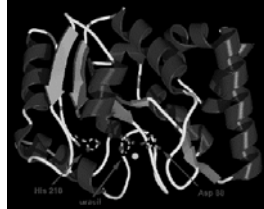


# DNA Reparación

Uracil-DNA Glicosilasa



El DNA está continuamente siendo dañado (radicales libres de oxígeno, luz ultravioleta, agentes químicos tóxicos).

Afortunadamente, nuestras células tienen varios mecanismos de reparación de estos daños

## Alteraciones en el DNA

Deaminación y depuración espontáneas: perdemos 10.000 purinas y varios cientos de pirimidinas por día.

Luz ultravioleta formación de dímeros de timina

Errores de Replicación e incorporación de uracilo en lugar de timina

Oxidación de bases

Alquilación de bases: metilación

## Daños en el DNA por radiaciones ionizantes

Roturas de un sola cadena - actúan las DNAs ligasas recuperando la integridad de la cadena. No muy importantes

Roturas de las dos cadenas del DNA (DSB) - Muchas veces es letal, puede repararse exclusivamente por recombinación homóloga

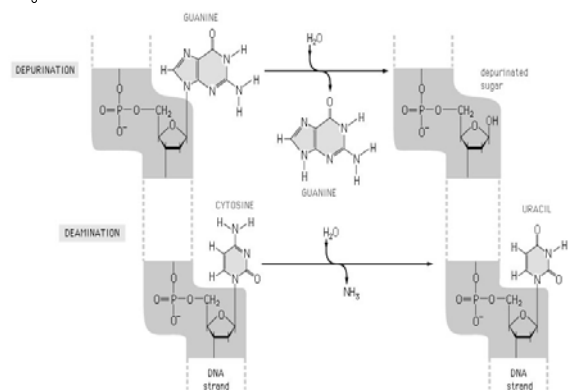
Alteraciones de bases - Este tipo de daño oxidativo suele ser muy extenso y conduce a la muerte celular

## Depuración y Deaminación

Pérdida de A y G

Pérdida de grupos  $\text{NH}_2$  de C (C pasa a U)

Crea sitiosapurínicos /apirimidínicos  
Reparación Sistema BER

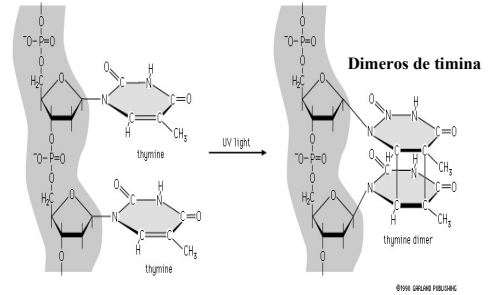


## Sistemas de reparación del DNA

- **Bases dañadas** DNA glicosilasa: Rompe el enlace glicosídico y libera la base dañada. Dejando un sitio sin base
- **SISTEMA BER:** AP endonucleasa. Rompe el enlace fosfodiéster del sitioapurínico o apirimidínico resultante de la acción de la glicosilasa

Sistema de replicación

## Daño en DNA por luz UV



## Sistemas de reparación del DNA (NER)

- **Dimeros de Timina y otros daños en el DNA**

<i>E. coli</i>	<i>humano</i>
Scan de DNA	
UvrA	XPA XPF/ERCC1
- **SISTEMA NER: (Nucleotide Excision Repair)**

Excinucleasa	
UvrB y UvrC	XPF/XPG
UvrD	RFC
Sistema de replicación	

## Sistemas de reparación del DNA

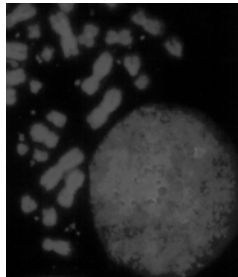
- **Errores de replicación**

Scanning (metilacion bases)	
MutS	E. coli
hMSH2-MSH6	Humano
hMSH2-MSH3	Humano
- **SISTEMA MMR: (MisMatch Repair)**

Sistema endonucleasa	
MutL	
MutH (endonucleasa)	E. coli
MLH1-PMS2	
MED1 (endonucleasa)	Humano

## Reparación DNA y Cáncer

Defectos genéticos en la maquinaria de reparación del DNA están asociados con aumento de susceptibilidad genética o familiar al cancer

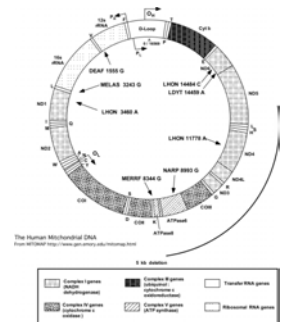


Anomalías cromosómicas de células tumorales glioma

## EL DNA mitocondrial también se daña

DNA mitocondrial es mas susceptible que el DNA nuclear al daño (radicales libres de oxígeno). Además el daño en el DNA aumenta exponencialmente con la edad.

Algunas enfermedades que tienen mayor incidencia en mayores, incluyendo la diabetes del adulto, tienen un componente de daño en el DNA mitocondrial



## MMR y Cáncer

Fallo en la reparación post-replicativa del DNA predispone al cancer de colon  
**cáncer de colon hereditario no poliposo (HNPCC), Síndrome Lynch II**

## Trastornos asociados a déficits en los sistemas de reparación (SISTEMA NER, nucleotide excision repair)

**Xeroderma pigmentosum (XP)**  
 Fotosensibilidad en la piel; Cáncer de piel  
 Mutaciones en todos factores XP del sistema NER

**Síndrome de Cockayne (CS)** Enanismo Senilidad precoz  
 Sordera, Hipersensibilidad a la luz ultravioleta  
 Mutaciones en CSA y CSB y XPG del sistema NER.

**Tricotiodistrofia (TTD)** Retraso físico y mental.  
 Deficiencia de azufre. Pelo y uñas quebradizas.  
 Tumores de piel  
 Mutaciones en XPD del sistema NER.

## Xeroderma Pigmentosum (XP)



Sintomas entre otros:  
 --- Extrema sensibilidad A la luz solar  
 --- Cáncer de piel temprano

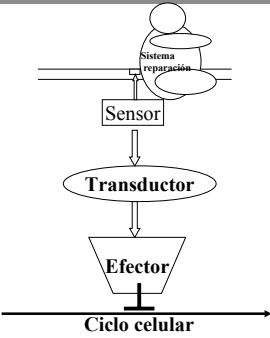
## Trastornos asociados a déficits en helicasas y ligasas

**Síndrome de Bloom (raro, judíos Ashkenazi)**  
 Enanismo. Eritemas telangectasicos, foto-sensibilidad cutánea; Predisposición a múltiples neoplasias:carcinomas, leucemias y linfomas  
 Múltiples alteraciones cromosómicas.  
 Deficit en DNA ligasa I y en DNA helicasa Q BLM

**Síndrome de Werner (raro, japoneses)** Envejecimiento temprano (ateroesclerosis, diabetes tipo II, osteoporosis cataratas), predisposición a muchos tipos de tumores menos carcinomas. Múltiples alteraciones cromosómicas  
 Deficit en DNA helicasa Q WRN

## Reparación del DNA transducción de la señal de daño

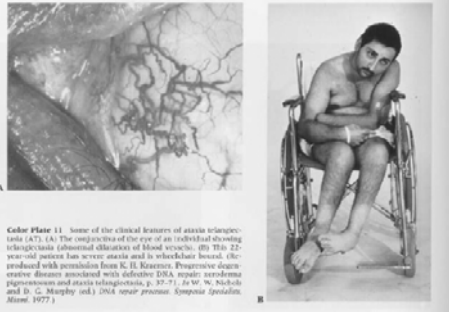
- La reparación del DNA requiere:
- Sensor: detecta el daño.
- Transductor: monta la maquinaria de amplificación de la señal del daño. Proteína quinasa
- Efector: ejecuta la parada del ciclo celular
- Llegada del sistema de reparación
- Reparado el daño, la célula continúa su ciclo celular normal (?)



## Ataxia telangectasia

- Ataxia, telangectasia, alteraciones cromosómicas (translocaciones). Disfunción del sistema inmune. Tumores linforeticulares. Hipersensibilidad a radiación y a drogas radiomiméticas.
- Alteración de ATM, una proteína quinasa que está en la ruta de señalización del daño del DNA

# ATAXIA TELANGECTASIA



**Color Plate 11** Some of the clinical features of ataxia telangiectasia (A.T.). (A) The conjunctiva of the eye of an individual showing telangiectasia (abnormal dilatation of blood vessels). (B) The 22-year-old patient has severe ataxia and is wheelchair bound. (C) The patient with progeria from R. H. Kemmer. Progressive degenerative disease associated with defective DNA repair: progeria, trichothiodystrophy and ataxia telangiectasia. p. 37-71. In: M. Nishida and D. C. Murphy (ed.) DNA repair proteins. Springer (Berlin, 1977).

# Fallos en Reparación de roturas de doble cadena

(DSB)



REPARACION por recombinación homóloga

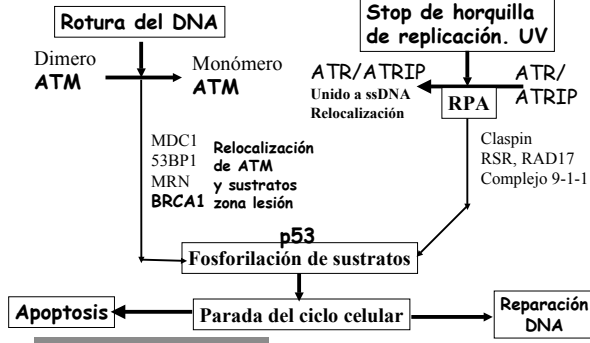
# Anemia de Fanconi

- **Pancitopenia progresiva, pequeña estatura, defectos en huesos (hiper-hipo pigmentación de la piel) hipersensibilidad al oxígeno.**
- **Hipersensibilidad a agentes entrecruzadores (cross-linking). Leucemias. Tumores cutáneos**
- **Alteraciones en sistema de reparación por recombinación homóloga. Son varios genes FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANGF, FANCG. BRCA1 interactúa con FANCD2**

# Reparación recombinación: BRCA1 y 2

**BRCA1 y 2 Cáncer de Mama y ovario,**  
Comienzo precoz del cáncer de Mama y Ovario.  
Sistema de reparación por recombinación homóloga  
BRCA1 localización en la lesión del sistema reparación  
BRCA2 se asocia a Rad51

# Mecanismos de activación de ATM/ATR



# Fallos en la reparación y predisposición al Cáncer. Conclusión

