



**7° Curso de Actualización en
Protección Radiológica
para Médicos Radioterapeutas**



**EFECTOS BIOLÓGICOS DE LA RI
MECANISMOS DE REPARACIÓN DEL ADN**

Dra. Alba M. Güerci

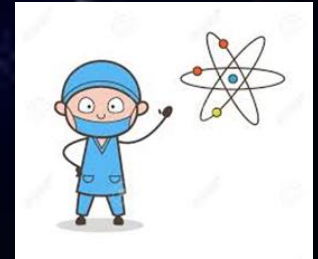
23, 24 y 25 de Octubre de 2019

AMA - Av. Santa Fe 1171 - Capital Federal

DNA: Franklin, Crick & Watson

1953





Daño Directo e Indirecto

DNA: Damage and Repair Mechanisms in Humans

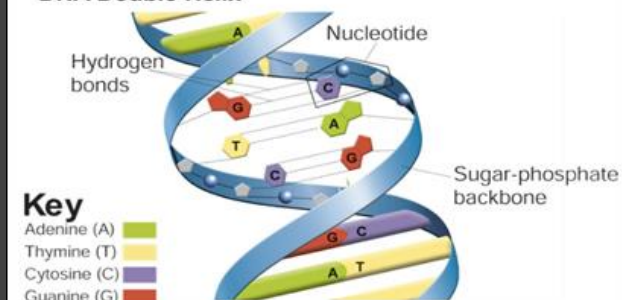


Shrinivas Sudhir Ambekar*, Shanta Shrisel Hattur and Prajakta Budha Bule

Government College Of Pharmacy, Maharashtra India

Submission: June 27, 2017; Published: July 27, 2017

DNA Double Helix



Copyright Person Parthiv Hal

Rate of DNA Damage Per Human Cell Per Day	
Single strand break	50,000
Depurination	10,000
Deamination	600
Oxidative base damage	2000
Alkylated bases	5000
Intra-strand crosslinks	10
DNA double strand break	10
Total DNA damaging events per cell per day	50,000
Total DNA damaging events per cell per hour	2500
Estimation 10^{13} - 10^{14} cells in human body $\sim 3 \times 10^{17}$ DNA damaging event per hour	

Daños endógenos y radioinducidos en el ADN (según Ward, 1988; Burkart y col., 1999)

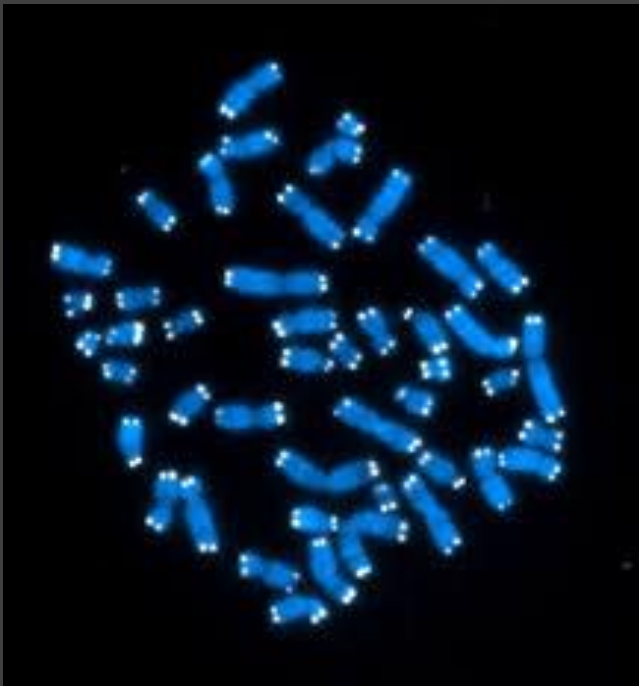
Tipo de daño	Daños endógenos por el metabolismo (temperatura 37°C)	Daños radioinducidos por radicales libres (radiaciones ionizantes)
ADN	Cantidad de lesiones inducidas por célula y por día	Frecuencia de lesiones por genoma (2n)/Gy
Roturas simple cadena	55.000	1.000
Pérdidas de bases purínicas	12.000	
Pérdidas de bases pirimidínicas	600	
Daños de bases		2.000
desaminaciones de la citosina	200	
oxidaciones de bases	> 1.000	
metilaciones de la guanina	3.000	
Roturas de doble cadena	8	40
Entrecruzamientos ADN/ADN	8	30
Entrecruzamientos ADN/proteínas	algunos	150

1

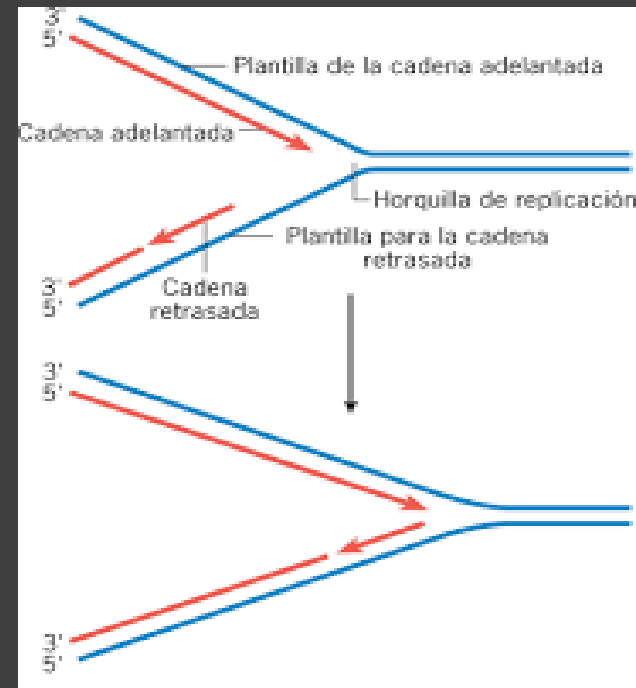
DSBs

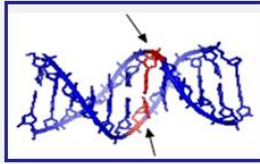


2

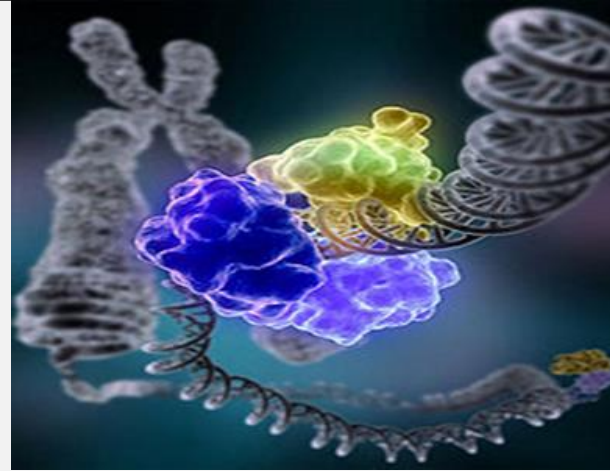


3





Double Strand Breaks (DSBs)



- ✓ Corte de ambas cadenas a una distancia de pocos nucleótidos.
- ✓ Son extremadamente deletéreas, determinantes en la letalidad radioinducida.
- ✓ Su inducción sigue una relación lineal, proporcional a la dosis.
- ✓ Inducen: aberraciones cromosómicas: translocaciones, deleciones; pérdida de heterocigosis; aneuploidias e Inestabilidad Genómica, que pueden conducir a carcinogénesis

GENOMA HUMANO

3.10^9 pb



40.000 Genes



LESIONES

MUTAGENICAS
CLASTOGENICAS
CITOTOXICAS



S.No.	Damage	Damaging Agent	Example	Repair
1	BER	Reactive oxygen species, X-Rays, alkylating agents, Spontaneous reactions	Oxidation (8OxoG) Uracil, Single strand Break	Removal of Base by N-glycosylase abasic sugar removal, replacement
2	MMR	Replication error	A-G mismatch, T-C mismatch, Insertion, Deletion	Removal of strand by exonuclease, digestion and replacement
3	NER	UV lights and polycyclic aromatic hydrocarbons	Bulky adducts, intrastrand cross link	Removal of DNA fragment and replacement
4	DSBR	X-Rays, Ionozing radiations, antitumor agent	Double strand break, Interstrand crosslink	Unwinding, alignment, ligation

FENOTIPO MUTADOR



INESTABILIDAD GENOMICA

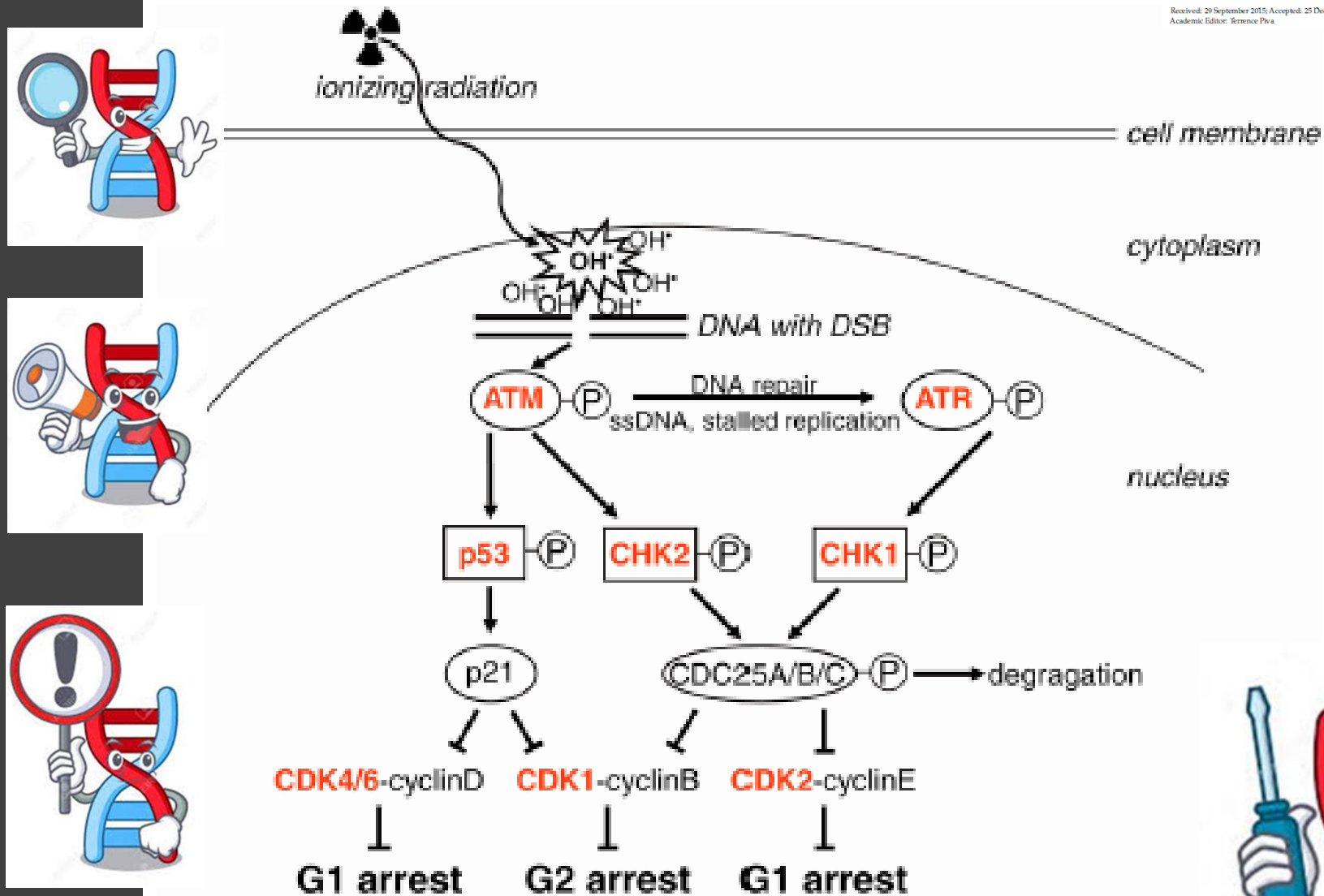




Muchas causas de estrés oxidativo

- ✓ Exposición a químicos
- ✓ Radiofrecuencia
- ✓ Radiaciones ionizantes
- ✓ Calentamiento escrotal

Aborto, pobre fertilización, cáncer infantil (descendencia)



VÍA COMÚN DE MECANISMOS DE REPARACIÓN DE ADN

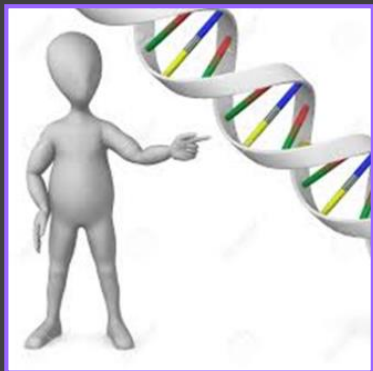
- a. **Detección** de lesiones: unión de proteínas a la lesión.
- b. **Eliminación** del ADN dañado: nucleasas, glicosilasas, etc.
- c. Reparación / **Resíntesis**: ligasa, polimerasa



e. Efectos en otros procesos :
replicación /división celular.
Permitir más tiempo para
que ocurra la reparación

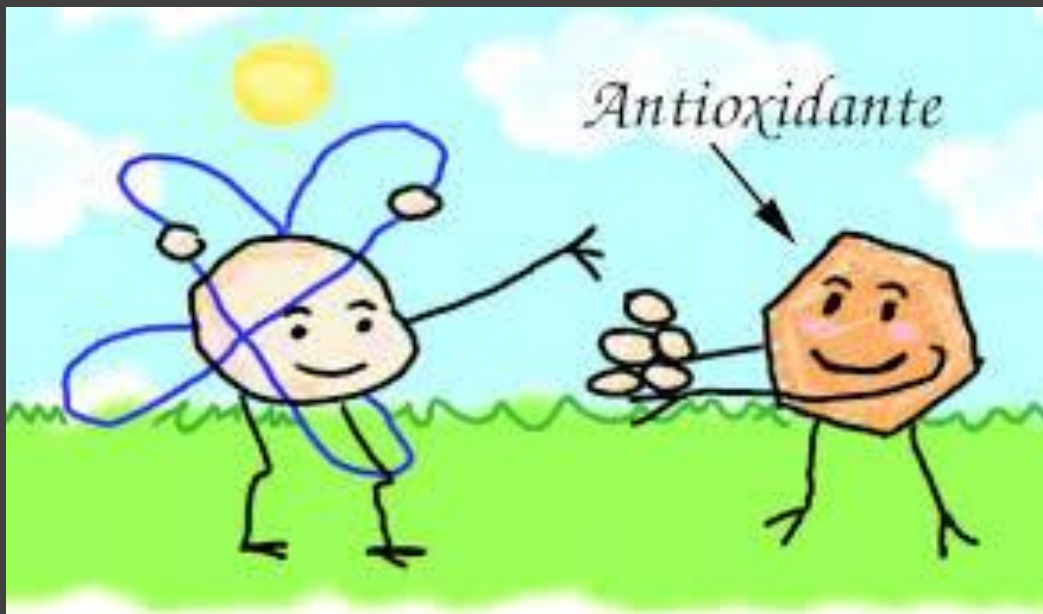
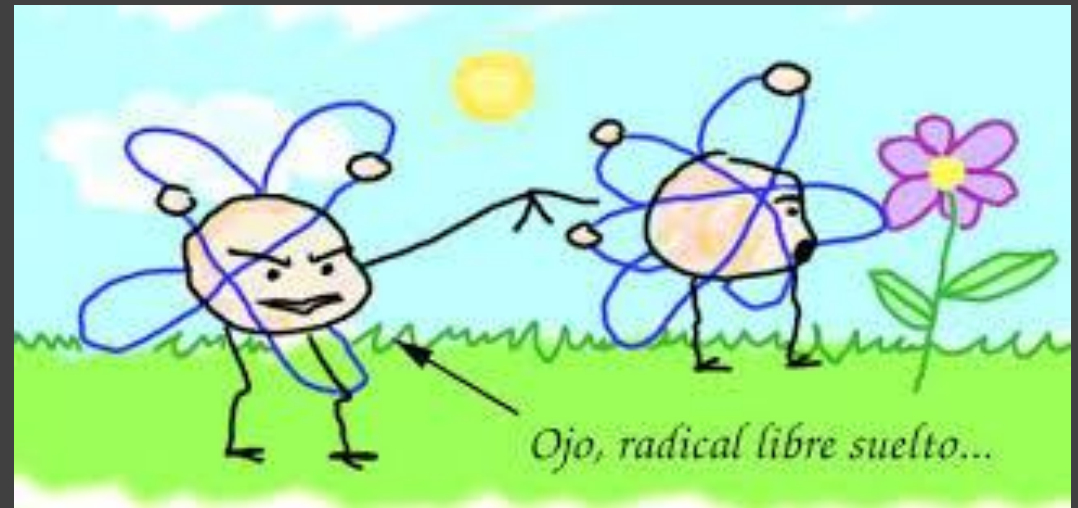


f. **CONSECUENCIAS**



- ✓ Reparación precisa-supervivencia
- ✓ Incapacidad para reparar-muerte celular
- ✓ Mala reparación-inestabilidad del genoma

ELIMINACIÓN DE AGENTES MUTÁGENOS



SUPEROXIDO DISMUTASA
CATALASA

 DNA DAMAGE

DNA double-strand break repair-pathway choice in somatic mammalian cells

Ralph Scully ^{*}, Arvind Panday, Rajula Elango and Nicholas A. Willis ^{*}

DNA Repair 12 (2013) 620–636



ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

DNA Repair

journal homepage: www.elsevier.com/locate/dnarepair

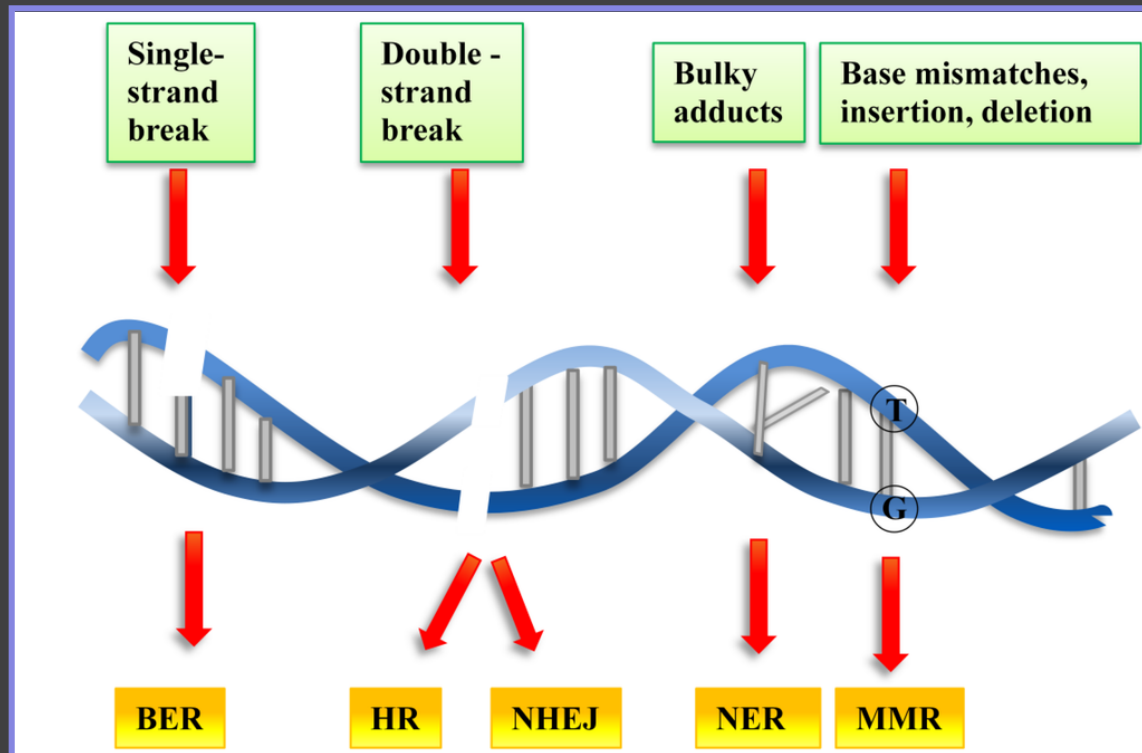
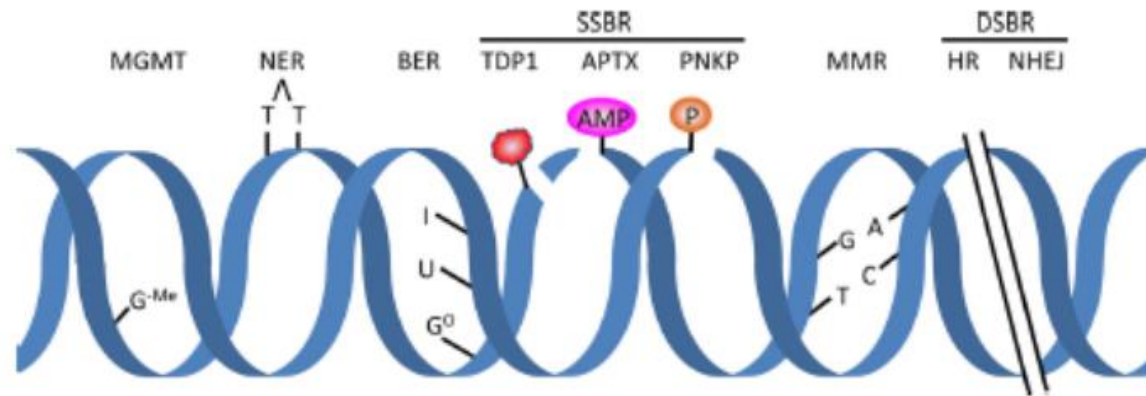


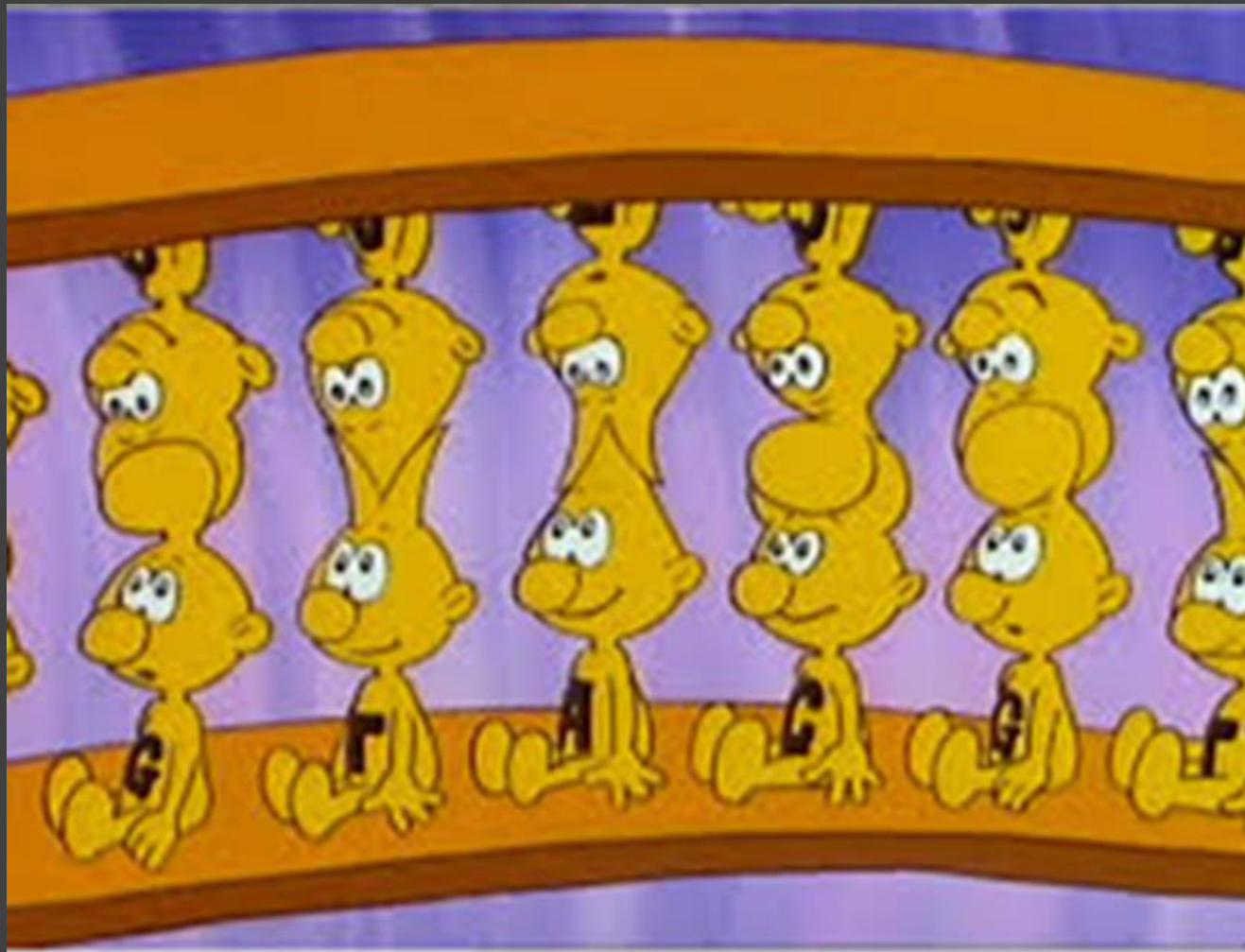
DNA repair mechanisms in dividing and non-dividing cells

Teruaki Iyama, David M. Wilson III^{*}

Laboratory of Molecular Gerontology, National Institute on Aging, National Institutes of Health, 251 Bayview Boulevard, Baltimore, MD 21224, USA

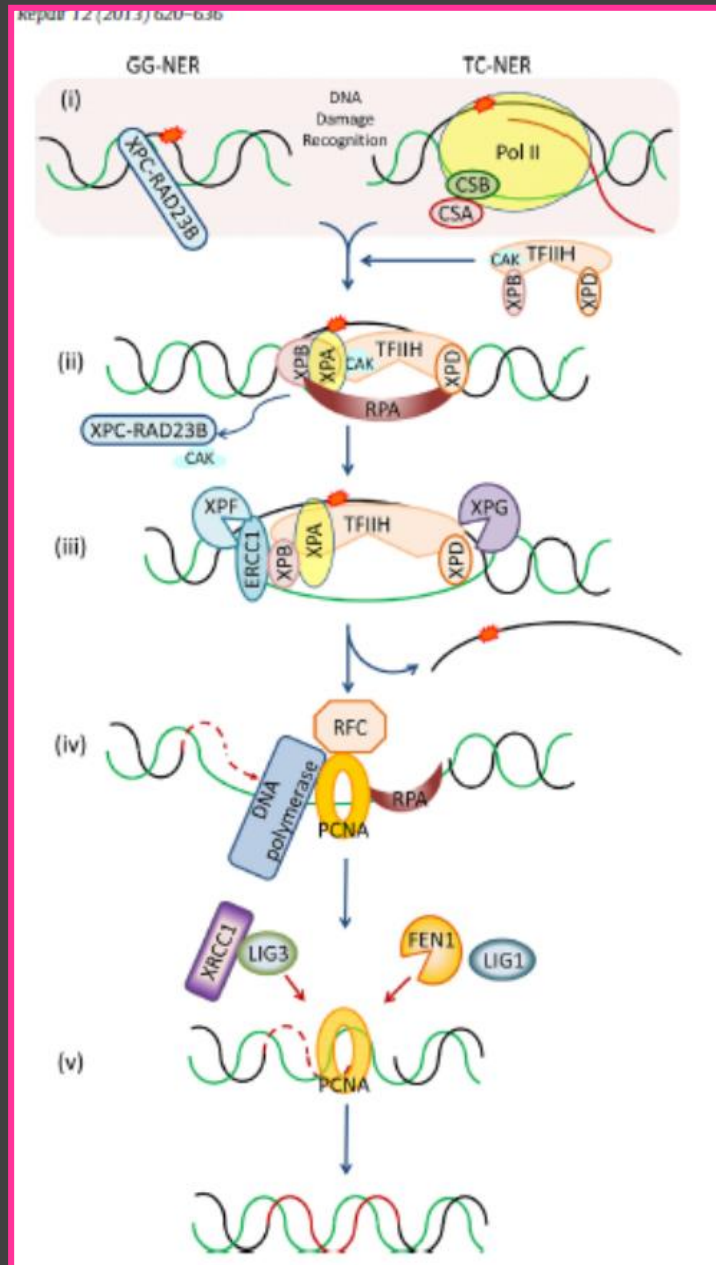




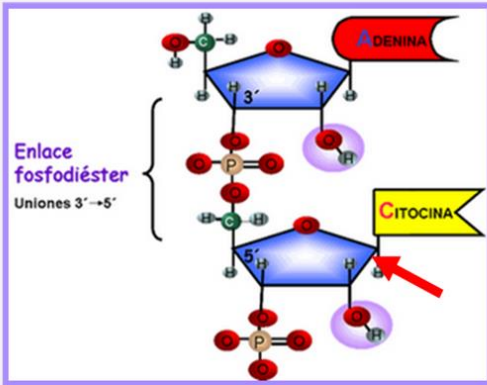


MMR

NER: REPARACIÓN POR ESCISIÓN DE NUCLEÓTIDOS

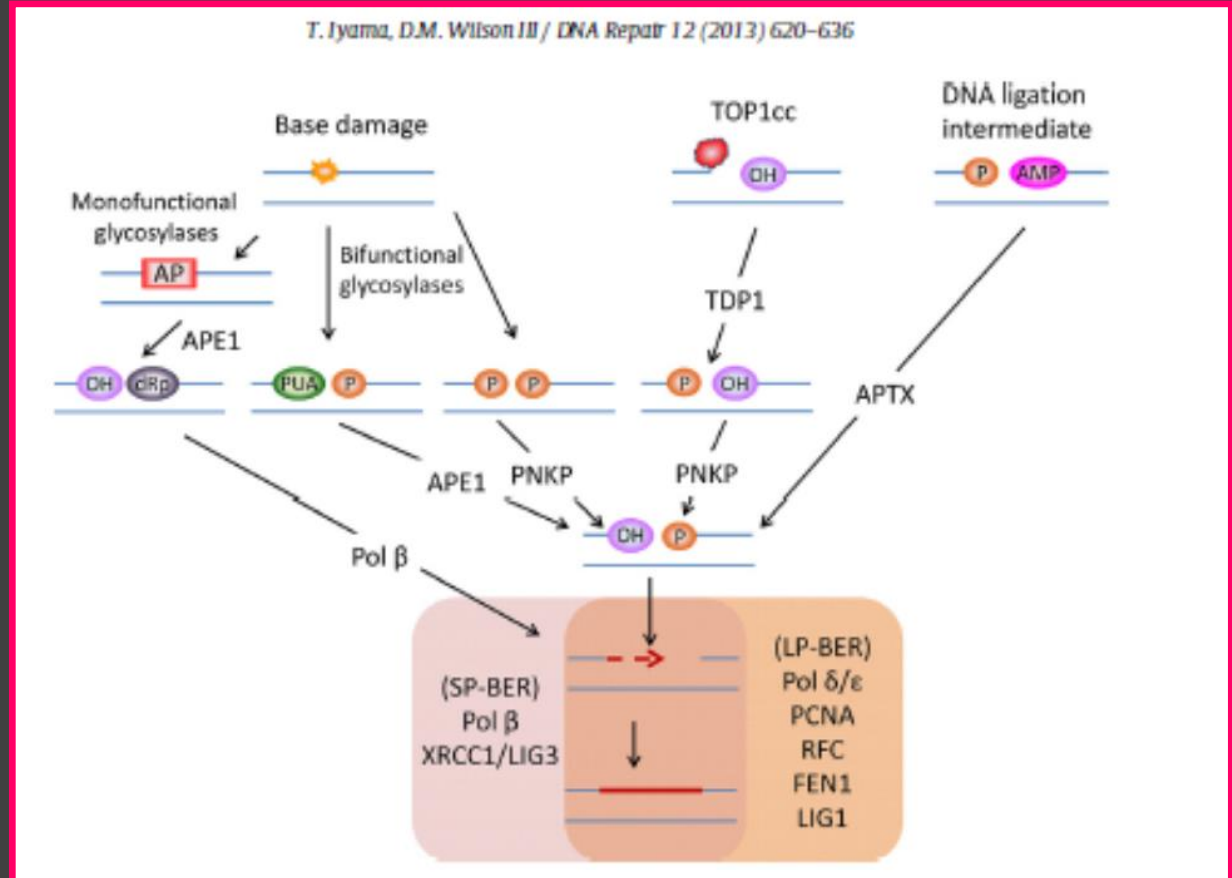


BER: REPARACIÓN POR ESCISIÓN DE BASES

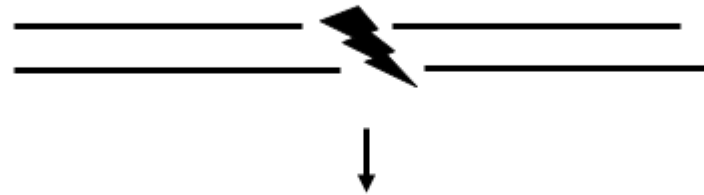


ADN GLUCOSILASA

- ENDONUCLEASA (5')
- LIASA (3')
- POLIMERASA
- LIGASA

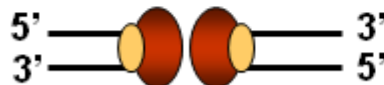


DSB Damage

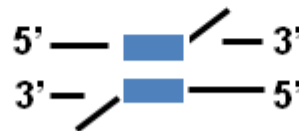


Recognition of DNA Damage
(ATM, MRN, phosphorylation of H2AX)

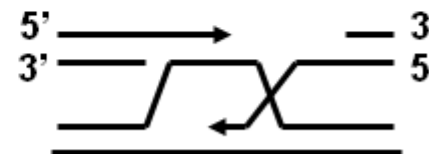
NHEJ



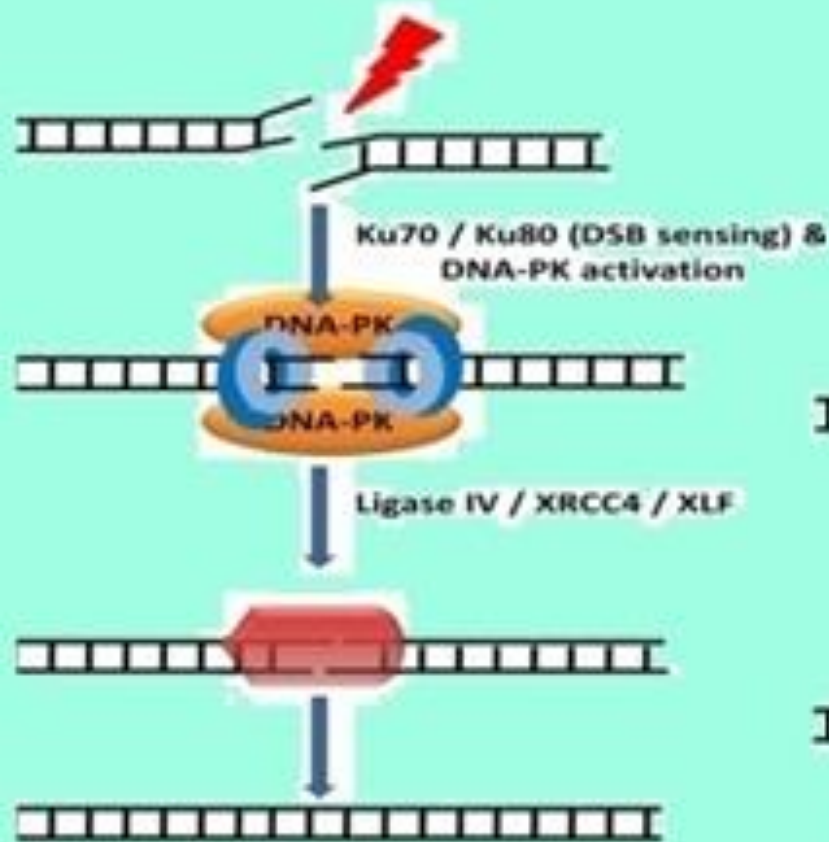
MMEJ



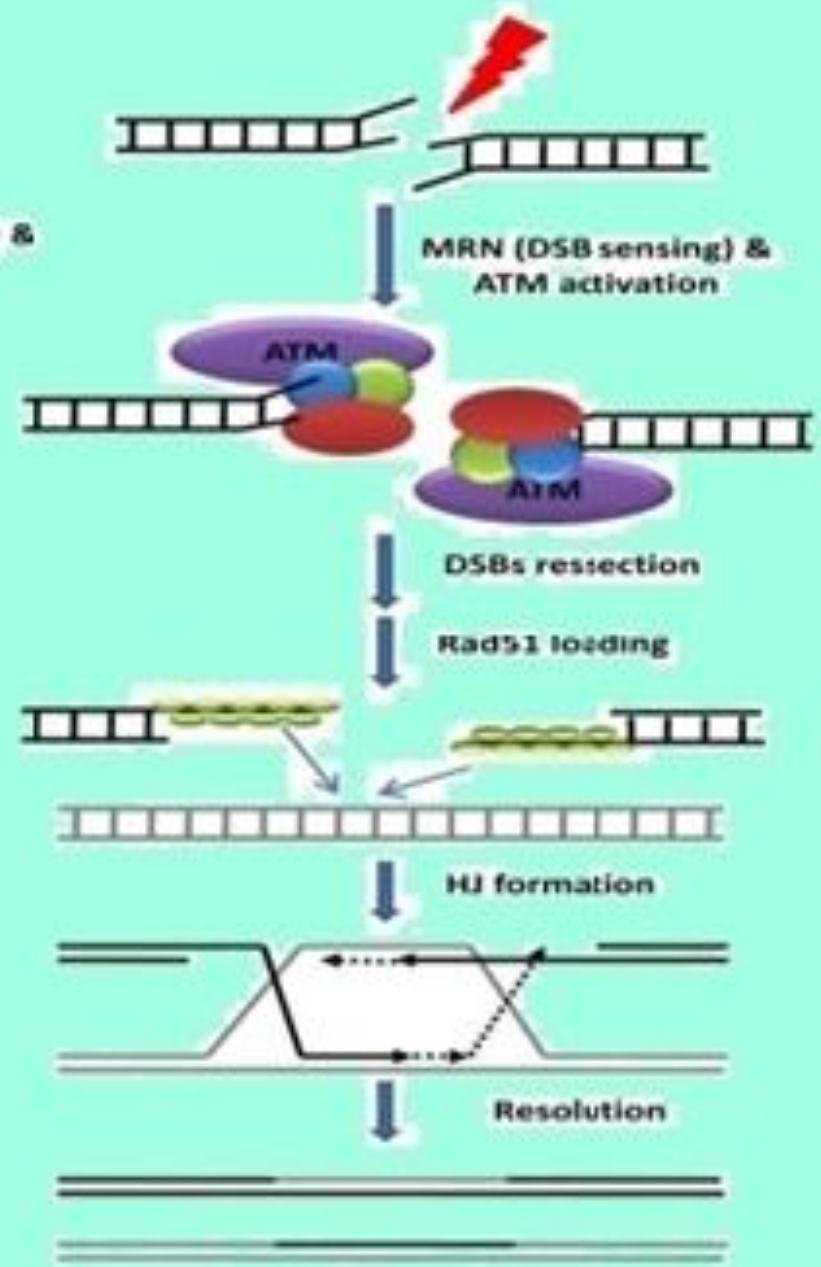
HR

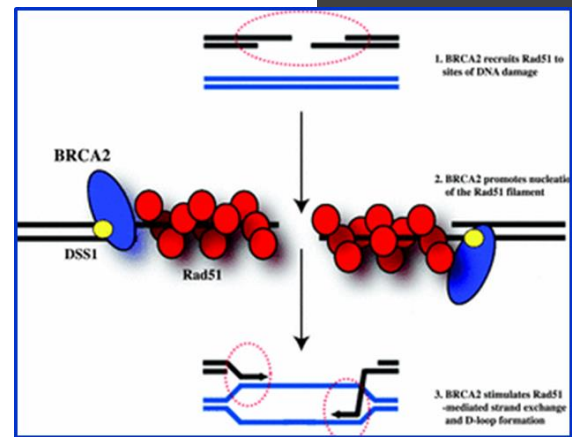
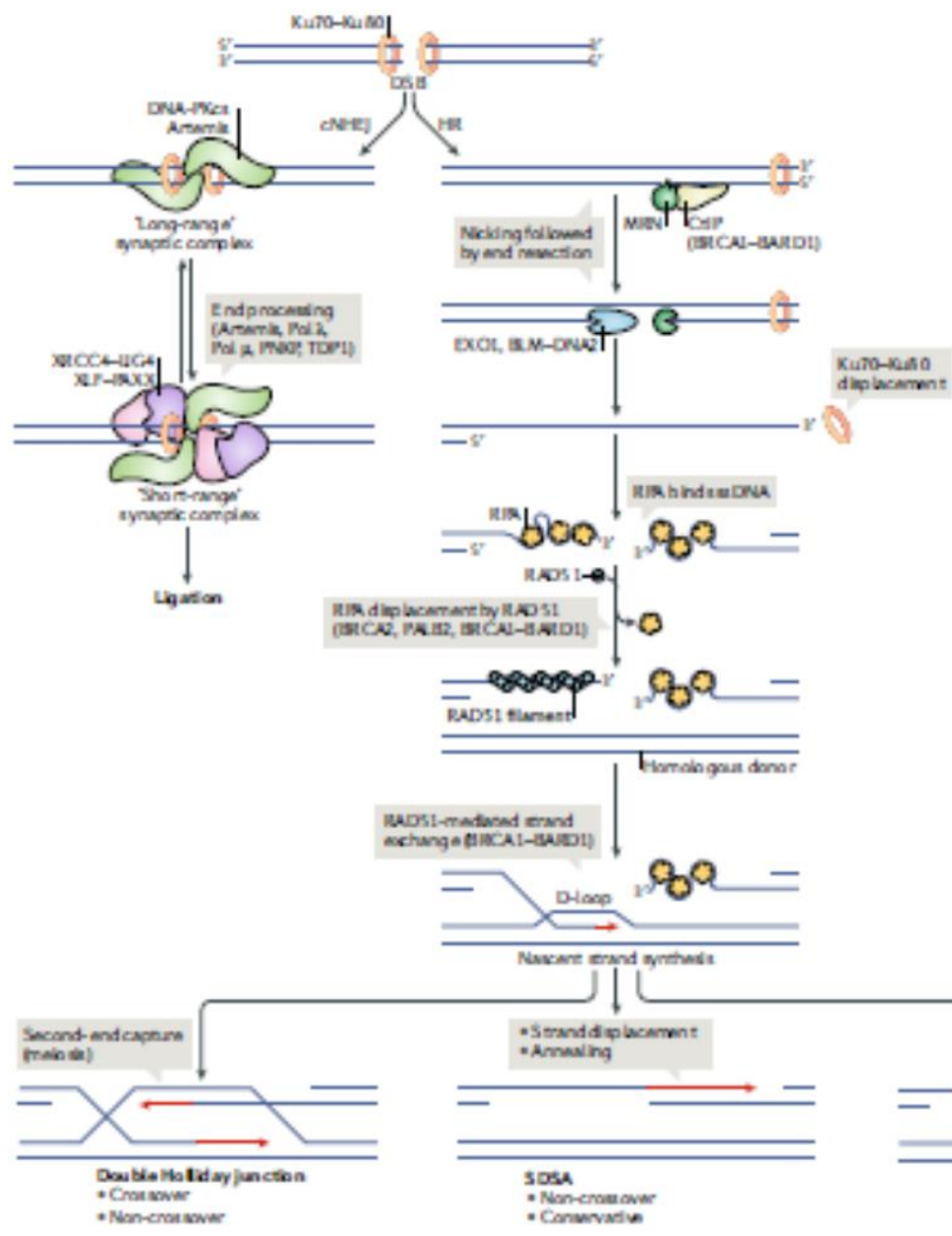


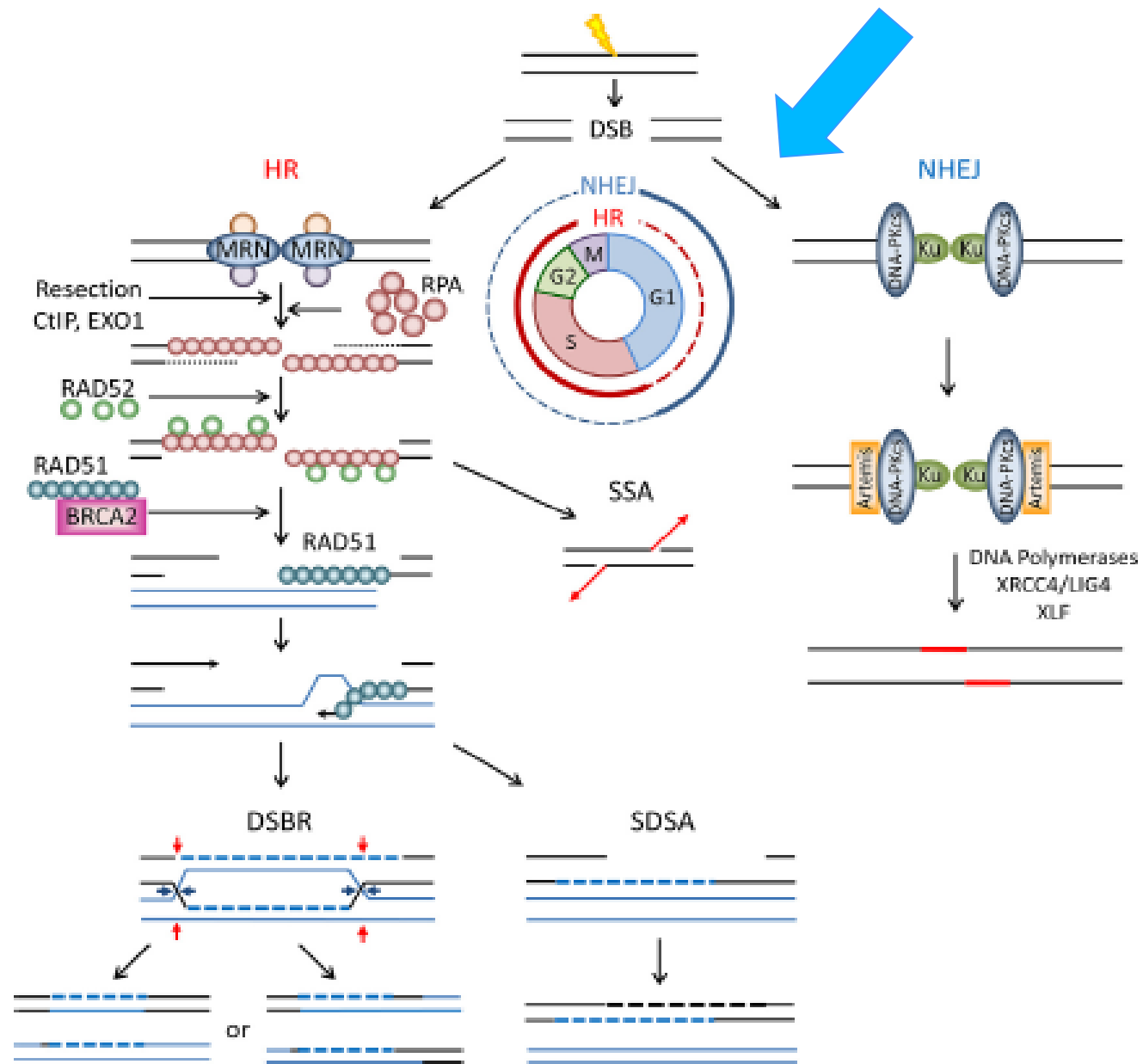
A) NHEJ



B) HR





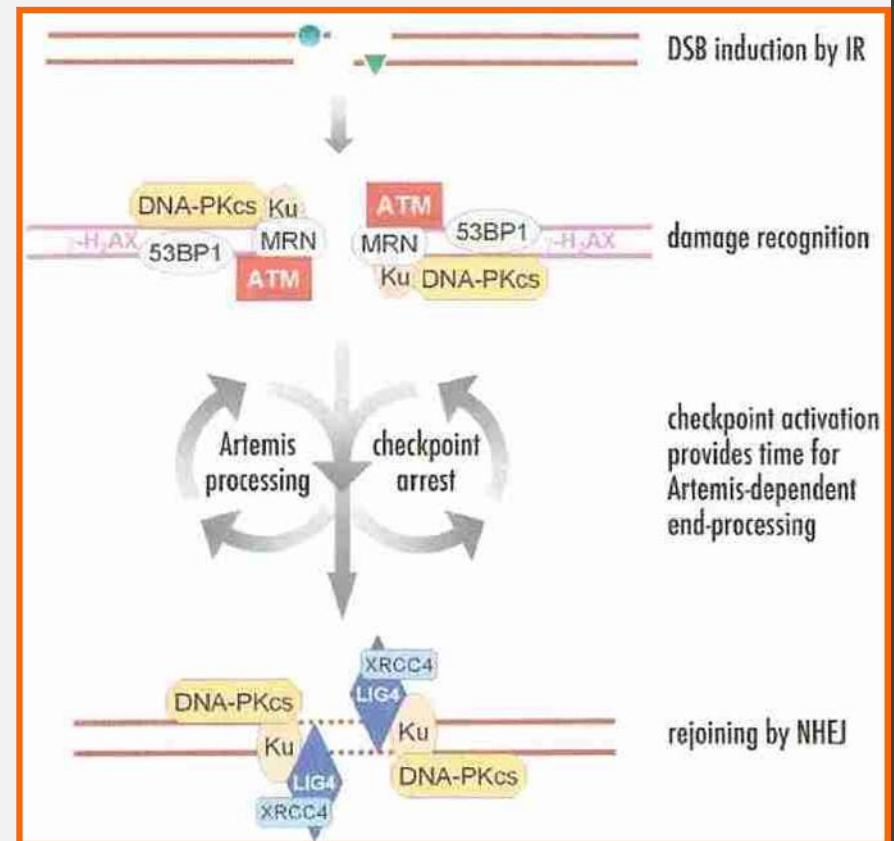


NHEJ

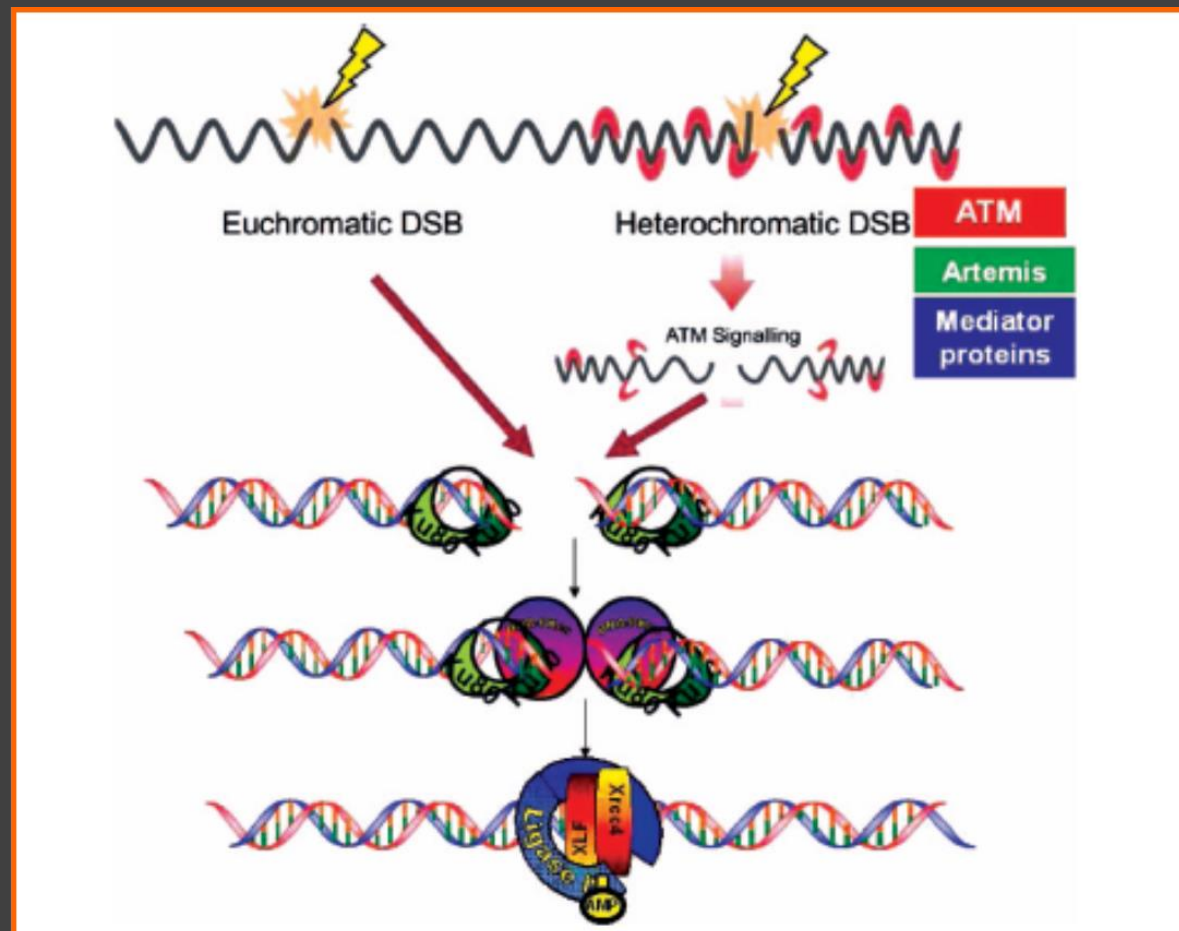


Non-homologous end joining

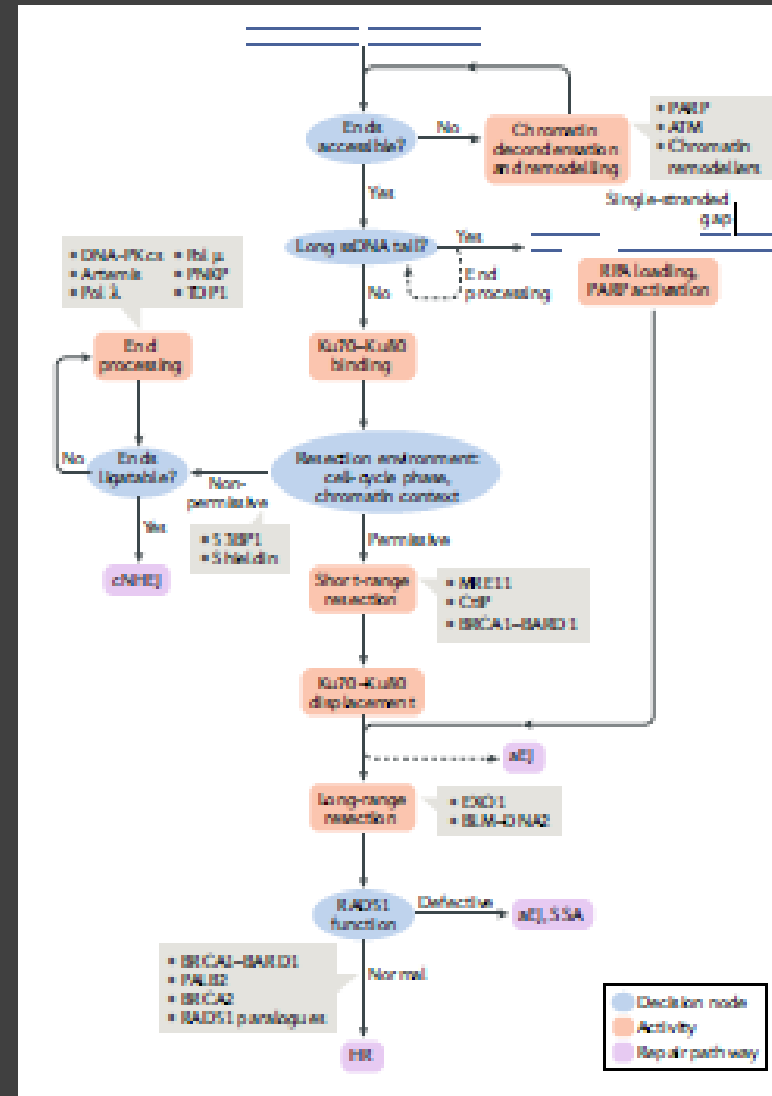
- ✓ Sin molde
- ✓ Induce Mutaciones
- ✓ Principal en G1
- ✓ Proteínas RAG durante la RC VDJ



Las DSBs provocan grandes cambios en la cromatina, que tienen un papel importante en su reparación



Elección de la vía

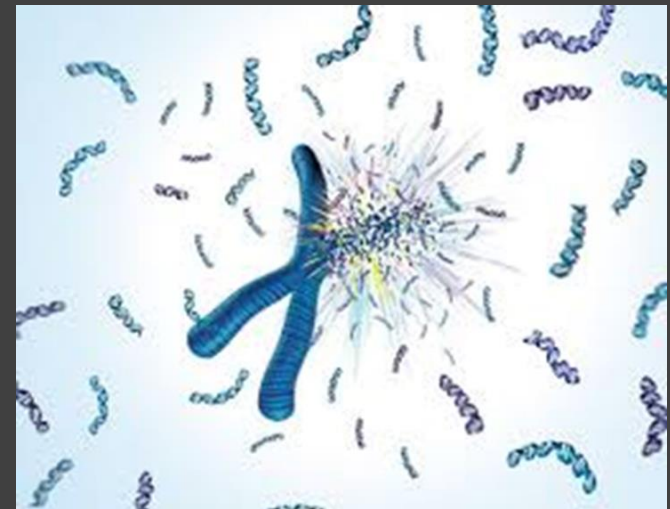


Condiciones patológicas como el cáncer alteran la regulación de la reparación por:

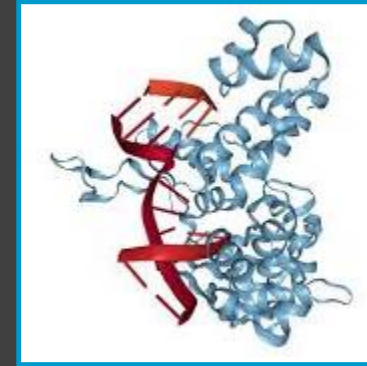
Alterar genes reguladores de **reparación DSB**

Sobrecargar a la célula con niveles de **daño genético** que excede la capacidad de reparación fisiológica

Posibilitar la formación de **lesiones complejas**, sin buenos resultados de reparación



DETERMINANTES IMPORTANTES



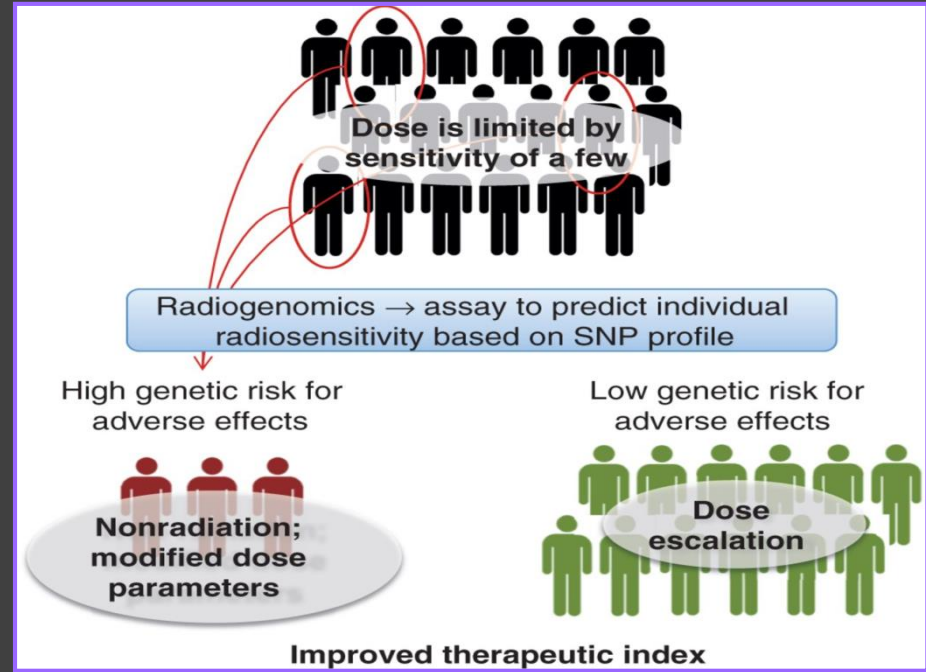
✓ **LESION INICIAL**

✓ **RELACION ESPACIAL:** DSBs cercanos son más propensos a interactuar. Aumentan probabilidad de reordenar loci espacialmente próximos pero genómicamente remotos.

✓ **FACTOR TIEMPO:** La mayoría de DSB radio-inducidas se reparan rápido, en pocos minutos. Requiere **cNHEJ**,

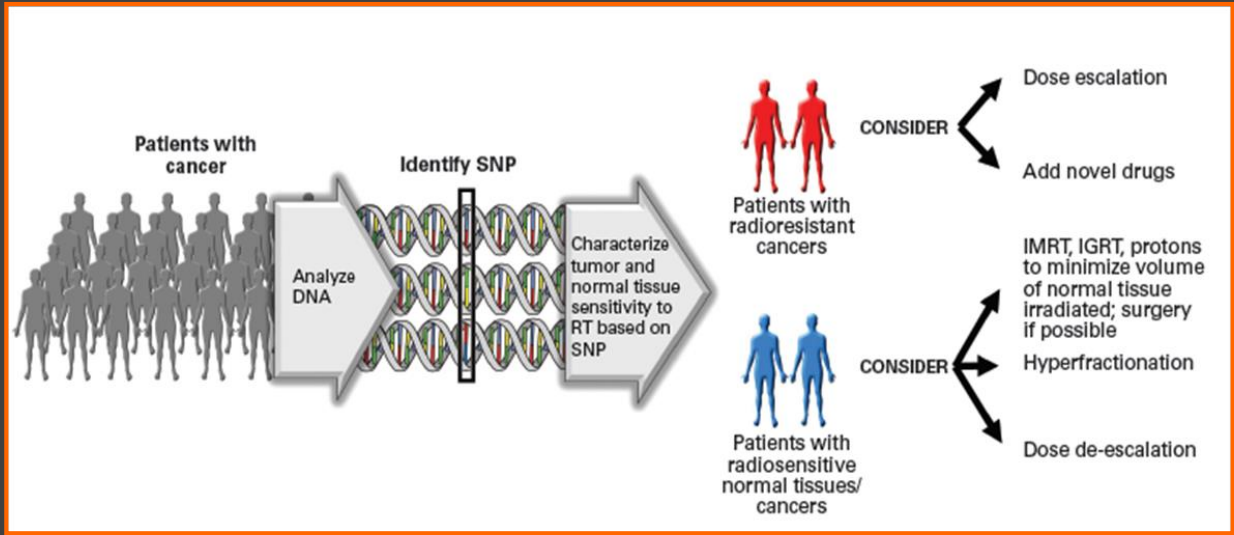
✓ **HR** contribuye a **fases más lentas** de reparación





ADN

GENOMICA





**MUCHAS
GRACIAS**



albaguerci@igevet.gob.ar