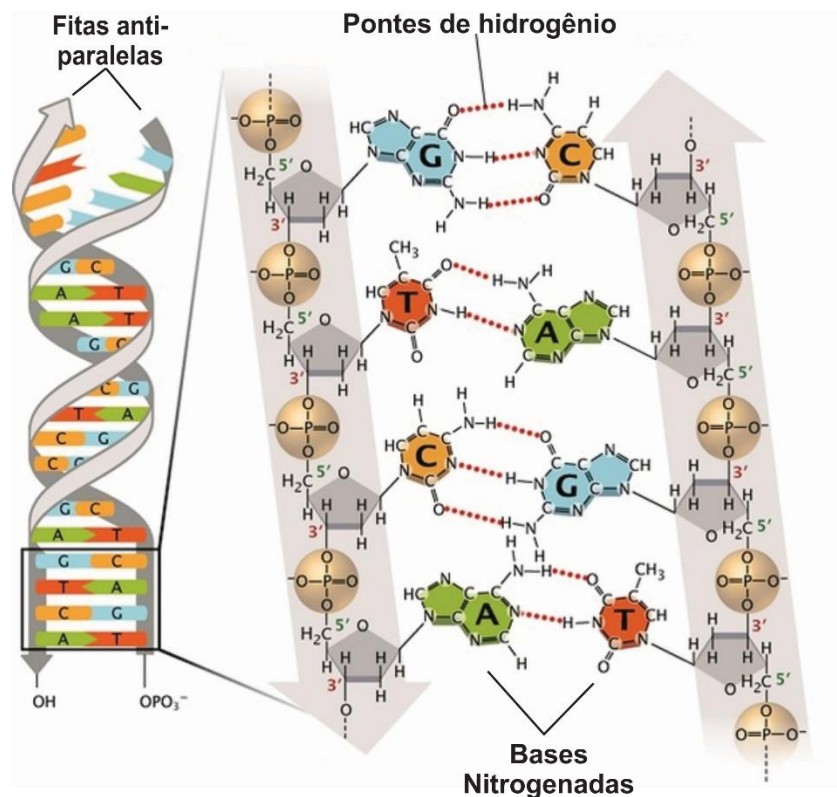
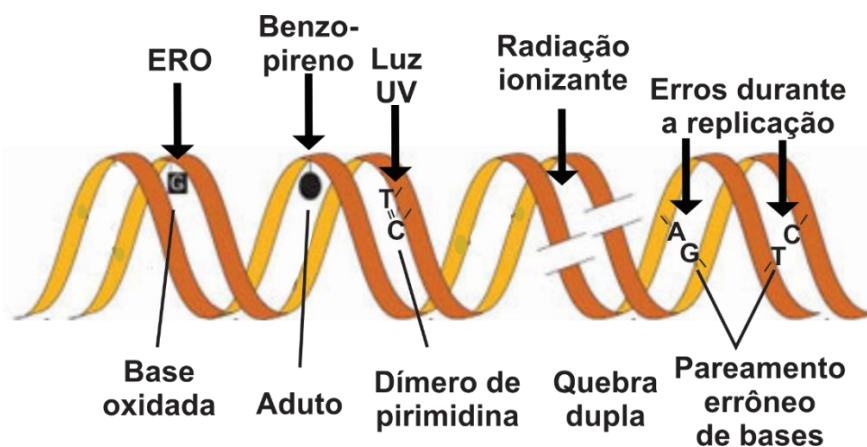


Figura 1 - Estrutura molecular do DNA. Modelo proposto por James Watson e Francis Crick, em 1953. Adaptado de (PRAY, 2008)

### 1.1.2 A vida sob constante ameaça: consequências da perda da integridade genômica

O pleno funcionamento celular, bem como a transmissão fiel da informação genética de uma geração à outra, dependem da manutenção da integridade genômica. Do contrário do que se imaginou na época em que o modelo de Watson e Crick foi postulada, o DNA é uma molécula

altamente instável, e isto se deve tanto à constante exposição a agentes exógenos e endógenos capazes de lesioná-lo, bem como aos erros inerentes ao processo de replicação do DNA, sendo que ambos comprometem a qualidade da informação armazenada nesta molécula (FRIEDBERG, 2003). Dentre alguns dos agentes capazes de induzir danos ao DNA, têm-se: radiação ionizante (capaz de provocar quebras na dupla fita do DNA); alfa-benzo pireno (presente na fumaça do cigarro, e que após ser metabolizado a benzo pireno diol epóxido, pode interagir covalentemente com a guanina e intercalar no DNA); espécies reativas de oxigênio (ERO, as quais podem promover oxidação de bases no DNA); e luz ultravioleta (UV), que promove a formação de dímeros de pirimidina, os quais acarretam em distorção da dupla fita com consequente bloqueio da progressão das polimerases replicativa e do RNA. A figura 2 apresenta um esquema ilustrativo das lesões ao DNA resultantes destes processos.



**Figura 2 - Mecanismos de indução de danos ao DNA e principais lesões formadas nestes processos. Adaptado de (HOEIJMAKERS, 2001)**

Para lidar com estas ameaças, células desenvolveram uma intrincada rede de respostas a danos ao DNA, que compreende desde a detecção e remoção destas lesões, até a ativação de parada do ciclo celular em pontos precisos (*checkpoints*) e mesmo morte celular. No caso dos dímeros de pirimidina ciclobutano (CPDs) e pirimidina pirimidona 6-4 foto produtos (6-4 PPs) induzidos por luz UV, células humanas dispõem de uma via conhecida como reparo por excisão de nucleotídeos, ou NER, a qual por meio da ação coordenada de mais de 30 proteínas, promove a excisão de um pequeno fragmento de fita simples do DNA no qual está contida a lesão, gerando uma lacuna que é posteriormente preenchida através da ação da polimerase do DNA. O NER é

subdividido em duas vias, as quais diferem, basicamente, no mecanismo pelo qual a lesão é detectada. Na subvia do reparo genômico global (*global genomic repair*, ou GGR), a lesão pode ser detectada em qualquer região do genoma, enquanto que na subvia do reparo acoplado à transcrição, (*transcription-coupled repair*, ou TCR), apenas lesões em genes transcricionalmente ativos são detectadas. No entanto, após a detecção da lesão, o processo de remoção da mesma é compartilhado por ambas as vias (COSTA et al., 2003).

A descoberta e caracterização desta via de reparo de DNA em humanos está completamente relacionada ao entendimento das consequências da falta deste. Em 1968, James Cleaver publicou o primeiro relato neste sentido, no qual mostrou que pacientes portadores da doença genética rara Xeroderma Pigmentosum (XP) apresentavam deficiência no reparo de lesões induzidas por luz UV (CLEAVER, 1968). Estes pacientes apresentam uma altíssima sensibilidade à luz solar, o que é evidenciado não somente pelo aparecimento de muitas manchas na pele exposta ao sol, mas também pelos elevados índices de câncer de pele (estima-se que pacientes XP apresentem um aumento de cerca de 10.000 vezes na incidência de câncer de pele não melanoma, e de 2.000 vezes de melanomas, antes dos 20 anos de idade) (HEBRA; KAPOSI, 1874; MENCK; MUNFORD, 2014). Assim, o trabalho de Cleaver foi pioneiro não somente em associar uma doença genética à deficiência de um mecanismo de reparo de DNA, mas também em mostrar que a inabilidade de manter a integridade genômica estava intimamente relacionada ao desenvolvimento de câncer. Nas décadas seguintes ao trabalho de Cleaver, uma série de estudos se sucedeu, permitindo identificar mais de 30 genes envolvido no NER (COSTA et al., 2003; MENCK; MUNFORD, 2014). Um esquema ilustrativo da via do NER encontra-se na figura 3.

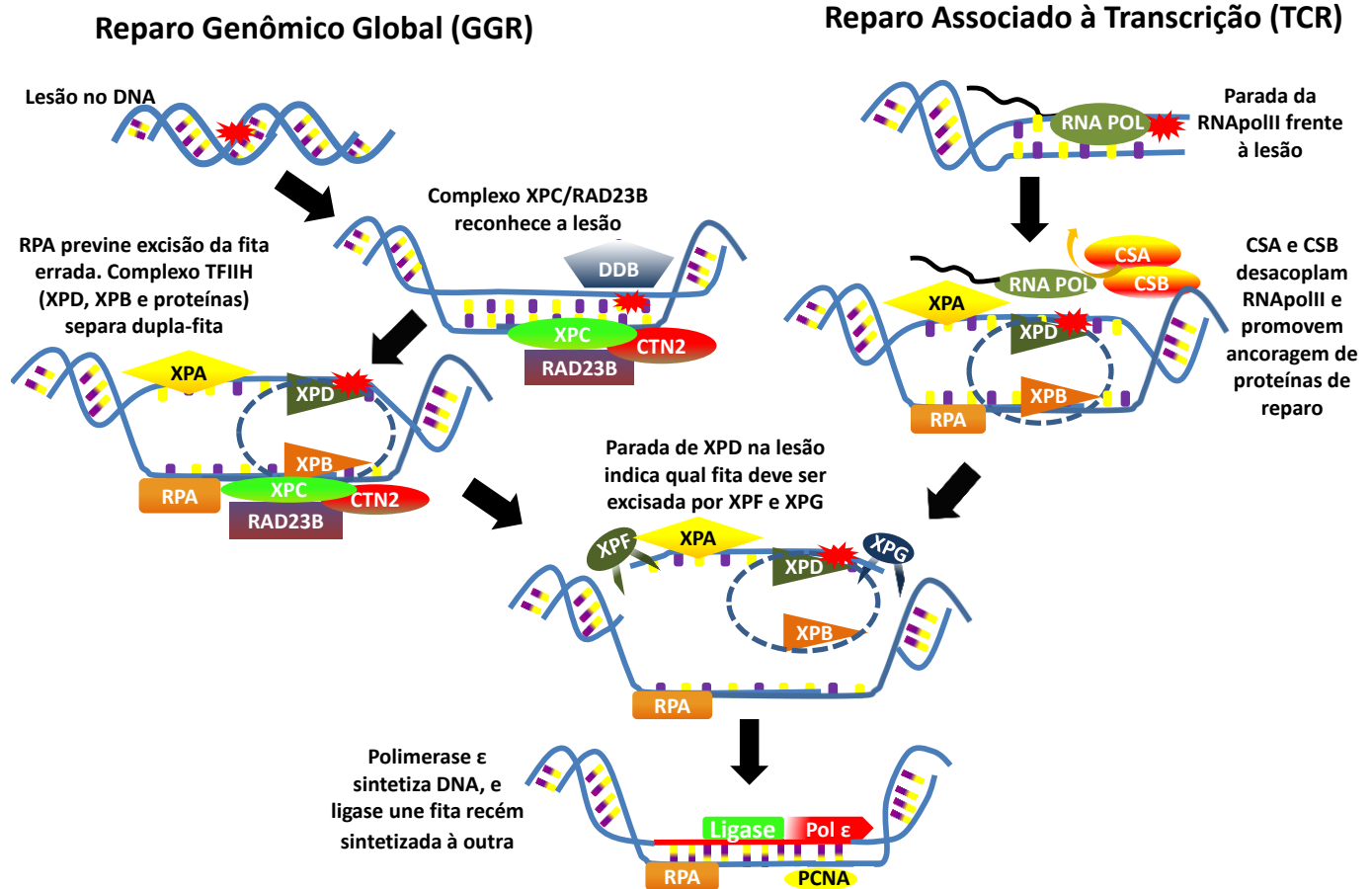


Figura 3 - Reparo por excisão de nucleotídeos (NER). Esquema simplificado evidenciando as sub-vias: reparo genômico global (GGR) e reparo acoplado à transcrição (TCR). Após a detecção da lesão, as proteínas XPA, XPF, XPG e RPA, bem como o complexo TFIIH (composto, entre outras, por XPB e XPD), são recrutadas para promover abertura da dupla fita, excisão (e remoção) de um fragmento de aproximadamente 30 nucleotídeos que contém a lesão, para que em seguida, a polimerase do DNA promova a síntese do fragmento excisado, e conseqüente correção da lesão.

É muito importante notar que mutações em diferentes genes desta via podem resultar em características clínicas muito diferentes. Por exemplo, mutações no gene *XPC* (essencial para a via do GGR) estão associadas a maior incidência de tumores de pele, mas nenhum sintoma neurodegenerativo. Já mutações nos genes *ERCC6* e *ERCC8* (também conhecidos como *CSB* e *CSA*, e que codificam as proteínas *CSB* e *CSA*, respectivamente, as quais participam da etapa inicial do TCR), são comumente associados não só à sensibilidade à luz UV, mas também a diversos problemas que incluem déficit de crescimento, forte processo de neurodegeneração, e sintomas



de envelhecimento precoce, como perda de audição, cataratas e cifose, os quais são característicos da síndrome de Cockayne (MENCK; MUNFORD, 2014). As causas desses fenótipos tão variados não são completamente conhecidas, mas evidências sugerem que NER é um mecanismo versátil que pode reparar diferentes tipos de lesões, como as induzidas por ERO (produtos do próprio metabolismo), bem como o fato de algumas proteínas desta via (como CSA e CSB) também participarem, direta ou indiretamente, em outras vias de reparo de DNA (DIANOV et al., 1999; KAMENISCH et al., 2010). De fato, um aumento no acúmulo de mutações resultantes de processos oxidativos foi reportado no genoma mitocondrial de células deficientes em CSA ou CSB (AAMANN et al., 2010; KAMENISCH et al., 2010). Coletivamente, esses resultados sugerem que o reparo do DNA está intimamente relacionado à manutenção da homeostasia de um organismo, através da regulação de processos como tumorigênese, neurodegeneração e envelhecimento.

### **1.1.3 Resposta a danos ao DNA: um balanço entre a vida e a morte**

A resposta à presença de danos ao DNA envolve não somente a ativação de mecanismos de reparo que promovem a sobrevivência celular, mas também pode resultar na ativação de programas de morte celular. Esta aparente contradição, na verdade, evidencia um mecanismo refinado que é regulado, principalmente, pela intensidade (ou quantidade) de lesões presentes no DNA. No centro desta regulação têm-se a proteína p53, também conhecida como o guardião do genoma, cujas funções exemplificam bem esse balanço entre vida ou morte. Utilizando o exemplo da luz UV, a presença de dímeros de pirimidina pode resultar na ativação das quinases ATM ou ATR, as quais detectam a presença de duplas ou simples quebras, respectivamente, e promovem uma cascata de reações que culmina na estabilização e ativação (via fosforilação) de p53. Ativado, este fator passa a acumular no núcleo e promover a transcrição de genes relacionados ao NER, como *XPC* e *DDB2* (os quais aumentam a cinética de reparo dos dímeros), bem como pode transcrever genes pró-apoptóticos, como *BAX* e *BAK*, os quais promovem abertura de poros na membrana externa mitocondrial, resultando em liberação de citocromo C, seguido de ativação de caspases efetoras (proteínas que irão promover clivagem do citoesqueleto e ativação de DNase), eventos estes característicos da apoptose (BATISTA et al., 2009a, 2009b).

A distinção de quais genes ativar é influenciado por diversos fatores. Além de diversas modificações pós-traducionais que p53 pode sofrer, sabe-se também que p53 liga-se com maior afinidade à região promotora de genes relacionados à sobrevivência (reparo de DNA, por exemplo), enquanto que a ligação a genes que promovam apoptose é mais variada, chegando a apresentar uma baixíssima afinidade para alguns destes promotores. Isto implica que para estes genes apoptóticos serem transcritos, a quantidade de proteína p53 ativada deve ser alta, efeito que ocorre na presença de muitos danos ao DNA (WEINBERG et al., 2005). Assim, têm-se um mecanismo no qual o destino das células é controlado com base na quantidade (bem como na natureza) das lesões. De um jeito ou de outro, a função de p53 é uma só: manter a integridade genômica, e conseqüente homeostase tecidual. Isto é promovido ou através do reparo de lesões no DNA, ou através da eliminação de células potencialmente tumorigênicas.

#### ***1.1.4 Invertendo o jogo: quando a indução de danos ao DNA promove homeostasia***

Durante o período negro da história da humanidade que compreende 1914-1918, a busca pelo desenvolvimento de agentes químicos venenosos resultou na síntese do gás mostarda (BROOKES, 1990). Cerca de trinta anos mais tarde, Elmore e colaboradores sugeriram que este composto podia promover ligações cruzadas entre moléculas e, em 1957, a primeira evidência de que este agente era capaz de promover alquilação da posição N-7 da guanina foi reportada por Lawley e Wallick (ELMORE et al., 1948; LAWLEY; WALLICK, 1957). Em 1965, utilizando *Escherichia coli* como modelo de estudo, Lawley e Brooks notaram que a toxicidade do gás mostarda foi atribuída à sua capacidade de promover ligações cruzadas entre fitas do DNA, o que impedia sua separação durante a replicação (LAWLEY; BROOKES, 1965). Estes eventos marcaram o início do uso de quimioterápicos (que tinham como alvo a molécula do DNA) no tratamento do câncer (BROOKES, 1990). A partir daí, diversos outros compostos que eram capazes de lesionar o DNA, e conseqüentemente induzir morte celular por meio deste mecanismo, passaram a ser empregados com finalidade terapêutica. Vale notar que a radioterapia para o tratamento de câncer teve seu início muitas décadas antes, em 1896, quando raios X foram usados pela primeira vez por Emil Grubbe para tratar uma paciente com câncer de mama (HODGES, 1964). Apesar de desconhecido na época, um dos principais mecanismos moleculares por trás desta estratégia

terapêutica (radioterapia) também envolve a indução de danos ao DNA (LOMAX; FOLKES; O'NEILL, 2013).

Atualmente, diversos tipos de tumores malignos são tratados por meio de uma abordagem multimodal, que pode incluir remoção cirúrgica do tumor, seguida de radioterapia combinada com quimioterapia. Este é o caso, por exemplo, para glioblastoma multiforme, um tumor do sistema nervoso central altamente agressivo, e com um prognóstico muito ruim. Neste sentido, vale enfatizar que o tratamento multimodal promove uma sobrevida do paciente de cerca de um ano após o diagnóstico desta enfermidade. Este fato evidencia a necessidade de um maior entendimento e também da busca por novas estratégias terapêuticas para o combate desta doença.

## **Capítulo 4 - Conclusões gerais**

Os dados apresentados nos capítulos 2 e 3 desta tese permitem concluir que:

- A resistência de células de glioma humano à cloroquina está estritamente relacionada à capacidade das células em manter o potencial de membrana mitocondrial frente a esta droga, o qual pode ser desfeito por meio da inibição de ATR. O efeito protetor desta proteína independe da ativação de CHK1, sugerindo que a via canônica de ATR não está envolvida no processo. Por fim, a combinação de cloroquina com o silenciamento de ATR induz potente sensibilização de células de glioma ao quimioterápico Temozolomida.

- A reprogramação celular permitiu obter neurônios de pacientes portadores da síndrome de *Cockayne*, e identificar uma menor densidade de *puncta* sináptica, bem como aparente menor sincronia na atividade destas células, evidenciando dois fenótipos que podem ser usados para avaliar a eficácia de drogas terapêuticas. Além disso, este novo modelo de estudos permite avaliar características específicas de células neuronais que recapitulam o genótipo do paciente do qual as células foram originadas, e cujas características clínicas são conhecidas. Assim, este modelo oferece uma alternativa ao uso de fibroblastos, bem como de modelos animais que não simulam as deficiências neurológicas dos pacientes portadores desta síndrome. Por fim, uma investigação do transcriptoma destes neurônios evidenciou desregulação em vias relacionadas ao funcionamento e comunicação neural, sugerindo que deficiências transcricionais podem contribuir para os fenótipos observados nas células.

## Referências\*

AAMANN, M. et al. Cockayne syndrome group B protein promotes mitochondrial DNA stability by supporting the DNA repair association with the mitochondrial membrane. **The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 24, n. 7, p. 2334–2346, 2010.

AGNIHOTRI, S. et al. Glioblastoma, a brief review of history, molecular genetics, animal models and novel therapeutic strategies. **Archivum immunologiae et therapiae experimentalis**, v. 61, n. 1, p. 25–41, fev. 2013.

ANDRADE, L. et al. Evidence for premature aging due to oxidative stress in iPSCs from Cockayne syndrome. **Human Molecular Genetics**, v. 21, n. 17, p. 3825–3834, 2012.

ANDRADE-LIMA, L. C. DE; ANDRADE, L. N.; MENCK, C. F. M. ATR suppresses apoptosis after UVB irradiation by controlling both translesion synthesis and alternative tolerance pathways. **J Cell Sci**, v. 128, p. 150–159, 2015a.

ANDRADE-LIMA, L. et al. DNA repair and recovery of RNA synthesis following exposure to ultraviolet light are delayed in long genes. **Nucleic Acids Research**, v. 43, n. 5, p. 2744–2756, 2015.

ANDRADE-LIMA, L.; ANDRADE, L.; MENCK, C. ATR suppresses apoptosis after UVB irradiation by controlling both translesion synthesis and alternative tolerance pathways. **Journal of cell science**, v. 128, n. 1, p. 150–9, 1 jan. 2015b.

APPELQVIST, H. et al. Lysosome-mediated apoptosis is associated with cathepsin D-specific processing of bid at Phe24, Trp48, and Phe183. **Annals of clinical and laboratory science**, v. 42, n. 3, p. 231–42, jan. 2012.

ARBER, A. et al. A study of patients with a primary malignant brain tumour and their carers: symptoms and access to services. **International Journal of Palliative Nursing**, v. 16, n. 1, p. 24–30, 2010.

ASENSI, K. et al. Reprogramming to a pluripotent state modifies mesenchymal stem cell resistance to oxidative stress. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 18, n. 5, p. 824–831, 2014.

\*De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMA TÉCNICA. **NBR 6023**: Informação e documentação. Rio de Janeiro, 2002.

AVERY, O.; MACLEOD, C.; MCCARTY, M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types Induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* type III. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 79, n. 6, p. 137–159, 1944.

BACHOO, R. et al. Epidermal growth factor receptor and Ink4a/Arf Convergent mechanisms governing terminal differentiation and transformation along the neural stem cell to astrocyte axis. **Cancer Cell**, v. 1, n. 3, p. 269–277, 2002.

BAILEY, P.; CUSHING, H. A Classification of the Tumours of the Glioma Group on a Histogenetic Basis With a Correlated Study of Prognosis. **British Journal of Surgery**, v. 14, n. 55, p. 554–555, 1926.

BATISTA, L. et al. p53 mutant human glioma cells are sensitive to UV-C-induced apoptosis due to impaired cyclobutane pyrimidine dimer removal. **Molecular cancer research**, v. 7, n. 2, p. 237–246, 2009a.

BATISTA, L. F. Z. et al. Differential sensitivity of malignant glioma cells to methylating and chloroethylating anticancer drugs: P53 determines the switch by regulating xpc, ddb2, and DNA double-strand breaks. **Cancer Research**, v. 67, p. 11886–11895, 2007.

BATISTA, L. F. Z. et al. **How DNA lesions are turned into powerful killing structures: Insights from UV-induced apoptosis** *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 2009b.

BATISTA, L. F. Z. et al. p53 mutant human glioma cells are sensitive to UV-C-induced apoptosis due to impaired cyclobutane pyrimidine dimer removal. **Molecular cancer research : MCR**, v. 7, p. 237–246, 2009c.

BERQUIST, B. et al. Human Cockayne syndrome B protein reciprocally communicates with mitochondrial proteins and promotes transcriptional elongation. **Nucleic Acids Research**, v. 40, n. 17, p. 8392–8405, 2012.

BERTOLA, D. et al. Cockayne syndrome type A: Novel mutations in eight typical patients. **Journal of Human Genetics**, v. 51, n. 8, p. 701–705, 2006.

BOVERI, T. Über mehrpolige Mitosen als Mittel zur Analyse des Zellkerns. **Verh. Phys.-Med. Ges. Würzb. N.F.**, v. 35, p. 6–90, 1902.

BOYA, P.; KROEMER, G. Lysosomal membrane permeabilization in cell death. **Oncogene**, v. 27, n. 50, p. 6434–6451, 2008.

BRADSHER, J. et al. CSB is a component of RNA pol I transcription. **Molecular Cell**, v. 10, n. 4, p. 819–829, 2002.

BRICEÑO, E.; CALDERON, A.; SOTELO, J. Institutional experience with chloroquine as an adjuvant to the therapy for glioblastoma multiforme. **Surgical neurology**, v. 67, n. 4, p. 388–91, abr. 2007.

BRICEÑO, E.; REYES, S.; SOTELO, J. Therapy of glioblastoma multiforme improved by the antimutagenic chloroquine. **Neurosurgical focus**, v. 14, n. 2, p. e3, 2003.

BROOKES, P. The early history of the biological alkylating agents, 1918-1968. **Mutation research**, v. 233, n. 1-2, p. 3–14, 1990.

BUTTINI, M. et al. Beta-amyloid immunotherapy prevents synaptic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. **The Journal of neuroscience**, v. 25, n. 40, p. 9096–9101, 2005.

CAPORALI, S. et al. DNA damage induced by temozolomide signals to both ATM and ATR: role of the mismatch repair system. **Molecular pharmacology**, v. 66, n. 3, p. 478–491, 2004.

CHEN, T. et al. Chloroquine induces the expression of inducible nitric oxide synthase in C6 glioma cells. **Pharmacological research**, v. 51, n. 4, p. 329–36, abr. 2005.

CHESTKOV, I. et al. Patient-specific induced pluripotent stem cells for SOD1-associated amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis studies. **Acta Naturae**, v. 6, n. 20, p. 54–60, 2014.

CIAFFARDINI, F. et al. The cockayne syndrome B protein is essential for neuronal differentiation and neuritogenesis. **Cell death & disease**, v. 5, n. 5, p. e1268, 2014.

CITTERIO, E. et al. ATP-dependent chromatin remodeling by the Cockayne syndrome B DNA repair-transcription-coupling factor. **Molecular and cellular biology**, v. 20, n. 20, p. 7643–7653, 2000.

CLEAVER, J. Defective Repair Replication of DNA in Xeroderma Pigmentosum. **Nature**, v. 218, p. 652–656, 1968.

CLÉMENT, V. et al. UV-induced apoptosis in XPG-deficient fibroblasts involves activation of CD95 and caspases but not p53. **DNA Repair**, v. 6, n. 5, p. 602–614, 2007.

CLÉMENT, V.; DUNAND-SAUTHIER, I.; CLARKSON, S. Suppression of UV-induced apoptosis by the human DNA repair protein XPG. **Cell death and differentiation**, v. 13, n. 3, p. 478–488, 2006.

COCKAYNE, E. Dwarfism with retinal atrophy and deafness. **Archives of disease in childhood**, v. 21, n. 105, p. 52–54, 1936.

COCKAYNE, E. Dwarfism with retinal atrophy and deafness. **Archives of disease in childhood**, v. 21, p. 52–54, 1946.



COLELLA, S. et al. Identical mutations in the CSB gene associated with either Cockayne syndrome or the DeSanctis-cacchione variant of xeroderma pigmentosum. **Human molecular genetics**, v. 9, n. 8, p. 1171–1175, 2000.

CONFORTI, L.; ADALBERT, R.; COLEMAN, M. Neuronal death: where does the end begin? **Trends in Neurosciences**, v. 30, n. 4, p. 159–166, 2007.

COOKE, M. et al. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. **FASEB journal**, v. 17, n. 10, p. 1195–1214, 2003.

CORTES, C. et al. Polyglutamine-expanded androgen receptor interferes with TFEB to elicit autophagy defects in SBMA. **Nature neuroscience**, v. 17, n. August, p. 5–8, 2014.

CORTEZ, D. Caffeine inhibits checkpoint responses without inhibiting the ataxia-telangiectasia-mutated (ATM) and ATM- and Rad3-related (ATR) protein kinases. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 39, p. 37139–37145, 2003.

COSTA, R. M. A et al. The eukaryotic nucleotide excision repair pathway. **Biochimie**, v. 85, n. 11, p. 1083–1099, 2003.

DAVIS, L. SPONGIOBLASTOMA MULTIFORME OF THE BRAIN. **Annals of Surgery**, v. 87, p. 8–14, 1928.

DE SANT'ANNA, G. et al. Síndrome de Cockayne: relato de caso. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**, v. 14, p. 57–62, 2012.

DEGTYAREV, M. et al. Akt inhibition promotes autophagy and sensitizes PTEN-null tumors to lysosomotropic agents. **Journal of Cell Biology**, v. 183, p. 101–116, 2008.

DESIDERI, E.; FILOMENI, G.; CIRIOLO, M. Glutathione participates in the modulation of starvation-induced autophagy in carcinoma cells. **Autophagy**, v. 8, n. 12, p. 1769–1781, 2012.

DIANOV, G. et al. Reduced RNA polymerase II transcription in extracts of Cockayne syndrome and xeroderma pigmentosum/Cockayne syndrome cells. **Nucleic acids**, v. 25, n. 9, p. 3636–3642, 1997.

DIANOV, G. et al. Repair of 8-oxoguanine in DNA is deficient in Cockayne syndrome group B cells. **Nucleic acids research**, v. 27, p. 1365–1368, 1999.

DINGLEY, S. Fluorescence-Activated Cell Sorting Analysis of Mitochondrial Content, Membrane Potential, and Matrix Oxidant Burden in Human Lymphoblastoid Cell Lines. **12/22/2011**, p. 231–239, 2012.

DINGLEY, S.; CHAPMAN, K.; FALK, M. Fluorescence-activated cell sorting analysis of mitochondrial content, membrane potential, and matrix oxidant burden in human lymphoblastoid cell lines. **Methods in Molecular Biology**, v. 837, p. 231–239, 2012.

ELMORE, D. et al. The reaction of nucleic acids with mustard gas. **Biochemistry Journal**, v. 42, p. 308–316, 1948.

ERUSLANOV, E.; KUSMARTSEV, S. Identification of ROS using oxidized DCFDA and flow-cytometry. **Methods in Molecular Biology**, v. 594, p. 57–72, 2010.

FOLLSTAD, B.; WANG, D.; STEPHANOPOULOS, G. Mitochondrial membrane potential differentiates cells resistant to apoptosis in hybridoma cultures. **European Journal of Biochemistry**, v. 267, n. 22, p. 6534–6540, 2000.

FOUKAS, L. et al. Direct effects of caffeine and theophylline on p110 delta and other phosphoinositide 3-kinases. Differential effects on lipid kinase and protein kinase activities. **The Journal of biological chemistry**, v. 277, n. 40, p. 37124–37130, 2002.

FREDERICKSEN, B. et al. Inhibition of Endosomal / Lysosomal Degradation Increases the Infectivity of Human Immunodeficiency Virus. **Journal of Virology**, v. 76, n. 22, p. 11440–11446, 2002.

FRIEDBERG, E. DNA damage and repair. **Nature**, v. 421, n. January, p. 436–440, 2003.

FRIEDMANN-MORVINSKI, D. et al. Dedifferentiation of Neurons and Astrocytes by Oncogenes Can Induce Gliomas in Mice. **Science**, v. 338, n. 6110, p. 1080–1084, 2012.

FURDA, A. M. et al. Analysis of DNA damage and repair in nuclear and mitochondrial DNA of animal cells using quantitative PCR. **Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)**, v. 920, p. 111–132, 2012.

FURNARI, F. et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. **Genes & development**, v. 21, n. 21, p. 2683–710, 1 nov. 2007.

GENG, Y. et al. Chloroquine-induced autophagic vacuole accumulation and cell death in glioma cells is p53 independent. **Neuro-oncology**, v. 12, n. 5, p. 473–81, maio 2010.

GILMAN, C. et al. p53 is present in synapses where it mediates mitochondrial dysfunction and synaptic degeneration in response to DNA damage, and oxidative and excitotoxic insults. **Neuromolecular medicine**, v. 3, n. 3, p. 159–172, 2003.

GOGVADZE, V.; ORRENIUS, S.; ZHIVOTOVSKY, B. Multiple pathways of cytochrome c release from mitochondria in apoptosis. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1757, n. 5-6, p. 639–647, 2006.

GOLDEN, E. et al. Chloroquine enhances temozolomide cytotoxicity in malignant gliomas by blocking autophagy. *v. 37, n. 6, p. 1–11, 2014.*

GREENHAW, G. et al. Xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome: overlapping clinical and biochemical phenotypes. **American journal of human genetics**, *v. 50, n. 4, p. 677–689, 1992.*

GRIFFITH, F. The significance of Pneumococcal types. **The Journal of Hygiene**, *v. 27, n. 2, p. 113–159, 1928.*

GROISMAN, R. et al. CSA-dependent degradation of CSB by the ubiquitin-proteasome pathway establishes a link between complementation factors of the Cockayne syndrome. **Genes and Development**, *v. 20, n. 11, p. 1429–1434, 2006.*

GUARDIOLA, A. et al. Síndrome de cockayne: Relato de caso. **Archivos de Neuro-Psiquiatria**, *v. 57, n. 1, p. 106–110, 1999.*

GURDON, J. The Developmental Capacity of Nuclei taken from Intestinal Epithelium Cells of Feeding Tadpoles. **Journal of Embryology and Experimental Morphology**, *v. 10, p. 622–640, 1962.*

HANAWALT, P.; SPIVAK, G. Transcription-coupled DNA repair: two decades of progress and surprises. **Nature reviews. Molecular cell biology**, *v. 9, n. 12, p. 958–970, 2008.*

HEBRA, F.; KAPOSÍ, M. **On diseases of the skin including exanthemata, volume III.** [s.l.: s.n.].

HEERDT, B.; HOUSTON, M.; AUGENLICHT, L. The intrinsic mitochondrial membrane potential of colonic carcinoma cells is linked to the probability of tumor progression. **Cancer Research**, *v. 65, n. 21, p. 9861–9867, 2005.*

HEGI, M. et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. **The New England journal of medicine**, *v. 352, n. 10, p. 997–1003, 2005.*

HODGES, P. Dr. Emil H. Grubbe, pioneer Chicago radiologist. **Postgraduate Medical Journal**, *v. 35, p. 85–87, 1964.*

HOEIJMAKERS, J. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. **Nature**, *v. 411, n. 6835, p. 366–374, 2001.*

HORIBATA, K. et al. Complete absence of Cockayne syndrome group B gene product gives rise to UV-sensitive syndrome but not Cockayne syndrome. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, *v. 101, n. 43, p. 15410–15415, 2004.*

IACOB, G.; DINCA, E. Current data and strategy in glioblastoma multiforme. **Journal of medicine and life**, *v. 2, n. 4, p. 386–393, 2009.*

INCA. **Estimativa/2014 - Incidência de Câncer no Brasil**. [s.l: s.n.].

ISHII, N. et al. Frequent Co-Alterations of TP53, p16/CDKN2A, p14ARF, PTEN Tumor Suppressor Genes in Human Glioma Cell Lines. **Brain Pathology**, v. 9, n. 3, p. 469–479, 1999.

ITO, M. et al. GSTT1 is upregulated by oxidative stress through p38-mk2 signaling pathway in human granulosa cells: Possible association with mitochondrial activity. **Aging**, v. 3, n. 12, p. 1213–1223, 2011.

JAARSMA, D. et al. Cockayne syndrome pathogenesis: Lessons from mouse models. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 134, n. 5-6, p. 180–195, 2013.

JIANG, F. et al. Absence of cardiolipin in the crd1 null mutant results in decreased mitochondrial membrane potential and reduced mitochondrial function. **Journal of Biological Chemistry**, v. 275, n. 29, p. 22387–22394, 2000.

JIN, S.; RICHARD, J. PINK1- and Parkin- mediated mitophagy at a glance. **Journal of cell science**, v. 15, n. 125, p. 795–799, 2010.

KAMENISCH, Y. et al. Proteins of nucleotide and base excision repair pathways interact in mitochondria to protect from loss of subcutaneous fat, a hallmark of aging. **The Journal of experimental medicine**, v. 207, n. 2, p. 379–390, 2010.

KARAM, S. et al. Cockayne syndrome: Report of a Brazilian family with confirmation of impaired RNA synthesis after UV-irradiation. **Genetics and Molecular Biology**, v. 23, n. 2, p. 273–275, 2000.

KATAYAMA, M. et al. DNA damaging agent-induced autophagy produces a cytoprotective adenosine triphosphate surge in malignant glioma cells. **Cell death and differentiation**, v. 14, n. 3, p. 548–58, mar. 2007.

KELLY, K.; MIRKWOOD, J.; KAPP, D. Glioblastoma and treatment multiforme : pathology , natural history and treatment. **Cancer Treatment Reviews**, v. 11, n. 1, p. 1–26, 1984.

KIM, E. et al. Chloroquine activates the p53 pathway and induces apoptosis in human glioma cells. **Neuro-Oncology**, v. 12, n. 4, p. 389–400, 2010.

KLEIJER, W. J. et al. Incidence of DNA repair deficiency disorders in western Europe: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. **DNA Repair**, v. 7, n. 5, p. 744–750, 2008.

KOCH, S. et al. Cockayne syndrome protein A is a transcription factor of RNA polymerase I and stimulates ribosomal biogenesis and growth. **Cell Cycle**, v. 13, n. 13, p. 2029–2037, 2014.

KONDO, T. et al. Modeling Alzheimer's disease with iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular A $\beta$  and differential drug responsiveness. **Cell Stem Cell**, v. 12, n. 4, p. 487–496, 2013.

KOSSEL, A.; NEUMANN, A. Über das thymin, ein spaltungsprodukt der nukleinsäure. **Ber. Deutsch. Chem. Ges.**, v. 26, n. 3, p. 2753–2756, 1893.

KUBOTA, M. et al. Nationwide survey of Cockayne syndrome in Japan: its incidence, clinical course and prognosis. **Pediatrics International**, p. Epub ahead of print, 2015.

LAPOSA, R.; HUANG, E.; CLEAVER, J. Increased apoptosis, p53 up-regulation, and cerebellar neuronal degeneration in repair-deficient Cockayne syndrome mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104, n. 4, p. 1389–1394, 2007.

LARJAVAARA, S. et al. Incidence of gliomas by anatomic location. **Neuro-oncology**, v. 9, n. 3, p. 319–325, 2007.

LASSMAN, A.; HOLLAND, E. Glioblastoma Multiforme — Past , Present , and Future. **US oncology review**, v. 1, n. 1, p. 109–111, 2006.

LATINI, P. et al. CSA and CSB proteins interact with p53 and regulate its Mdm2-dependent ubiquitination. **Cell Cycle**, v. 10, n. 21, p. 3719–3730, 2011.

LAUGEL, V. Cockayne syndrome: The expanding clinical and mutational spectrum. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 134, n. 5-6, p. 161–170, 2013.

LAWLEY, P.; BROOKES, P. Molecular mechanism of the cytotoxic action of difunctional alkylating agents and of resistance to this action. **Nature**, v. 206, p. 480–483, 1965.

LAWLEY, P.; WALLICK, C. The action of alkylating agents on DNA and gnyanylic acid. **Chemistry and Industry**, v. 633, 1957.

LEHMANN, A. et al. Cockayne's syndrome: correlation of clinical features with cellular sensitivity of RNA synthesis to UV irradiation. **Journal of Medical Genetics**, v. 30, n. 8, p. 679–682, 1993.

LEINER, J.; KRAUS, W. The manner of invasion and destruction of brain tissue by spongioblastoma. **The Journal of Neurology and Psychopathology**, v. 7, n. 27, p. 227–232, 1927.

LEVINSON, E. et al. Cockayne Syndrome. **Journal of Computer Assisted Tomography**, v. 6, n. 6, p. 1172–1174, 1982.

LINDBERG, N. et al. Oligodendrocyte progenitor cells can act as cell of origin for experimental glioma. **Oncogene**, v. 28, n. 23, p. 2266–2275, 2009.

LINDENBAUM, Y. et al. Xeroderma pigmentosum/Cockayne syndrome complex: First neuropathological study and review of eight other cases. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 5, n. 6, p. 225–242, 2001.

LIU, J. et al. Signaling defects in iPSC-derived fragile X premutation neurons. **Human Molecular Genetics**, v. 21, n. 17, p. 3795–3805, 2012.

LIVAK, K.; SCHMITTGEN, T. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. **Methods (San Diego, Calif.)**, v. 25, n. 4, p. 402–408, 2001.

LOMAX, M.; FOLKES, L.; O'NEILL, P. Biological consequences of radiation-induced DNA damage: Relevance to radiotherapy. **Clinical Oncology**, v. 25, n. 10, p. 578–585, 2013.

LOUIS, D. et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. **Acta Neuropathologica**, v. 114, n. 2, p. 97–109, 2007a.

LOUIS, D. N. et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. **Acta neuropathologica**, v. 114, n. 2, p. 97–109, ago. 2007b.

LUSHCHAK, V. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. **Journal of Amino Acids**, v. 2012, p. 736837, 2012.

MALLERY, D. et al. Molecular analysis of mutations in the CSB (ERCC6) gene in patients with Cockayne syndrome. **American journal of human genetics**, v. 62, n. 1, p. 77–85, 1998.

MARCHETTO, M. et al. A model for neural development and treatment of Rett syndrome using human induced pluripotent stem cells. **Cell**, v. 143, n. 4, p. 527–39, 2010.

MARCHETTO, M.; WINNER, B.; GAGE, F. Pluripotent stem cells in neurodegenerative and neurodevelopmental diseases. **Human Molecular Genetics**, v. 19, n. R1, p. 71–76, 2010.

MAYNE, L.; LEHMANN, A. Failure of RNA Synthesis to Recover after UV Irradiation : An Early Defect in Cells from Individuals with Cockayne ' s Syndrome and Xeroderma Pigmentosum Failure of RNA Synthesis to Recover after UV Irradiation : An Early Defect in Cells from Individuals. **Cancer Research**, v. 42, n. 4, p. 1473–1478, 1982.

MCCLUNG, C. The accessory chromosome—Sex determinant? **Biological Buletin**, v. 3, p. 43–44, 1902.

MENCK, C.; MUNFORD, V. DNA repair diseases: What do they tell us about cancer and aging? **Genetics and Molecular Biology**, v. 37, n. 1, p. 220–233, 2014.

MESHNICK, S.; DOBSON, M. The history of anti-malarial drugs. In: **Antimalarial Chemotherapy Infectious Disease**. [s.l: s.n.]. p. 15–25.

MICHIHARA, A. et al. Disruptive effect of chloroquine on lysosomes in cultured rat hepatocytes. **Biological & pharmaceutical bulletin**, v. 28, n. 6, p. 947–951, 2005.

MIESCHER, F. Über die chemische zusammensetzung der eierzellen. **Hoppe-Seyler's Med.-chem. Unters**, v. 4, p. 441–460, 1871.

MIESCHER, F. Das protamin, eine neue organische basis aus den samenfäden des rheinlachs. **Ber. Deutsch. Chem. Ges**, v. 7, p. 376–379, 1874a.

MIESCHER, F. No Title Die spermatozoen einiger wilbertiere. Ein Beitrag zur histochemie. **Verh. Naturf. Ges. Basel**, v. 6, n. 138-208, 1874b.

MIYAHARA, H. et al. Overexpression of p53 but not Rb in the cytoplasm of neurons and small vessels in an autopsy of a patient with Cockayne syndrome. **Neuropathology**, n. Epub ahead of print, 2014.

MIZUSHIMA, N. Autophagy : process and function. **Genes & development**, v. 21, n. 22, p. 2861–2873, 2007.

NANCE, M.; BERRY, S. **Cockayne syndrome: review of 140 cases.** **American journal of medical genetics**, 1992.

NARDO, T. et al. A UV-sensitive syndrome patient with a specific CSA mutation reveals separable roles for CSA in response to UV and oxidative DNA damage. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, n. 15, p. 6209–6214, 2009.

NATALE, V. A comprehensive description of the severity groups in Cockayne syndrome. **American Journal of Medical Genetics, Part A**, v. 155, n. 5, p. 1081–1095, 2011.

OHGAKI, H.; KLEIHUES, P. The definition of primary and secondary glioblastoma. **Clinical cancer research**, v. 19, n. 4, p. 764–72, 15 fev. 2013.

OLIVA, C. R. et al. Acquisition of temozolomide chemoresistance in gliomas leads to remodeling of mitochondrial electron transport chain. **Journal of Biological Chemistry**, v. 285, p. 39759–39767, 2010.

OSTROM, Q. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2006–2010. **Neuro-Oncology**, v. 15, n. 2, p. 1–56, 2013.

PARK, B. et al. Chloroquine-induced nitric oxide increase and cell death is dependent on cellular GSH depletion in A172 human glioblastoma cells. **Toxicology Letters**, v. 178, n. 1, p. 52–60, 2008.

PARK, S. et al. Cockayne syndrome: A case with hyperinsulinemia and growth hormone deficiency. **Journal of Korean Medical Science**, v. 9, n. 1, p. 74–77, 1994.

PARKER, N. et al. Molecular Heterogeneity in Glioblastoma: Potential Clinical Implications. **Frontiers in Oncology**, v. 5, n. 55, p. 1–9, 2015.

PASCUCCI, B. et al. An altered redox balance mediates the hypersensitivity of Cockayne syndrome primary fibroblasts to oxidative stress. **Aging Cell**, v. 11, n. 3, p. 520–529, 2012.

PATZEWITZ, E.-M. et al. Glutathione transport: a new role for PfCRT in chloroquine resistance. **Antioxidants & redox signaling**, v. 19, p. 683–95, 2013.

PEPAJ, M. et al. Tmem27 is upregulated by vitamin D in INS-1 cells and its serum concentrations are low in patients with autoimmune diabetes. **Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation**, v. 74, n. 4, p. 358–365, 2014.

PORTIN, P. The birth and development of the DNA theory of inheritance: Sixty years since the discovery of the structure of DNA. **Journal of Genetics**, v. 93, n. 1, p. 293–302, 2014.

PRAY, L. Discovery of DNA structure and function: Watson and Crick. **Nature Education**, v. 1, n. 1, p. 100, 2008.

QUINET, A. et al. Gap-filling and bypass at the replication fork are both active mechanisms for tolerance of low-dose ultraviolet-induced DNA damage in the human genome. **DNA Repair**, v. 14, p. 27–38, 2014.

RAJ, D. et al. Disruption of a Plasmodium falciparum multidrug resistance-associated protein (PfMRP) alters its fitness and transport of antimalarial drugs and glutathione. **Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 12, p. 7687–7696, 2009.

RAJAGOPAL, A.; SIMON, S. Subcellular localization and activity of multidrug resistance proteins. **Molecular biology of the cell**, v. 14, n. 8, p. 3389–3399, 2003.

RAJASEKARAN, M.; HELLSTROM, W.; SIKKA, S. Nitric oxide induces oxidative stress and mediates cytotoxicity to human cavernosal cells in culture. **Journal of andrology**, v. 22, n. 1, p. 34–39, 2001.

RAPIN, I. et al. Cockayne Syndrome in Adults: Review With Clinical and Pathologic Study of a New Case. **Changes**, v. 21, n. 11, p. 991–1006, 2006.

RAVIKUMAR, B. et al. Rapamycin pre-treatment protects against apoptosis. **Human Molecular Genetics**, v. 15, n. 7, p. 1209–1216, 2006.

ROOS, W. P. et al. Apoptosis in malignant glioma cells triggered by the temozolomide-induced DNA lesion O6-methylguanine. **Oncogene**, v. 26, p. 186–197, 2007.



SAIJO, M. The role of Cockayne syndrome group A (CSA) protein in transcription-coupled nucleotide excision repair. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 134, n. 5-6, p. 196–201, 2013.

SCHEIBYE-KNUDSEN, M. et al. **Cockayne syndrome group B protein prevents the accumulation of damaged mitochondria by promoting mitochondrial autophagy** *Journal of Experimental Medicine*, 2012.

SCHEIBYE-KNUDSEN, M. et al. A high-fat diet and NAD(+) activate Sirt1 to rescue premature aging in cockayne syndrome. **Cell metabolism**, v. 20, n. 5, p. 840–855, 2014.

SCHERER, H. a Critical Review: the Pathology of Cerebral Gliomas. **Journal of neurology and psychiatry**, v. 3, n. 2, p. 147–177, 1940a.

SCHERER, H. Cerebral astrocytomas and their derivatives. **The American Journal of Cancer**, v. 40, n. 2, p. 159–198, 1940b.

SCHERZ-SHOUVAL, R.; SHVETS, E.; ELAZAR, Z. Oxidation as a post-translational modification that regulates autophagy. **Autophagy**, v. 3, n. 4, p. 371–373, 2007.

SCHMICKEL, R. et al. Cockayne Syndrome: A Cellular Sensitivity to Ultraviolet Light. **Pediatrics**, v. 60, n. 2, p. 135–139, 1977.

SELBY, C.; SANCAR, A. Cockayne syndrome group B protein enhances elongation by RNA polymerase II. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 94, n. 21, p. 11205–11209, 1997.

SHERIDAN, C. et al. Bax- or Bak-Induced Mitochondrial Fission Can Be Uncoupled from Cytochrome c Release. **Molecular Cell**, v. 31, n. 4, p. 570–585, 2008.

SOHUR, U. et al. Adult neurogenesis and cellular brain repair with neural progenitors, precursors and stem cells. **Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences**, v. 361, n. 1473, p. 1477–1497, 2006.

SOLOMON, V.; LEE, H. Chloroquine and its analogs: A new promise of an old drug for effective and safe cancer therapies. **European Journal of Pharmacology**, v. 625, n. 1-3, p. 220–233, 2009.

SOLTYS, D. et al. Novel XPG (ERCC5) Mutations Affect DNA Repair and Cell Survival after Ultraviolet but not Oxidative Stress. **Human Mutation**, v. 34, n. 3, p. 481–489, 2013.

SOTELO, J.; BRICEÑO, E.; LÓPEZ-GONZÁLEZ, M. A. Adding chloroquine to conventional treatment for glioblastoma multiforme: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 144, p. 337–343, 2006.

- SPIVAK, G.; GANESAN, A. The complex choreography of transcription-coupled repair. **DNA Repair**, v. 19, n. Epub ahead of print, p. 64–70, 2014.
- STUPP, R. et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. **The New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 10, p. 987–96, 2005.
- SUTTON, W. The chromosomes in heredity. **The Biological bulletin**, v. 4, p. 231–251, 1903.
- TAKAHASHI, K.; YAMANAKA, S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. **Cell**, v. 126, n. 4, p. 663–676, 2006.
- TANABE, K.; TAKAHASHI, K.; YAMANAKA, S. Induction of pluripotency by defined factors. **Cell**, v. 90, n. 3, p. 83–96, 2014.
- TIAN, C. et al. Characterization of induced neural progenitors from skin fibroblasts by a novel combination of defined factors. **Scientific reports**, v. 3, n. 1345, p. 1–7, 2013.
- TOLER, S.; NOE, D.; SHARMA, A. Selective enhancement of cellular oxidative stress by chloroquine: implications for the treatment of glioblastoma multiforme. **Neurosurgical focus**, v. 21, n. 6, p. E10, 2006.
- TUO, J. et al. Primary fibroblasts of Cockayne syndrome patients are defective in cellular repair of 8-hydroxyguanine and 8-hydroxyadenine resulting from oxidative stress. **The FASEB journal**, v. 17, n. 6, p. 668–674, 2003.
- VESSONI, A. et al. Autophagy and genomic integrity. **Cell death and differentiation**, v. 20, n. 11, p. 1444–54, 2013.
- VESSONI, A.; MUOTRI, A.; OKAMOTO, O. Autophagy in Stem Cell Maintenance and Differentiation. **Stem Cells and Development**, v. 21, n. 4, p. 513–520, 2012.
- VILLA-DIAZ, L. et al. Analysis of the factors that limit the ability of feeder cells to maintain the undifferentiated state of human embryonic stem cells. **Stem cells and development**, v. 18, n. 4, p. 641–651, 2009.
- WANG, Y. et al. Dysregulation of gene expression as a cause of Cockayne syndrome neurological disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 40, p. 14454–14459, 2014.
- WATSON, J.; CRICK, F. **Molecular structure of nucleic acids.** *Nature*, 1953.
- WEI, T. et al. Nitric oxide induces oxidative stress and apoptosis in neuronal cells. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1498, n. 1, p. 72–79, 2000.

WEIDENHEIM, K.; DICKSON, D.; RAPIN, I. Neuropathology of Cockayne syndrome: Evidence for impaired development, premature aging, and neurodegeneration. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 130, n. 9, p. 619–636, 2009.

WEINBERG, R. et al. Comparative binding of p53 to its promoter and DNA recognition elements. **Journal of Molecular Biology**, v. 348, n. 3, p. 589–596, 2005.

WUNDERLICH, J.; ROHRBACH, P.; DALTON, J. The malaria digestive vacuole. **Frontiers in bioscience (Scholar edition)**, v. 4, p. 1424–48, jan. 2012.

YAMADA, Y.; KAWAMURA, E.; HARASHIMA, H. Mitochondrial-targeted DNA delivery using a DF-MITO-Porter, an innovative nano carrier with cytoplasmic and mitochondrial fusogenic envelopes. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 14, n. 8, 2012.

YOON, Y. H. et al. Induction of lysosomal dilatation, arrested autophagy, and cell death by chloroquine in cultured ARPE-19 cells. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, v. 51, p. 6030–6037, 2010.

ZAMAN, G. et al. Role of glutathione in the export of compounds from cells by the multidrug-resistance-associated protein. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 92, n. 17, p. 7690–7694, 1995.

ZHANG, F.; LAU, S.; MONKS, T. The cytoprotective effect of N-acetyl-L-cysteine against ROS-induced cytotoxicity is independent of its ability to enhance glutathione synthesis. **Toxicological Sciences**, v. 120, n. 1, p. 87–97, 2011.

ZHANG, J.; STEVENS, M.; BRADSHAW, T. Temozolomide: Mechanisms of Action, Repair and Resistance. **Current Molecular Pharmacology**, v. 5, n. 1, p. 102–114, 2011.

ZHENGKE, L. **New Insights into the Roles of Human DNA Damage Checkpoint Protein ATR in the Regulation of Nucleotide Excision Repair and DNA Damage-Induced Cell Death**. [s.l: s.n.].

ZHOU, T. et al. Generation of human induced pluripotent stem cells from urine samples. **Nature protocols**, v. 7, n. 12, p. 2080–9, 2012.