

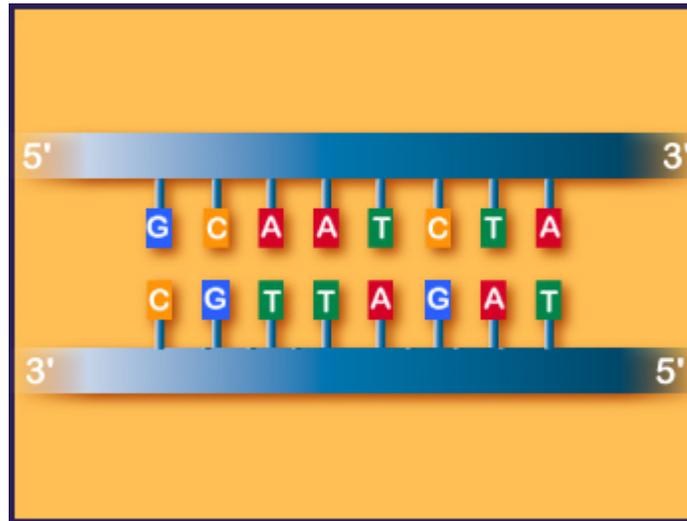
ADNA REPAIR

La reparación del ADN genómico en humanos

Vanesa Gottifredi
Fundación Insitito Leloir

DNA REPAIR

El ADN es el único biopolímero que no es desechable

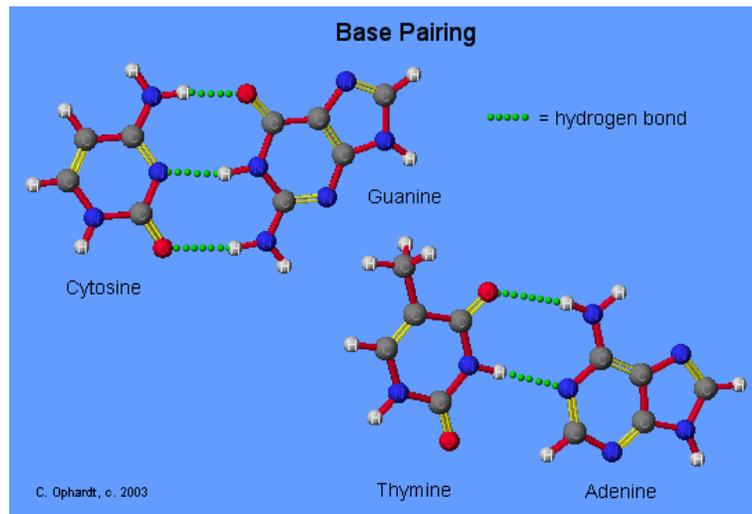


La duplicación del ADN es semiconservativa
Y está diseñada para lograr una copia fiel

10.000 lesiones por día por célula

DNA REPAIR

¿qué es una lesión o daño al ADN?

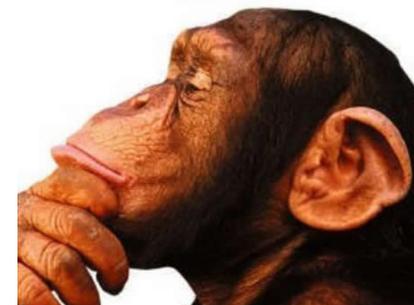


Cualquier evento o cambio químico que puede atentar contra el correcto copiado de la información genética

DNA REPAIR

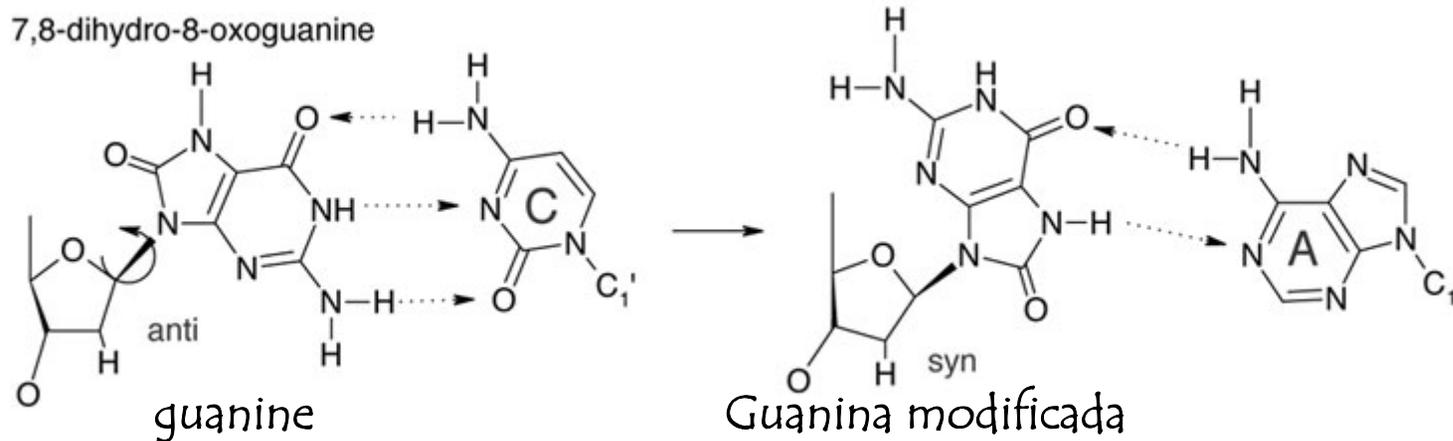
No todas las lesiones en el DNA son dañinas:

- ◇ Diversidad del sistema inmune: la conmutación de clase de los anticuerpos depende de la deaminación de citosinas en regiones específicas de los genes de las inmunoglobulinas.
- ◇ Inducción de mutaciones que pueden resultar ventajosas y permiten la evolución de las especies.
- ◇ Pueden ser aprovechadas en terapias contra el cáncer basadas en agentes genotóxicos.



DNA REPAIR

Diferencia entre lesión y mutación



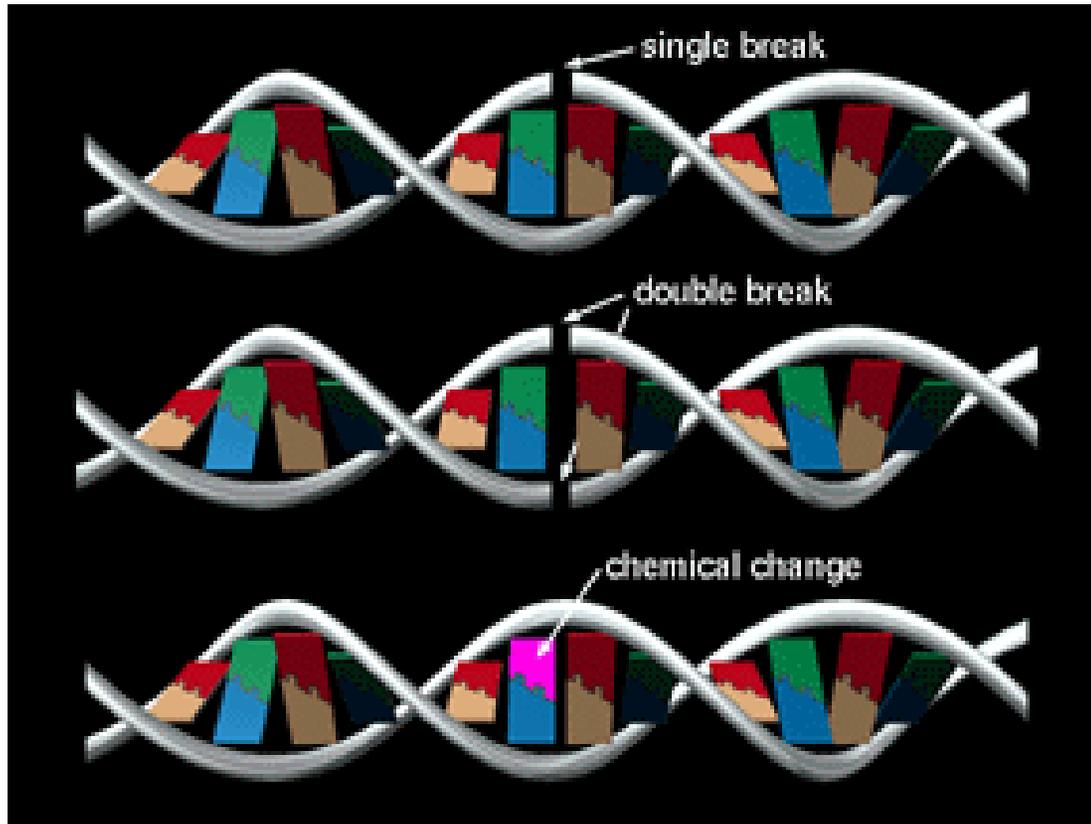
Irradiación gama

Estrés fisiológico y metabólico

Concepto importante: la mutación no es generada por la lesión en sí sino por la perpetuación de la transición G a T o C a A

DNA REPAIR

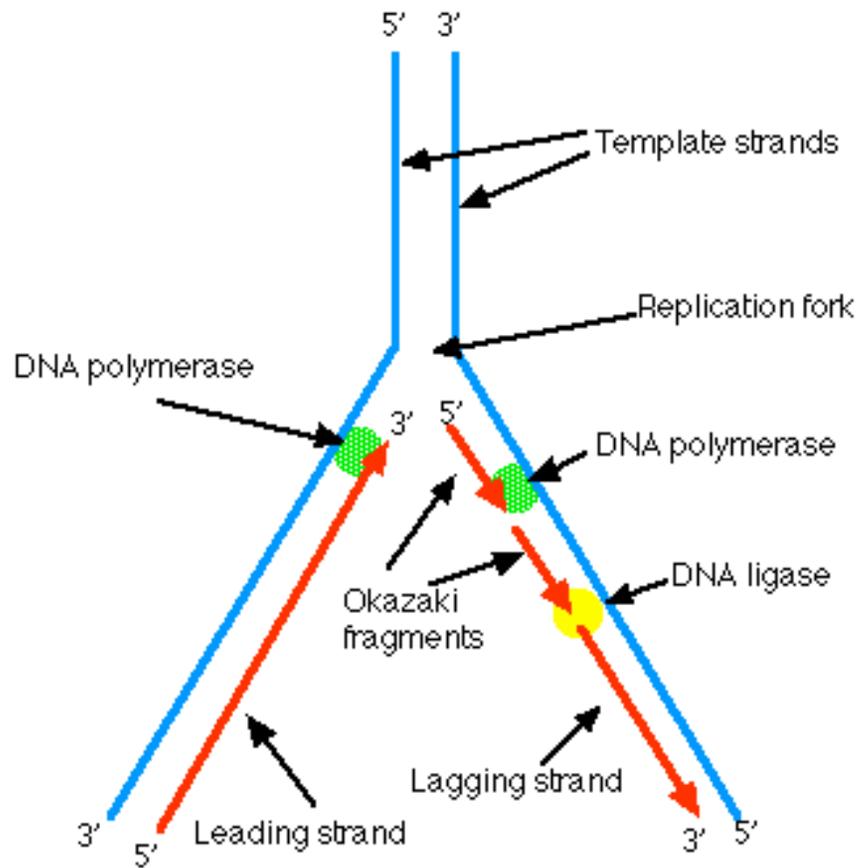
Tipos de daño al ADN



El problema aparece al intentar copiar este ADN

DNA REPAIR

Los elementos centrales de la replicación del ADN



DNA REPAIR

50 bases por segundo, cientos de orígenes activos

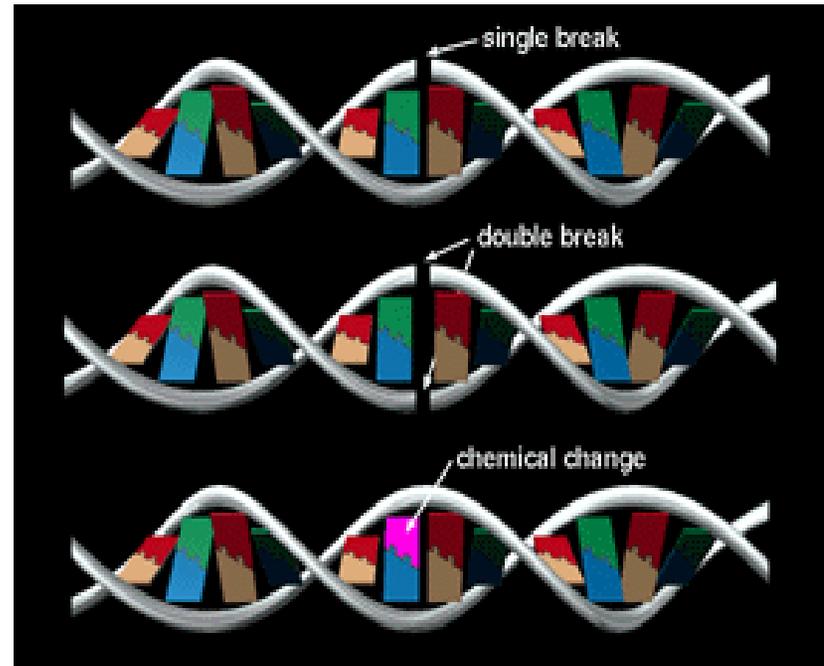
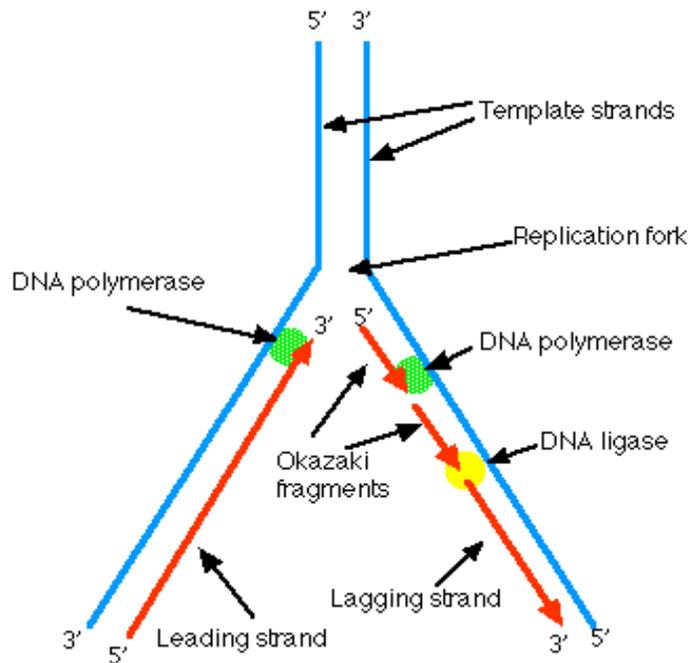
Un cromosoma humano que tiene aprox 150×10^6 bases se copia en una hora.
El ADN genómico total se copia en aproximadamente 5 horas



DNA Replication Process - YouTube.wmv

DNA REPAIR

Los elementos centrales de la replicación del ADN



Las polimerasas replicativas basan su fidelidad en acomodar perfectamente bases en su sitio activo.

Las bases modificadas no entran .

Los cortes bloquean el proceso de replicación en la hebra dañada

Los cortes a doble cadena bloquean totalmente el proceso de replicación

DNA REPAIR

Desde el punto de vista de la replicación la lesión al ADN es una **DISTORCION** que complica el avance de la horquilla de replicación

La reparación del ADN tiene que evitar que las horquillas de replicación activas encuentren dichas **DISTORCIONES**

Para la replicación cualquier distorción tiene la misma calidad (es un bloqueo)

Desde el punto de vista de la reparación cada tipo de lesión activa un mecanismo de reparación específico

La reparación del ADN es un conjunto de mecanismos moleculares cuyo objetivo es mantener el ADN molde intacto para que la replicación semiconservativa no introduzca lesiones

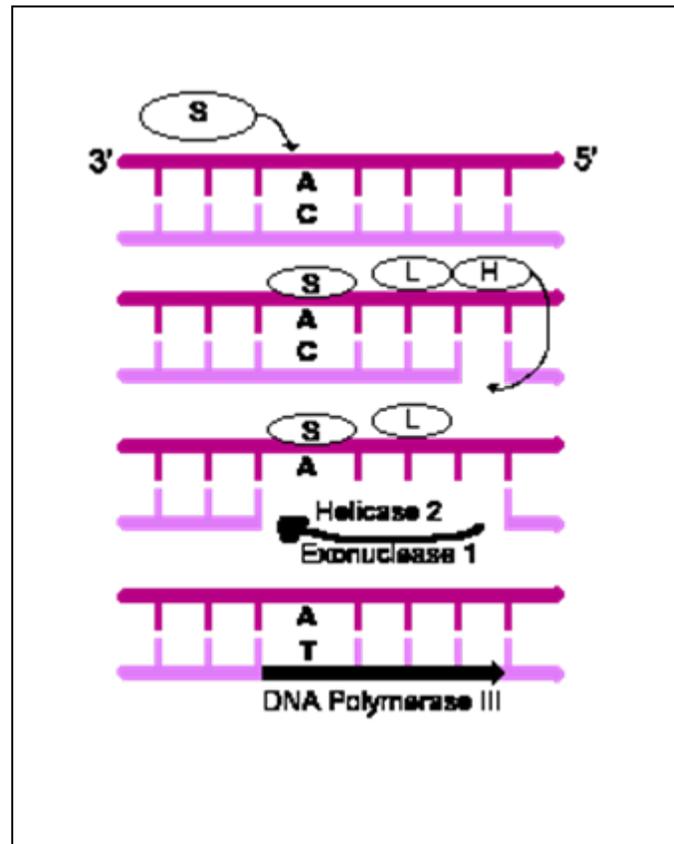
DNA REPAIR

Fuentes

- ◊ Estrés fisiológico asociado a la replicación: mismatch y cortes a simple cadena causados por actividad abortiva de la topoisomerasa I y II
- ◊ Estrés fisiológico asociado al metabolismo celular: reacciones hidrolíticas causadas por complejos oxigenados activos y metilaciones
- ◊ Estrés no fisiológico como la irradiación UV, Rayos X, Rayos Gamma, tabaco y contaminaciones en el ambiente

DNA REPAIR

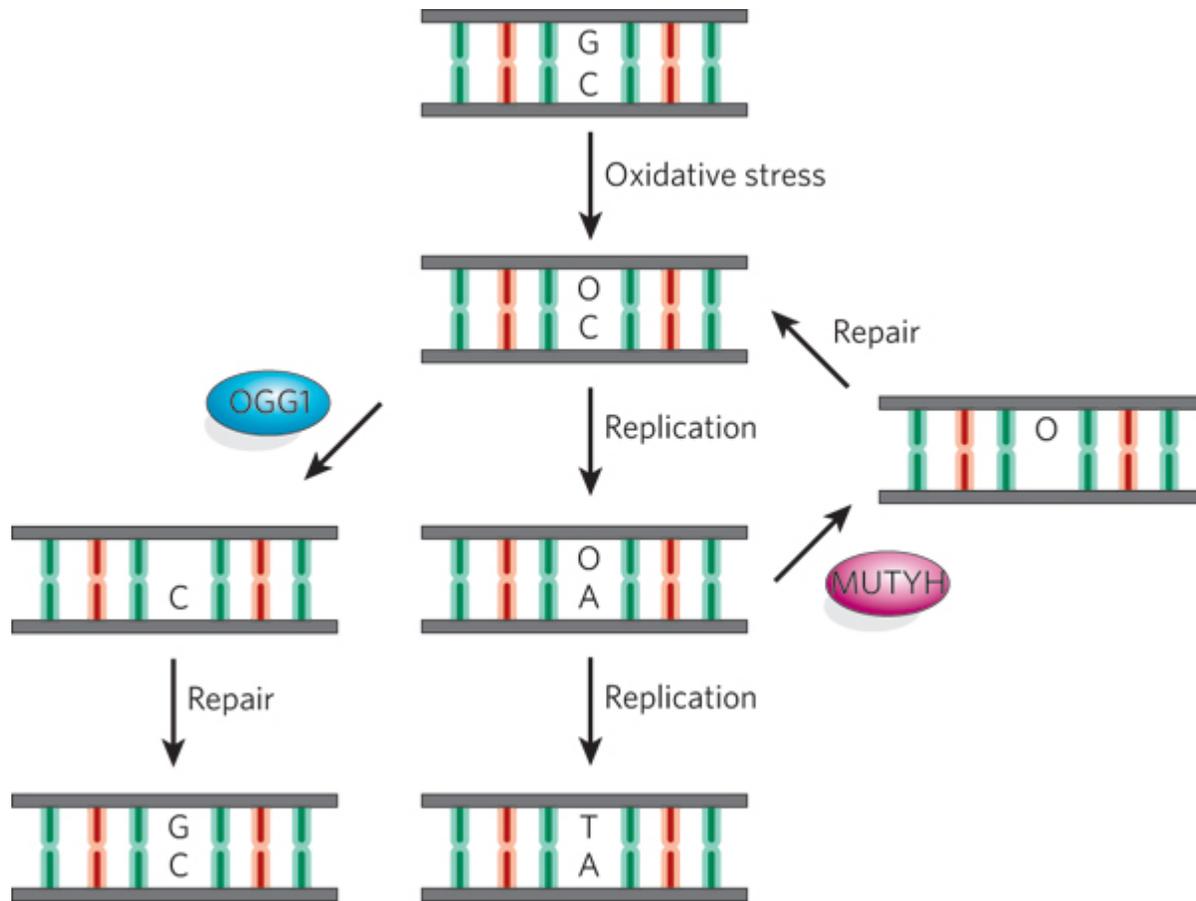
Los errores en la replicación y la reparación de bases mal apareadas (MMR)



Error free

DNA REPAIR

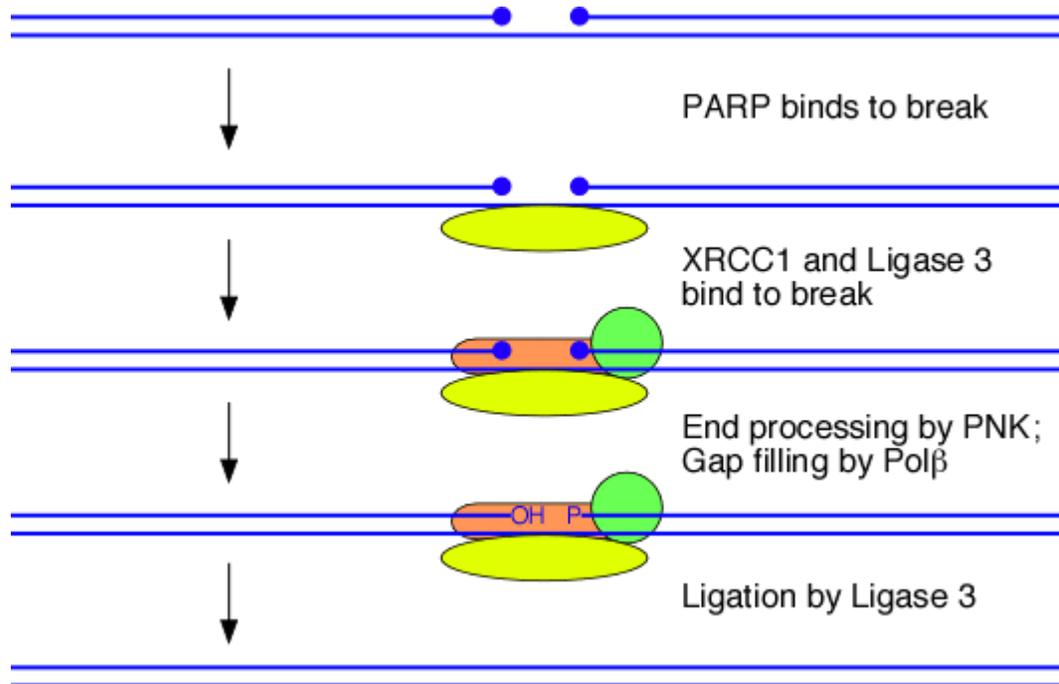
Daño oxidativo y reparación por excisión de bases (BER)



Error free

DNA REPAIR

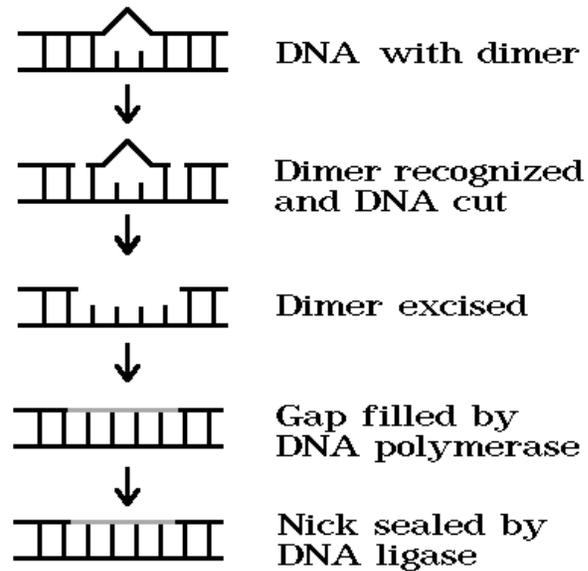
Reparación de cortes en una cadena



Error free

DNA REPAIR

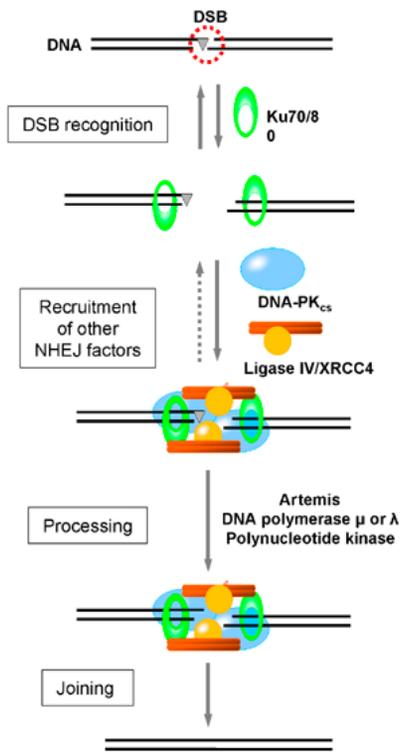
El daño generado por agentes externos y la reparación por excisión de nucleótidos (NER)



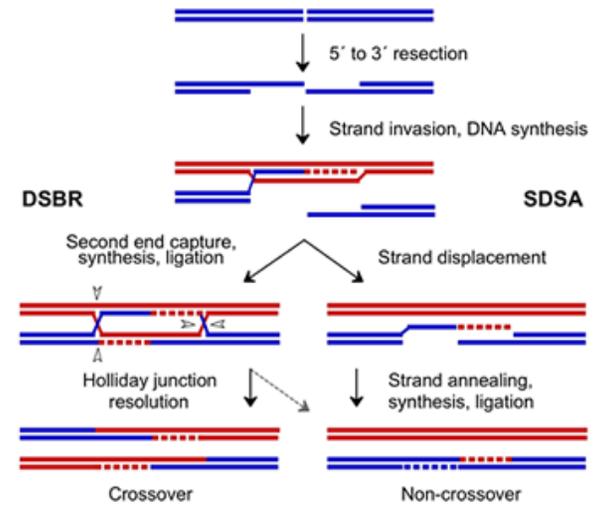
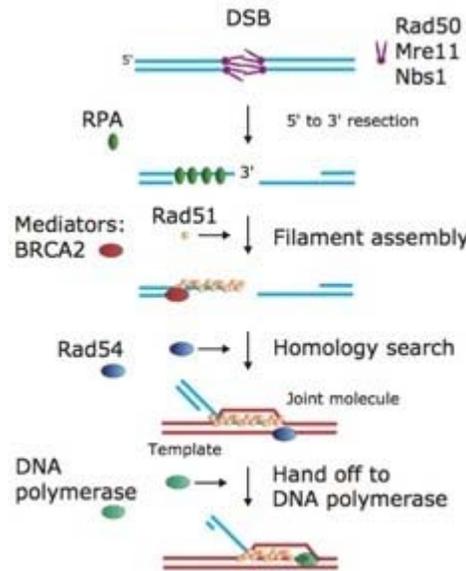
Error free

DNA REPAIR

Las lesiones en las dos cadenas: NHEJ vs HRR



Error prone



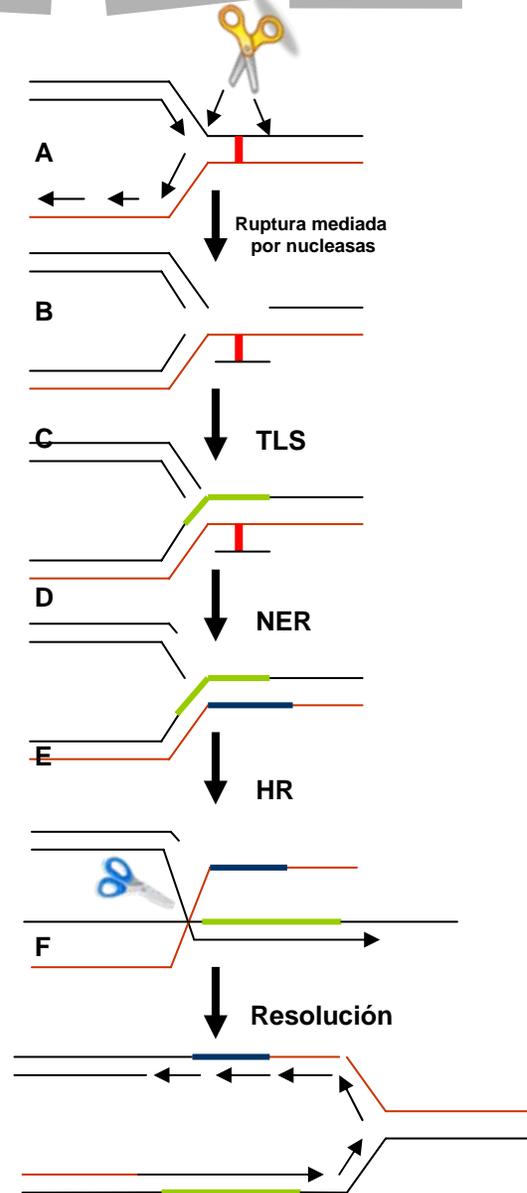
Error free

NHEJ: non homologous end joining
 HRR. Homologous recombination repair

DNA REPAIR

El mayor desafío:

Crosslink entre hebras opuestas

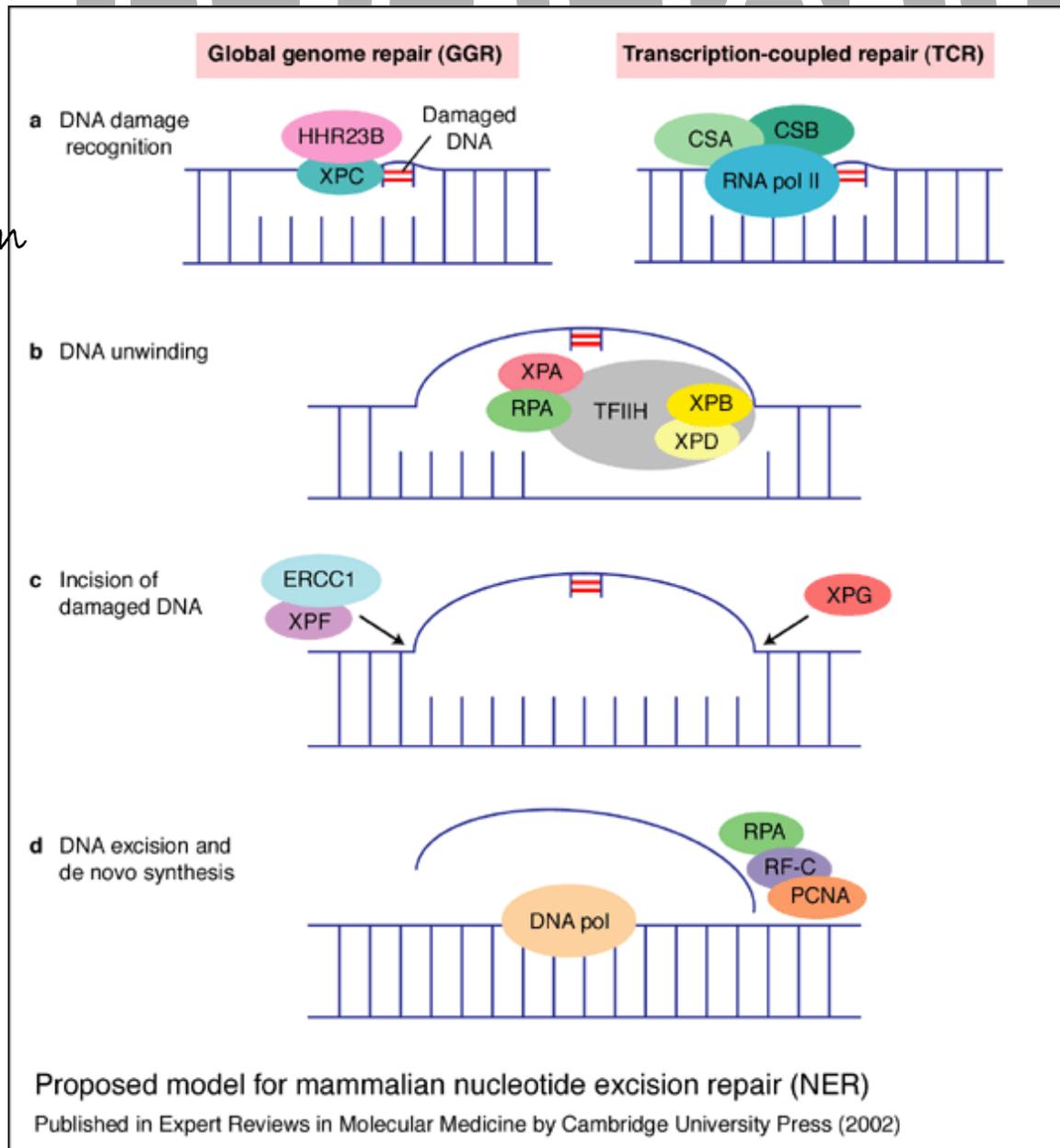


Error prone

DNA REPAIR

Patologías asociadas a la deficiencia
en la reparación de ADN

Mecanismo de reparación de aductos específico de irradiación UV?



DNA REPAIR

Reparación por excisión de nucleótidos: dos caminos

Reparación global del genoma (GGR)

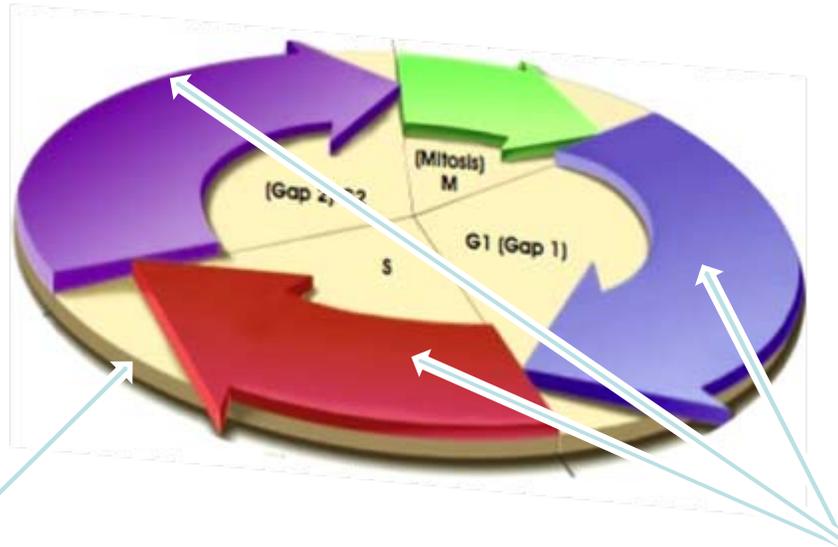
- ◇ Lesiones en todo el genoma
- ◇ La eficiencia depende del grado de distorsión creado por la lesión, de la secuencia local, de la estructura cromatínica y de otros factores (p53, etc.)

Reparación acoplada a la transcripción (TCR)

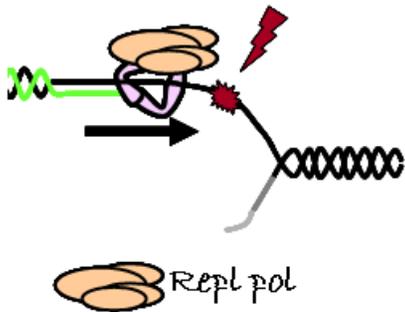
- Lesiones en cadenas transcritas de genes activos / dominios genómicos activos
- Requiere que la RNA polimerasa esté configurada para elongación
- La RNA polimerasa detenida (o un cofactor) puede actuar como antena para reclutar enzimas de la reparación

DNA REPAIR

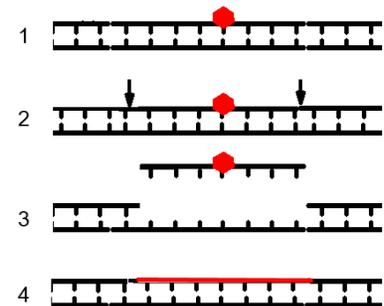
DNA synthesis processes



DNA Replication

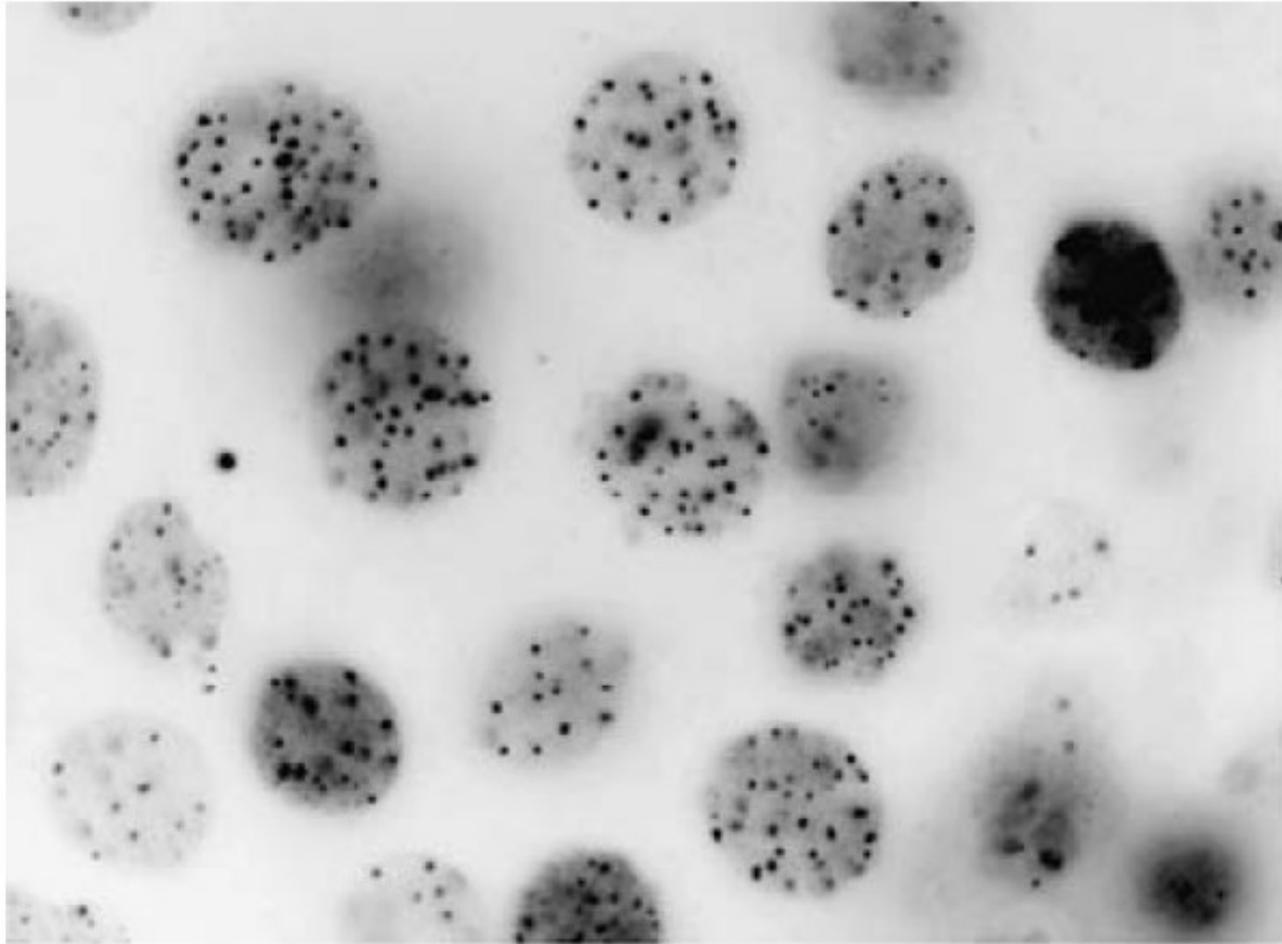


DNA Repair (NER)



DNA REPAIR

unscheduled DNA synthesis: Síntesis de ADN no programada fuera de la fase S



incorporación
de timidina
tritiada
y revelado
fotográfico
de una placa
puesta en
contacto con
el cultivo

Estas células están sincronizadas en G₁!!!!!!

XERODERMA PIGMENTOSUM (XP)

- ◇ Fotosensibilidad severa
- ◇ Piel seca, como pergamino
- ◇ Muy alta incidencia de cáncer de piel, ojos, punta de la lengua
- ◇ Incidencia elevada de tumores internos
- ◇ ~20 % de los pacientes presentan degeneración neurológica progresiva.

XP clásico

Grupo	GGR	TCR	Función de la proteína
A	-	-	Verificación
B	-	-	TFIIH helicasa, ATPasa
C	-	+	Reconocimiento, desnaturalización inicial (complejo con hRAD23b, centrin)
D	-	-	TFIIH helicase
E	-	+	Reconocimiento
F	-	-	Endonucleasa (complejo con ERCC1)
G	-	-	Endonucleasa, estabiliza TFIIH
Variante	+	+	DNA polimerasa de traspaso de lesiones

D N A R E P I A N R

Consecuencias clínicas: Xeroderma Pigmentosum



Síntomas en pacientes con XP

Symptoms and detection

blistering or freckling on minimum sun exposure

premature aging of skin, lips, eyes, mouth and tongue; with significant increased incidence of cancer in these same areas

blindness resulting from eye lesions or surgery for skin cancer close to the eyes

progressive neurological complications including:

- developmental disabilities

- mental retardation

- high frequency hearing loss, progressing to deafness

La severidad depende de:

- ◇ Las mutaciones (homocigóticas o heterocigóticas)
- ◇ La base genética:
 - Sistema inmunológico
 - Sistemas de eliminación de oxidantes
- ◇ El medio ambiente (protección contra el sol)

DNA REPAIR

Genetic factors

Very rare Prevalence is estimated at 1:1,000,000 in the United States.

Certain populations have a higher prevalence. For example, in Japan, the prevalence is estimated as 1:40,000. Prevalence is increased in North Africa (Tunisia, Algeria, Morocco, Libya, and Egypt) and the Middle East (Turkey, Israel, and Syria), especially in communities in which consanguinity is common.

Clinical diagnosis possible

Life threatening

The DNA damage is cumulative and irreversible

up to 2000-fold increased risk of skin cancer, or pre-cancerous tumors and mouth and eye tumors

Consecuencias clínicas: Xeroderma Pigmentosum



A



B

Único tratamiento disponible en este momento....

Enfermedades humanas deficientes en NER



Xeroderma pigmentosum (XP)



Síndrome de Cockayne (CS)

Síndrome UV-sensitivo (UV^SS)

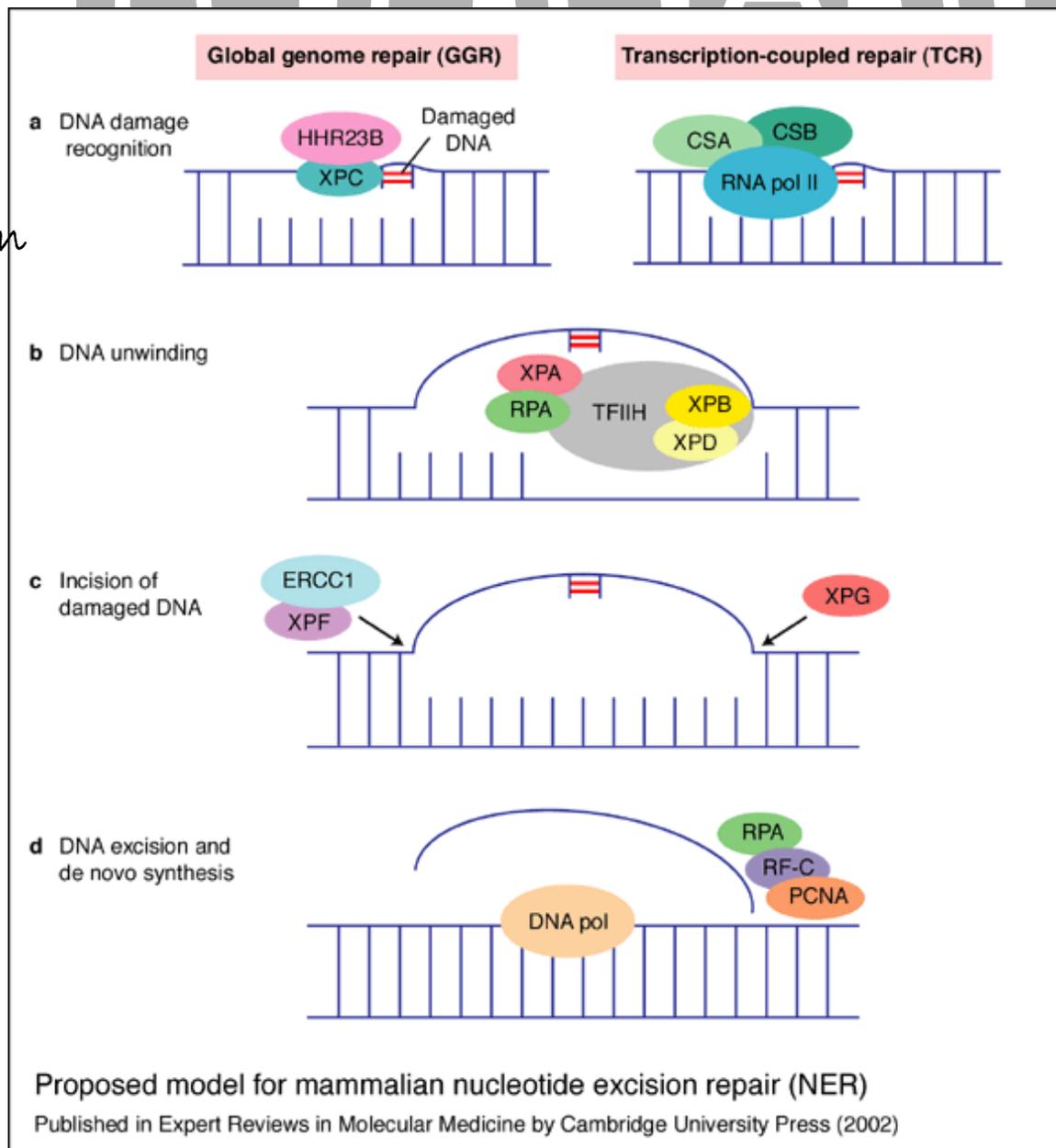


Tricotiodistrofia (TTD)



Características clínicas	XP	CS	TTD	UV ^S S
Dermatológicas:				
Quemaduras agudas	+	+	+/-	+
Telangiectasia	+	+	+/-	+
Pecas	+	-/+	+/-	+
Tumores de piel	+	-	-	-
Otros órganos & sistemas:				
Anormalidades oculares	-	+	+	-
Defectos neurológicos	+	+	+	-
Reflejos tendónales anormales	+	+	-	-
Inmadurez sexual	+	+	+	-
Enanismo caquéctico	-	+	+	-
Defectos óseos, osteoporosis	-	+	+	-
Defectos del cabello y uñas	-	-	+	-

Mecanismo de reparación de aductos específico de irradiación UV?



Síndrome de Cockayne

Criterios requeridos para el diagnóstico:

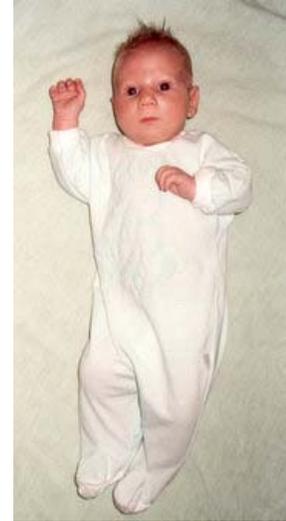
- ◇ Falta de crecimiento, baja estatura (<5to percentil)
- ◇ Disfunción neurológica progresiva, leucodistrofia (degeneración progresiva de la sustancia blanca)
- ◇ Microcefalia

Criterios adicionales (por lo menos 5):

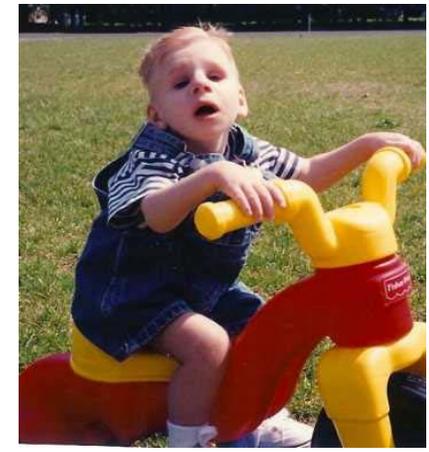
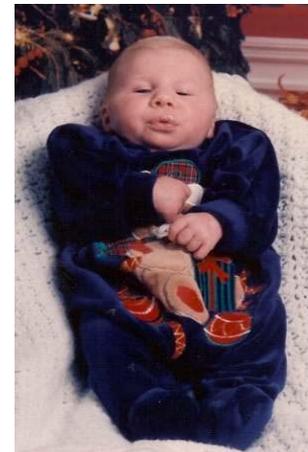
- ◇ Sensibilidad a la luz solar, quemaduras
- ◇ Neuropatía periferal desmielinizante
- ◇ Retinopatía pigmentaria y/o cataratas
- ◇ Pérdida del oído sensorineural
- ◇ Enanismo caquéctico
- ◇ Ojos hundidos
- ◇ Postura encorvada
- ◇ Progeria (envejecimiento prematuro)
- ◇ Corta vida

Otros síntomas:

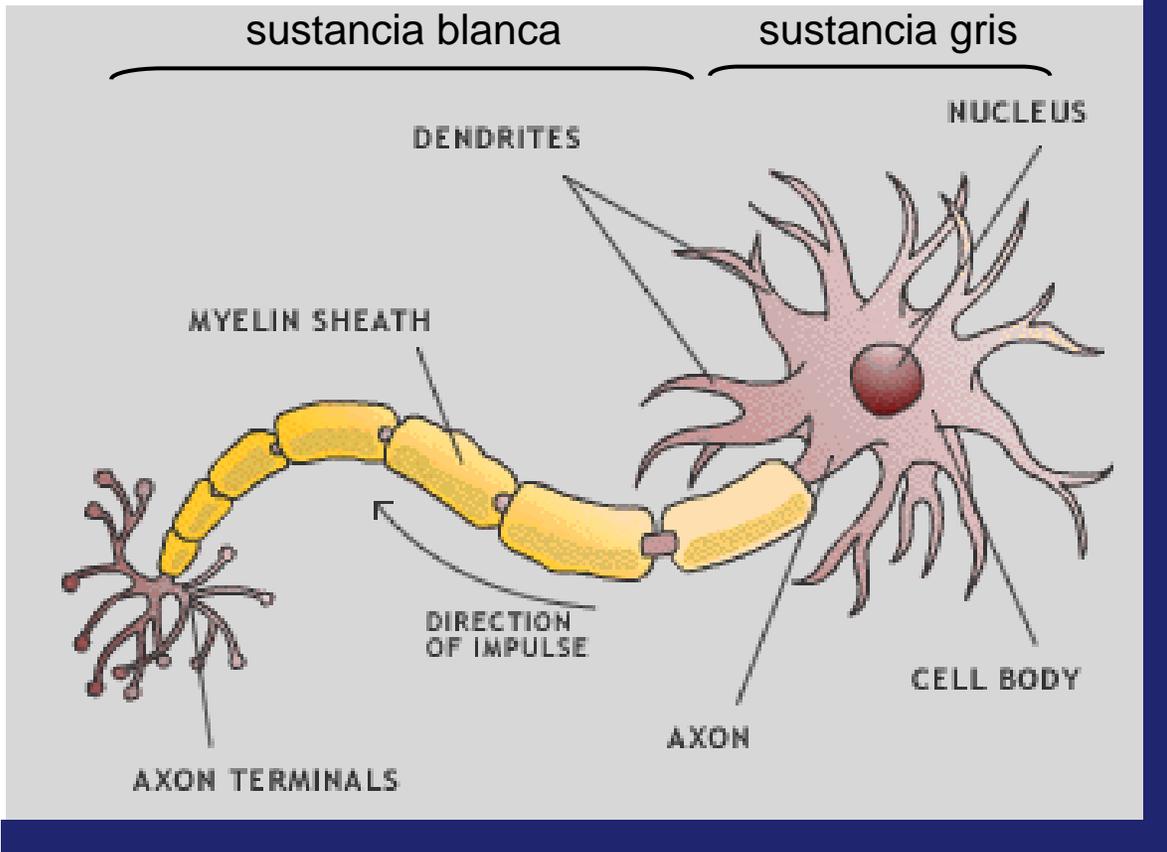
- ◇ Defectos del andar, contracturas, espasticidad, temblores
- ◇ Caries dentales
- ◇ Defectos de circulación (manos y pies fríos), temperatura corporal baja
- ◇ Problemas alimentarios - Dormir con ojos abiertos
- ◇ Calcificaciones en los ganglios basales
- ◇ Anormalidades del hígado; □enzimas hepáticas elevadas
- ◇ Hipertensión - picazón severa - osteoporosis - hiper-reflexia



Ian - falleció a los 5 años



Brandon - falleció a los 6 años



La mielina forma la **sustancia blanca**. Es un fosfolípido que aísla los axones, incrementando la velocidad de los impulsos eléctricos. Dismielinización (mielina anormal) ocurre en CS, TTD y en el síndrome autoinmune Aicardi-Goutières.

- Neurodegeneración en CS no es debida a defectos en la reparación del DNA por NER.

Las células neurales forman la **sustancia gris**. La pérdida de neuronas en NER-deficiente XP puede ser causada por acumulación de lesiones en el DNA, como la purinas cíclicas y productos de la peroxidación de lípidos, reparados por NER.

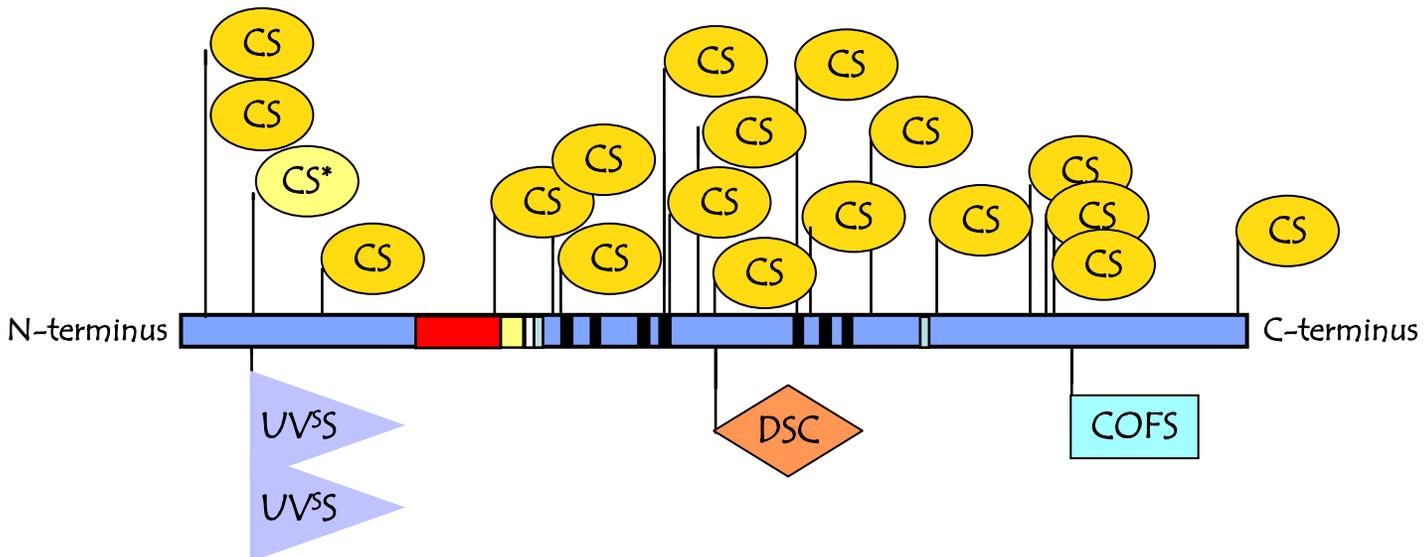
- Neurodegeneración en XP puede ser debida a defectos en NER.

La proteína CSB:

Miembro de la familia de proteínas SWI/SNF, remodeladoras de los nucleosomas.

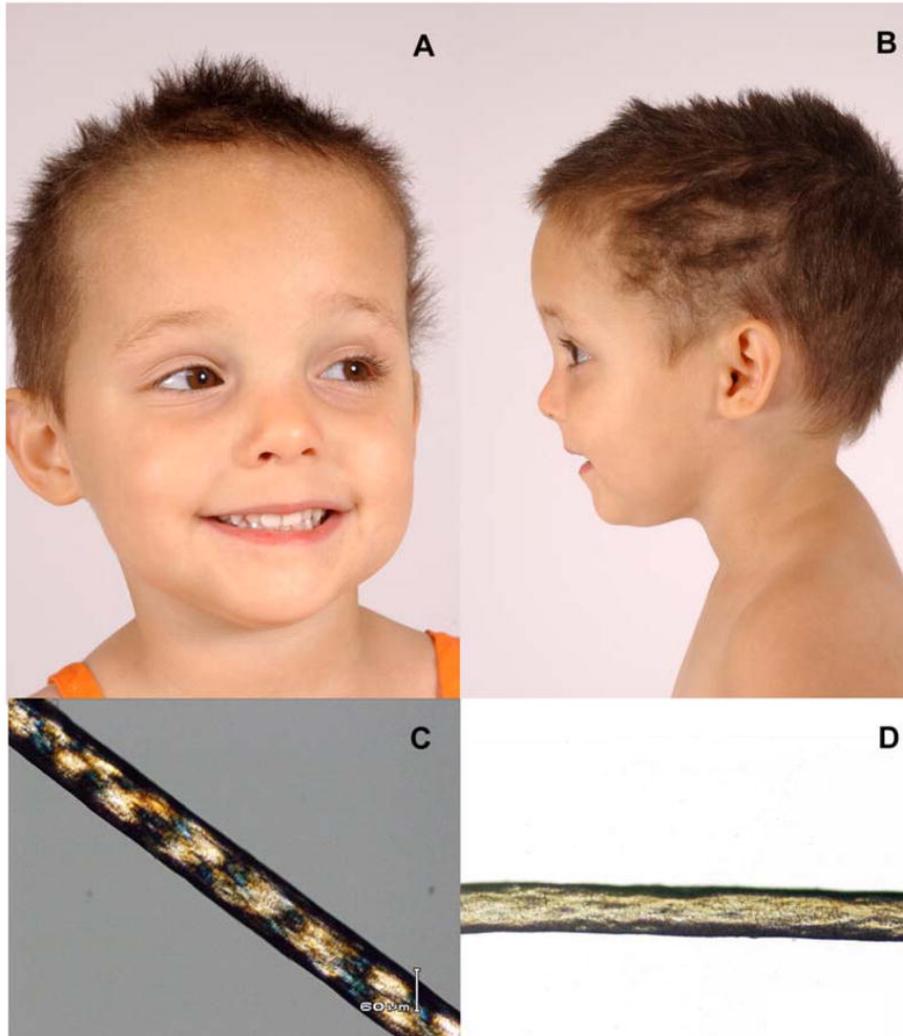
- ATPasa DNA-dependiente
- Factor remodelador de cromatina
- Factor estimulador de la transcripción

Mutaciones en la proteína CSB



Tricotiodistrofia

Síntomas similares a CS



Diagnóstico:

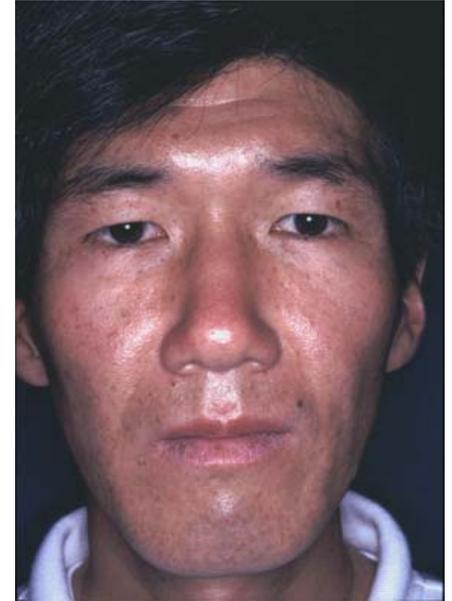
- Pelo quebradizo, deficiente en azufre
- La microscopía polarizada muestra bandas alternadas (cola de tigre)
- Estructura anormal de la hebra capilar

Grupos de complementación:

- XPB
 - XPD
 - TTD-A
- }] fotosensibles, NER⁻
componentes de TFIIH
-
- TTDN1
 - ?
 - ?
- }] no fotosensibles, NER⁺
función desconocida

Síndrome UV-sensitivo

- **7 pacientes**
 - 5 japoneses
 - 1 israelita
 - 1 francés
- **3 grupos de complementación**
 - UV^SS-A: mutación desconocida
 - UV^SS-CSB: mutación en el gen *CSB*
 - UV^SS-CSA: mutación en el gen *CSA*
- **Características:**
 - Muy sensible a quemaduras de sol
 - Pigmentación anormal de la piel
 - NO cáncer
 - NO degeneración neurológica
 - NO problemas de desarrollo o crecimiento



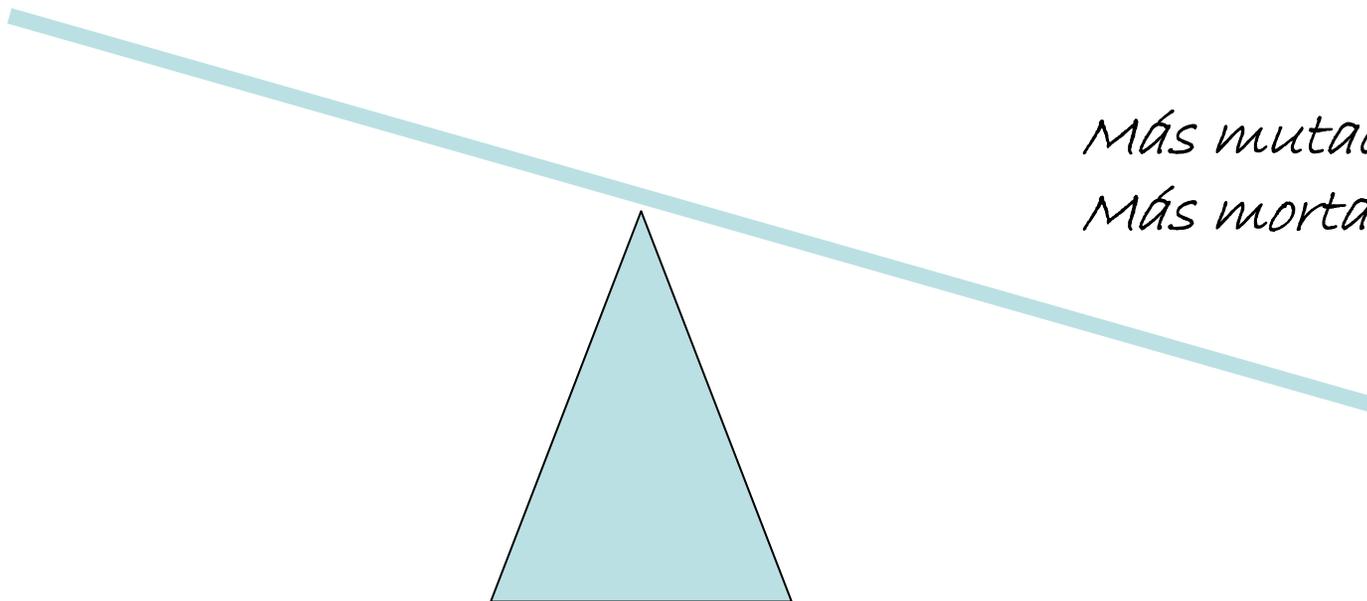
DNA REPAIR

*Más estabilidad genómica
Más sobrevivida*

*Más mutaciones
Más mortalidad*

Reparación eficiente

Reparación ineficiente



Otros
Defectos
en
Vías
de
Reparación
de ADN

NHEJ/V(D)J recombination deficiency		
Inactivation of Ku70 or Ku80 in mouse models	Premature aging, cancer predisposition, lymphomas	Ku70 Ku80
Lig4 syndrome/Human immunodeficiency with microcephaly	Microcephaly, leukemia, immunodeficiency, and developmental and growth delay	DNA Ligase IV, XLF/Cerunnos
RS-SCID (radiosensitive-SCID)	Severe-combined immunodeficiency, lymphomas and hypersensitivity to ionizing radiation	Artemis
HR deficiency		
Breast cancer 1, early onset	Breast and ovarian cancer	BRCA1
Breast cancer 2, early onset	Breast and ovarian cancer; predisposition to pancreatic, prostate and gastric cancer and melanoma	BRCA2
DNA SSB repair deficiency		
Spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy (SCAN1)	Ataxia, neurodegeneration, peripheral axonal motor and sensory neuropathy, muscle weakness	TDP1
Ataxia with oculomotor apraxia 1 (AOA1)	Ataxia, neurodegeneration, oculomotor apraxia and peripheral neuropathy	APTX
DNA cross-link repair deficiency		
Fanconi anaemia	Congenital abnormalities, progressive bone marrow failure, prone to AML, squamous carcinomas of head neck or gynaecological	FANCA-FANCL, BRCA2 (FANCD1)
Mismatch repair deficiency		
Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC)	Colon and gynaecologic cancers	MSH2, MSH3, MSH6, MLH1, PMS2, APC

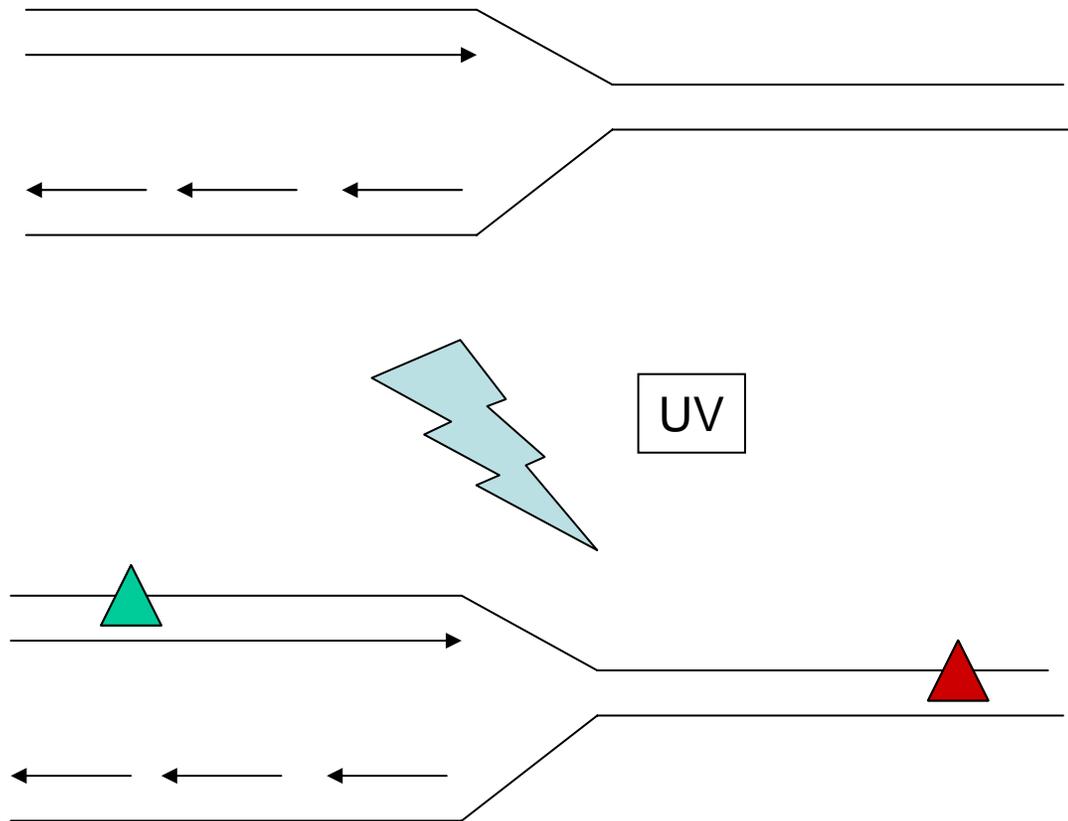
DNA REPAIR

¿Existen otros procesos que contribuyen
a la sobrevivencia y la estabilidad genómica?

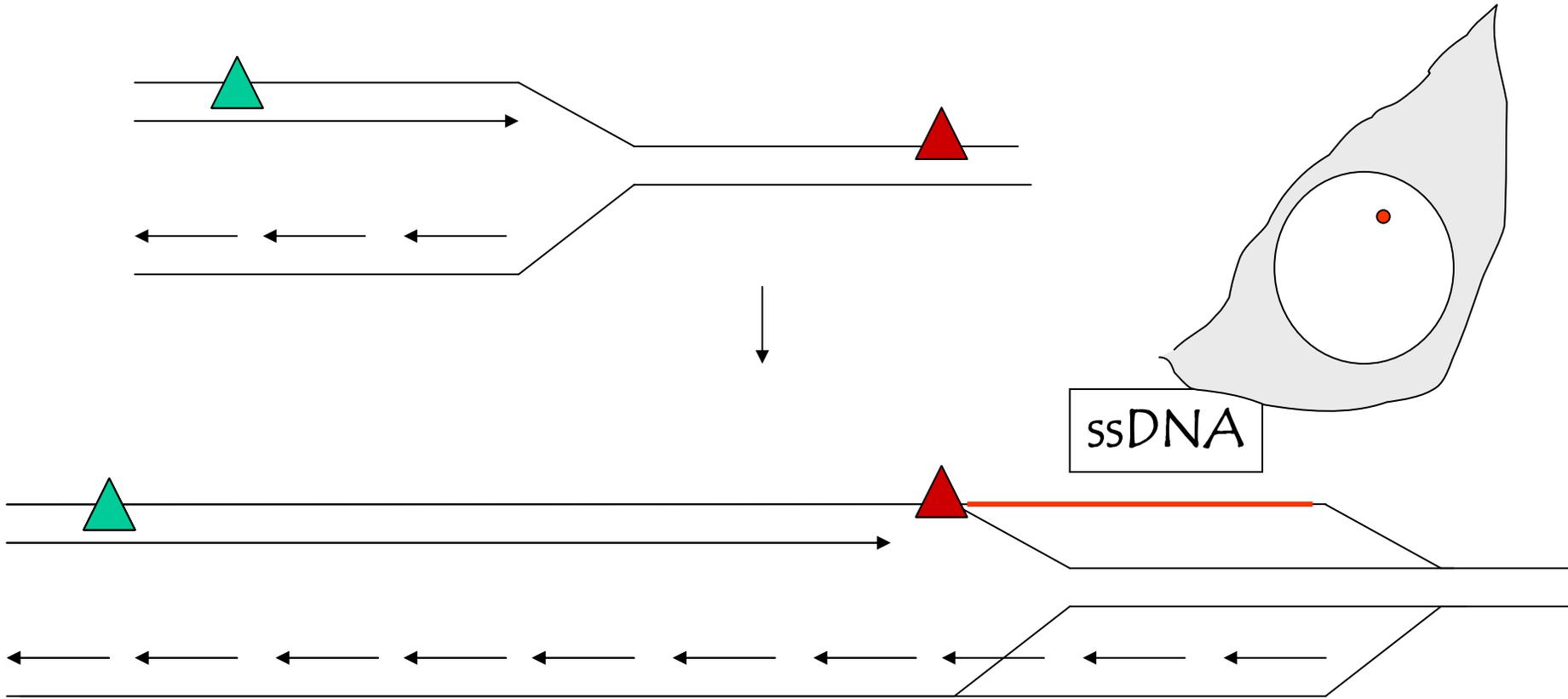
los mecanismos de chequeo

DNA REPAIR

Quando se activan los mecanismos de chequeo?

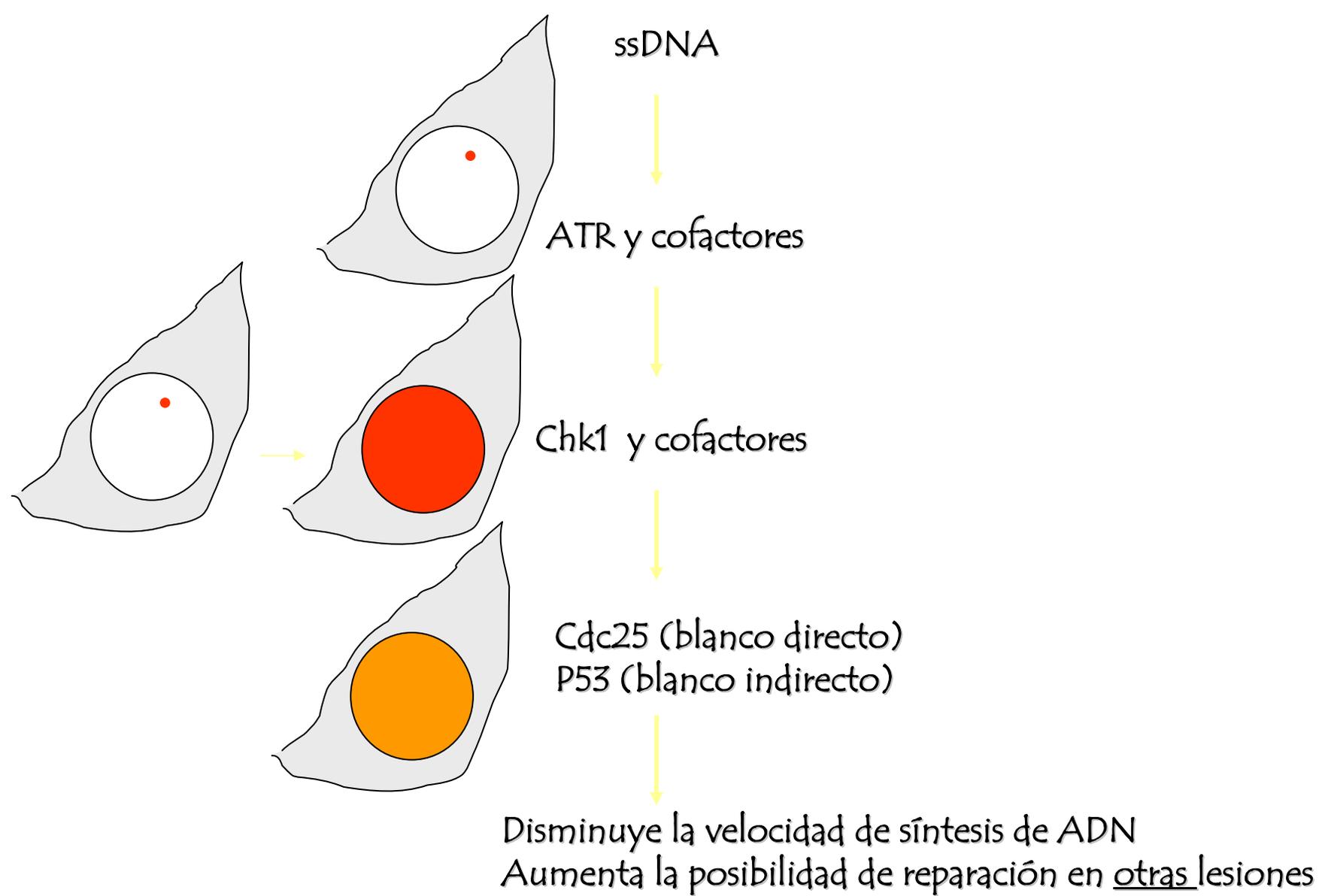


¿Qué pasa cuando la horquilla encuentra una lesión?



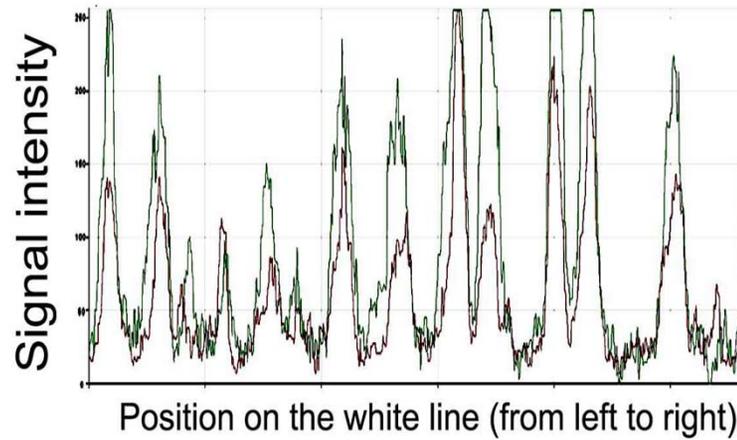
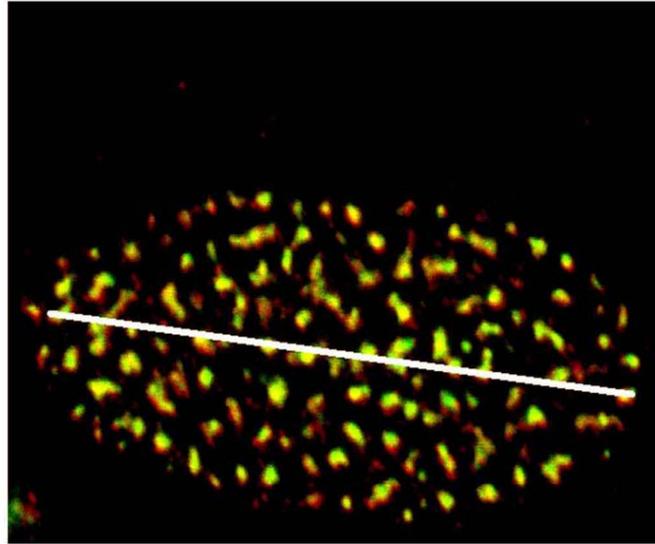
La situación de esta horquilla se debe resolver más tarde

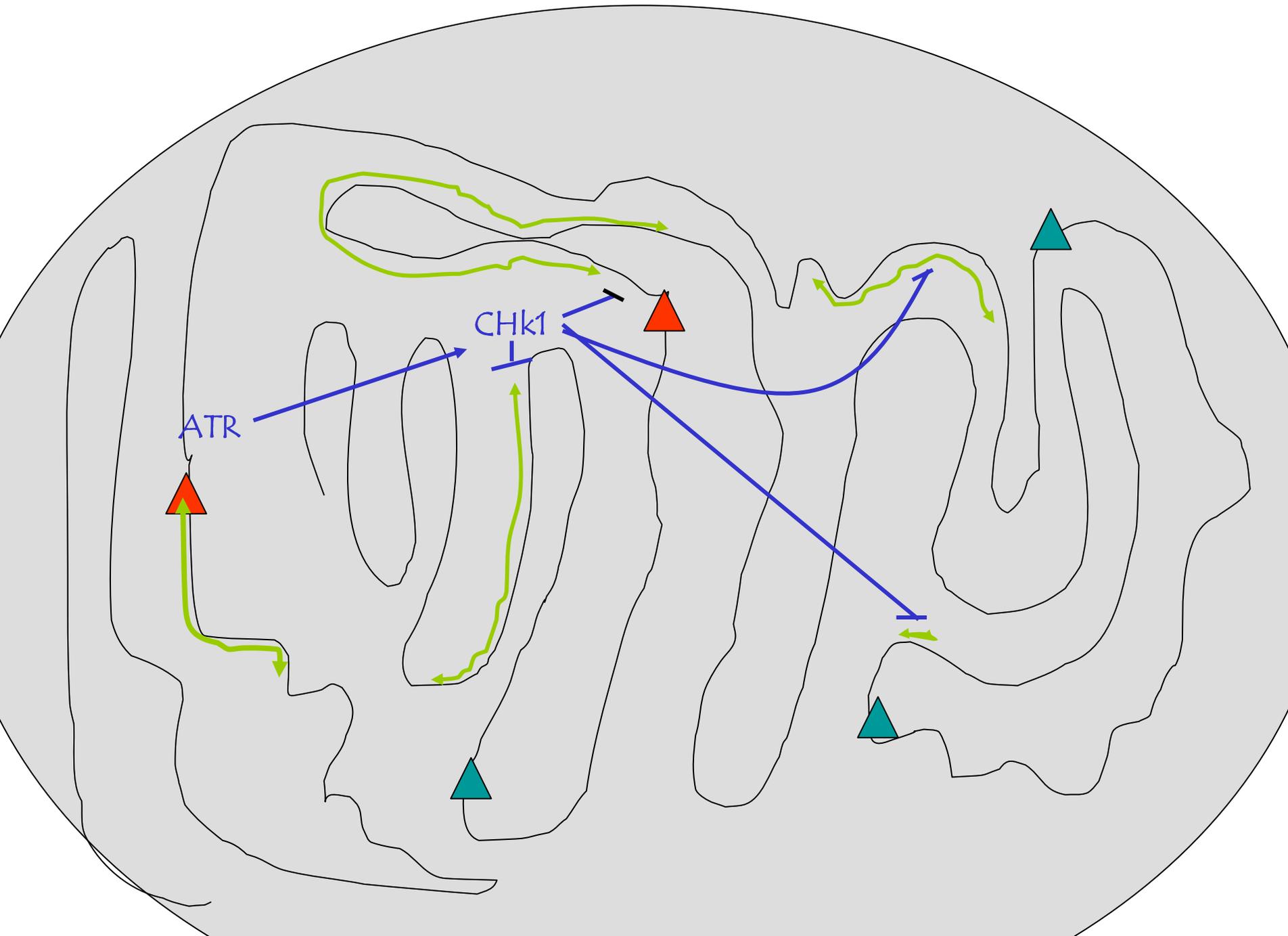
DNA REPAIR



Cientos de horquillas de replicación activas

● BrdU ● PCNA





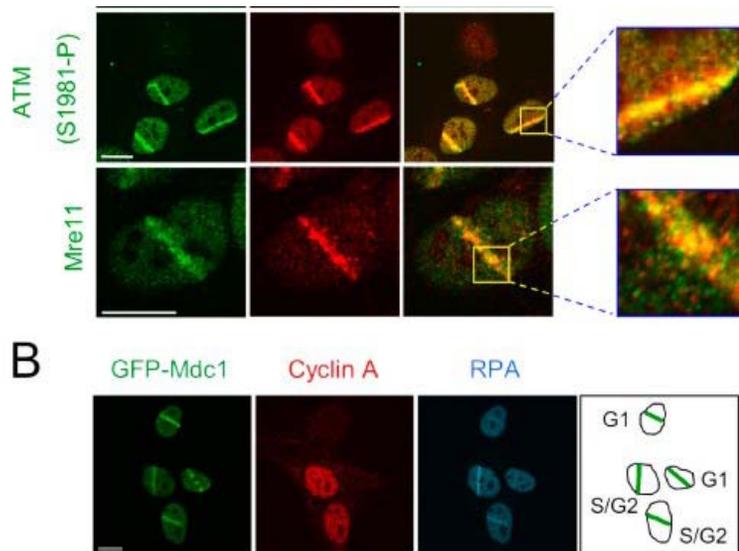


Figure 2. **Protein interactions with the DSB-flanking chromatin.** (A) Exponentially growing U2OS cells were sensitized with BrdU and microirradiated. 1 h later, the cells were fixed and stained with the indicated antibodies. Insets show higher magnifications of the microirradiated fields. (B) Accumulation of checkpoint mediators at the sites of DNA damage can occur throughout interphase. U2OS cells stably expressing GFP-tagged Mdc1 were treated as in A. After fixation, the cells were immunostained for cyclin A and the p32 subunit of RPA to indicate the cell cycle position (schematically illustrated in the right panel). Bars, 10 μm.

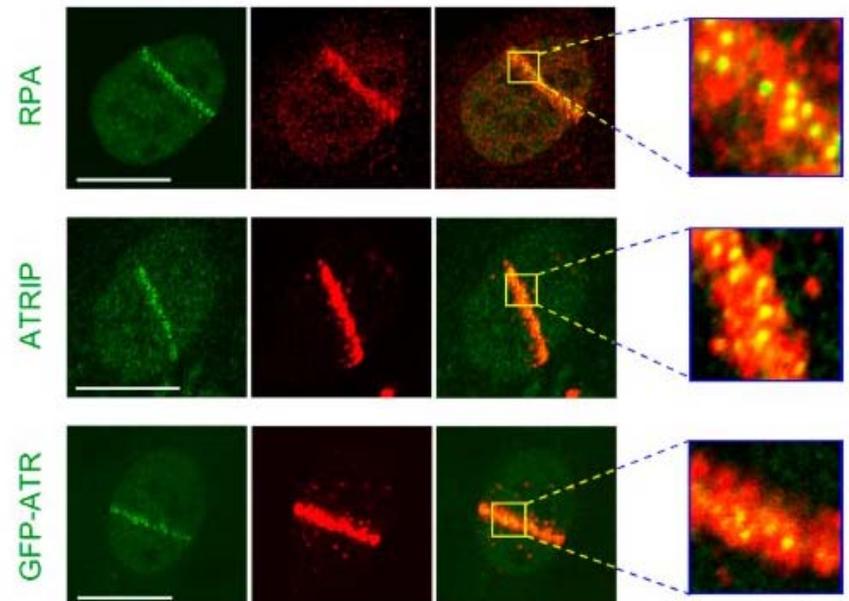


Figure 3. **Protein assemblies restricted to subchromatin microfoci.** U2OS cells were microirradiated as in Fig. 2. Immunostaining with target specific antibodies (FANCD2, Rad51, RPA, and ATRIP) and a direct imaging of GFP-ATR revealed that accumulation of these proteins is restricted to nuclear subdomains that are distinct from the DSB-flanking chromatin compartments (the latter marked by γ -H2AX). Bars, 10 μm.

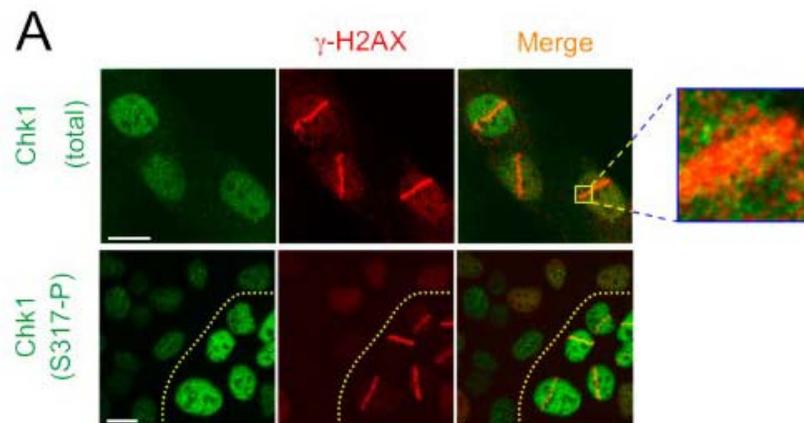
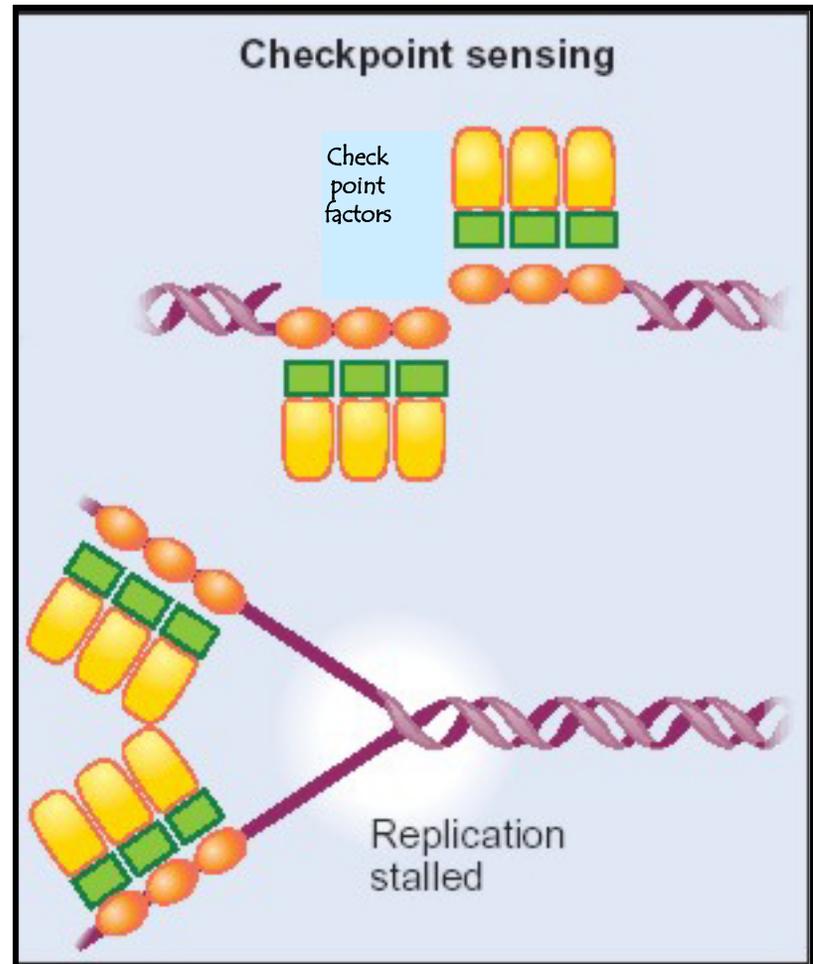


Figure 7. **DSB responses without cytologically discernible protein retention.** (A) U2OS cells were microirradiated as in Fig. 2 and coimmunostained with antibodies to γ -H2AX, total Chk1, or Chk1 phosphorylated on serine 317 (S317-P), as indicated. Although the cells contained DSBs only within the nuclear tracks exposed to the laser (see the γ -H2AX pattern), the activated form of Chk1 was disseminated throughout the nucleus. The dotted yellow line marks the boundary between microirradiated and control cells.

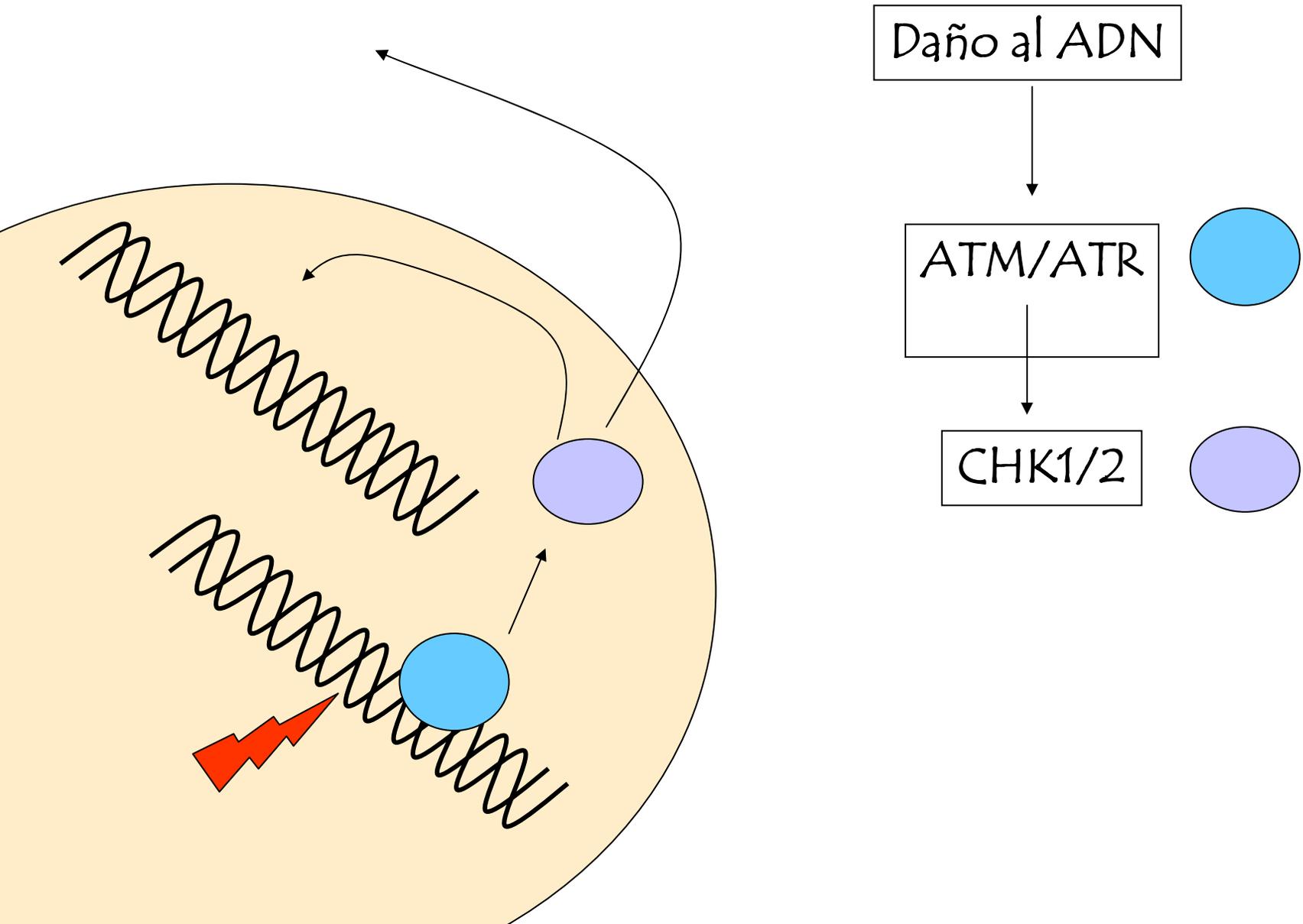
Diferentes tipos de daños se resuelven por diferentes mecanismos de reparación que exponen o no SSDNA



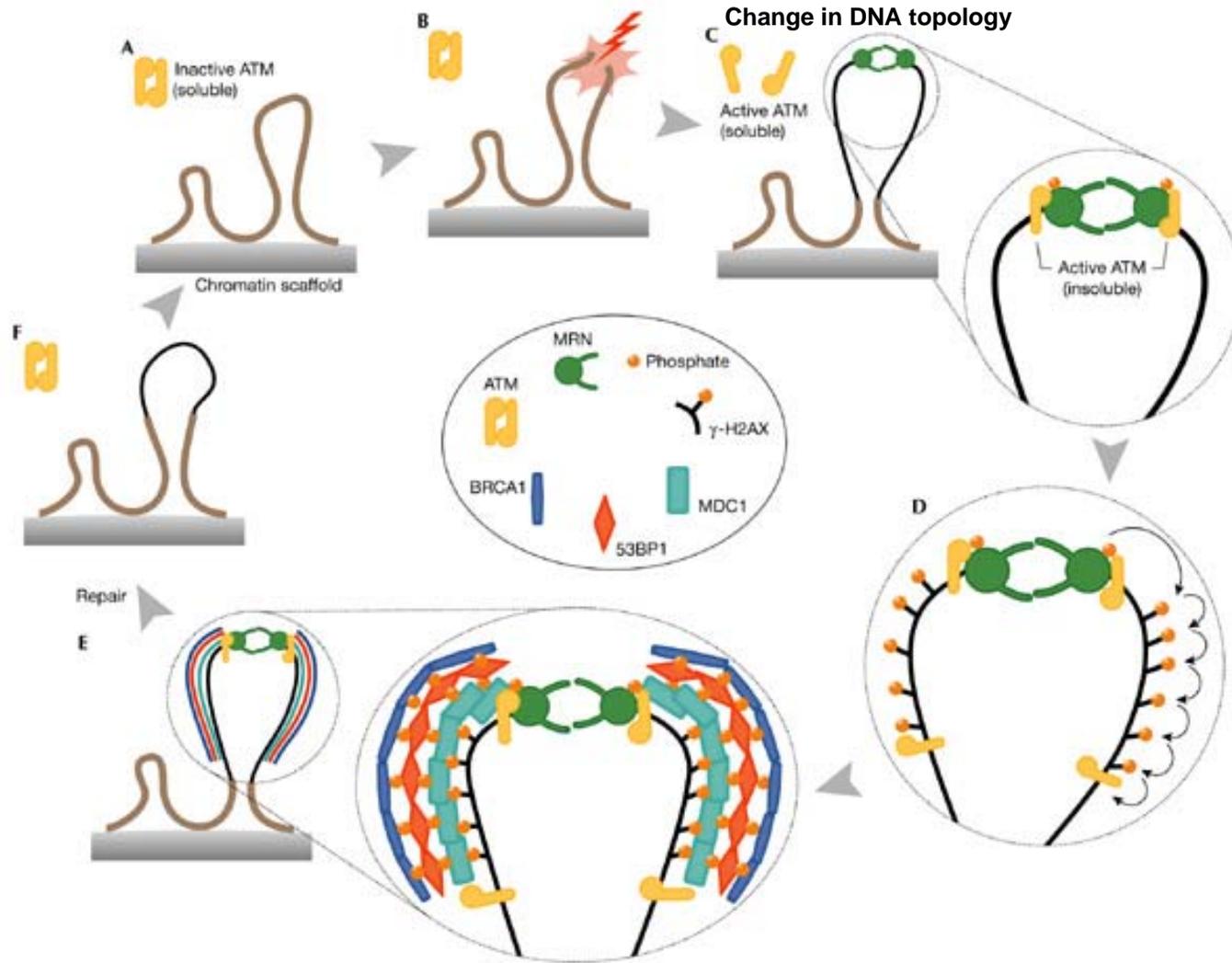
??



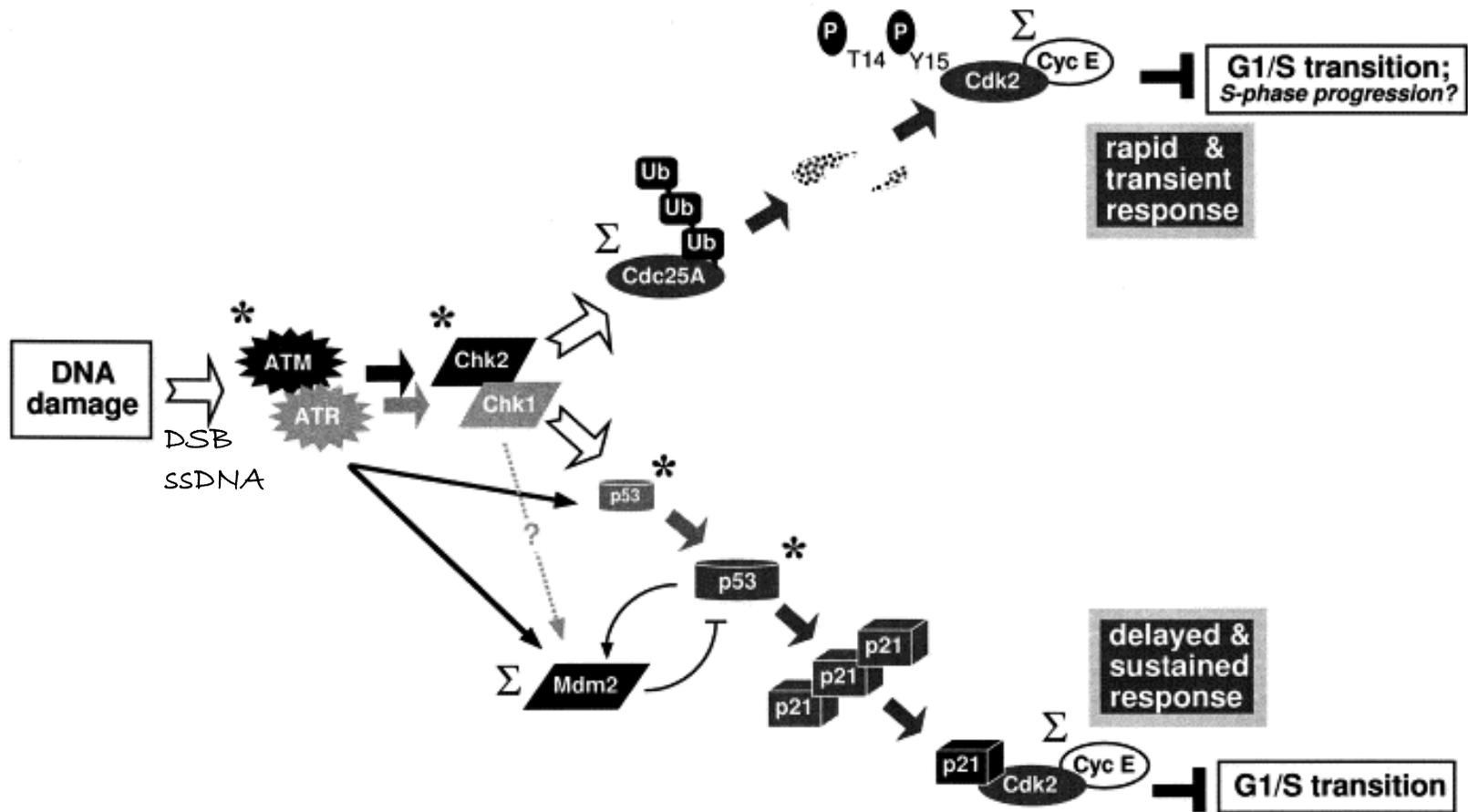
En todas las fases del ciclo celular, el daño al ADN es reconocido por una única cascada de señalización: los mecanismos de chequeo



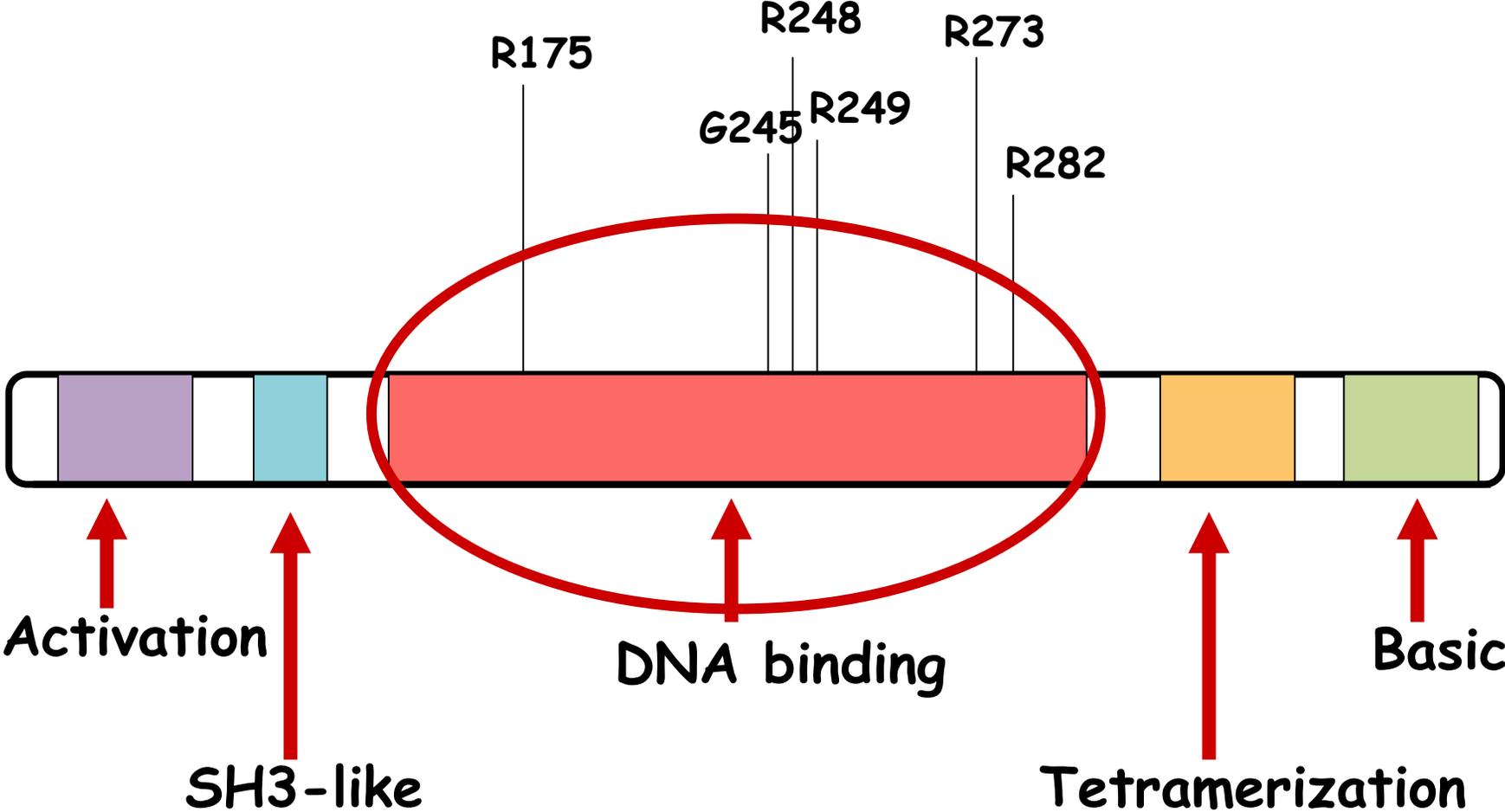
Activación de ATM por presencia de daño a doble cadena



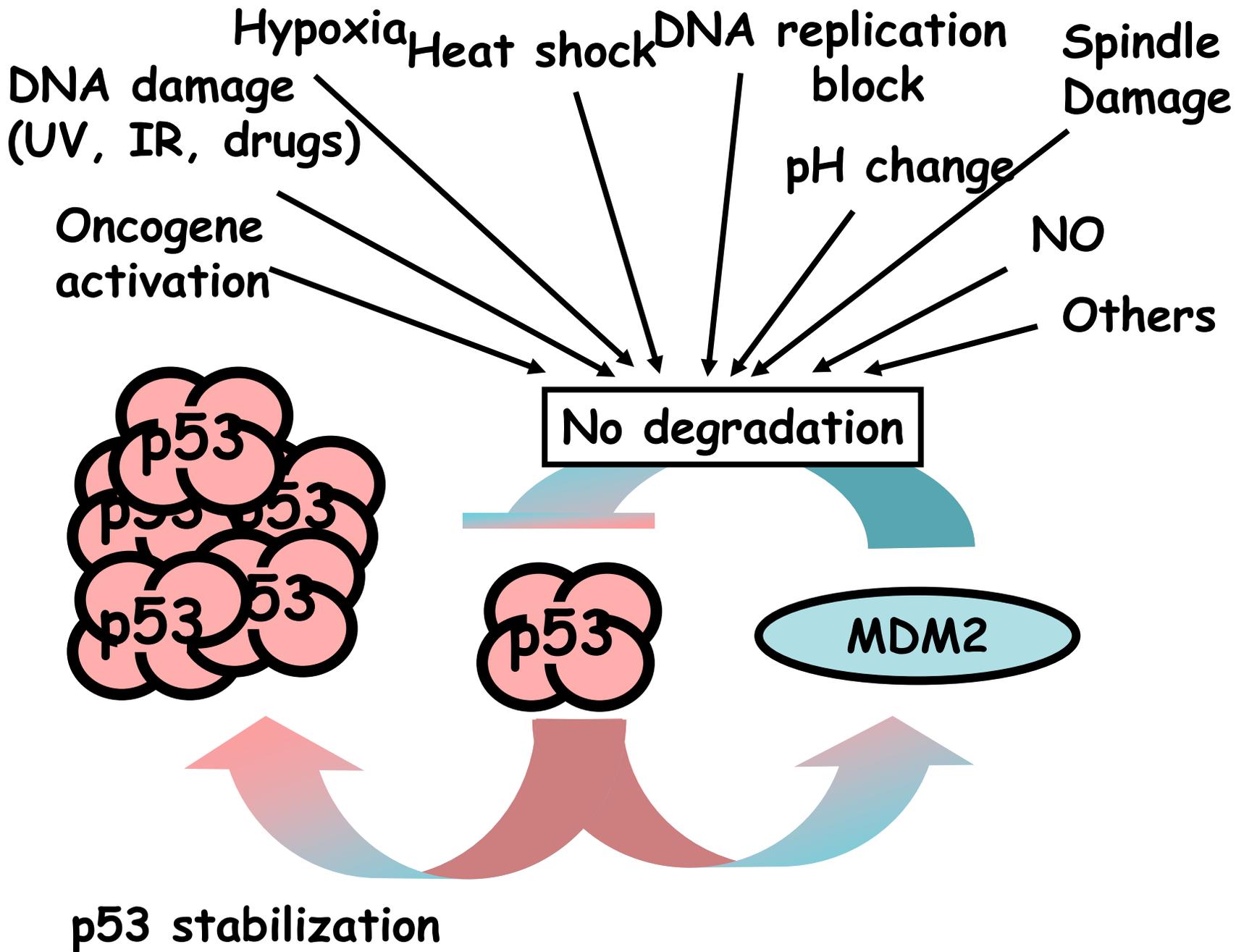
La activación de los mecanismos de chequeo



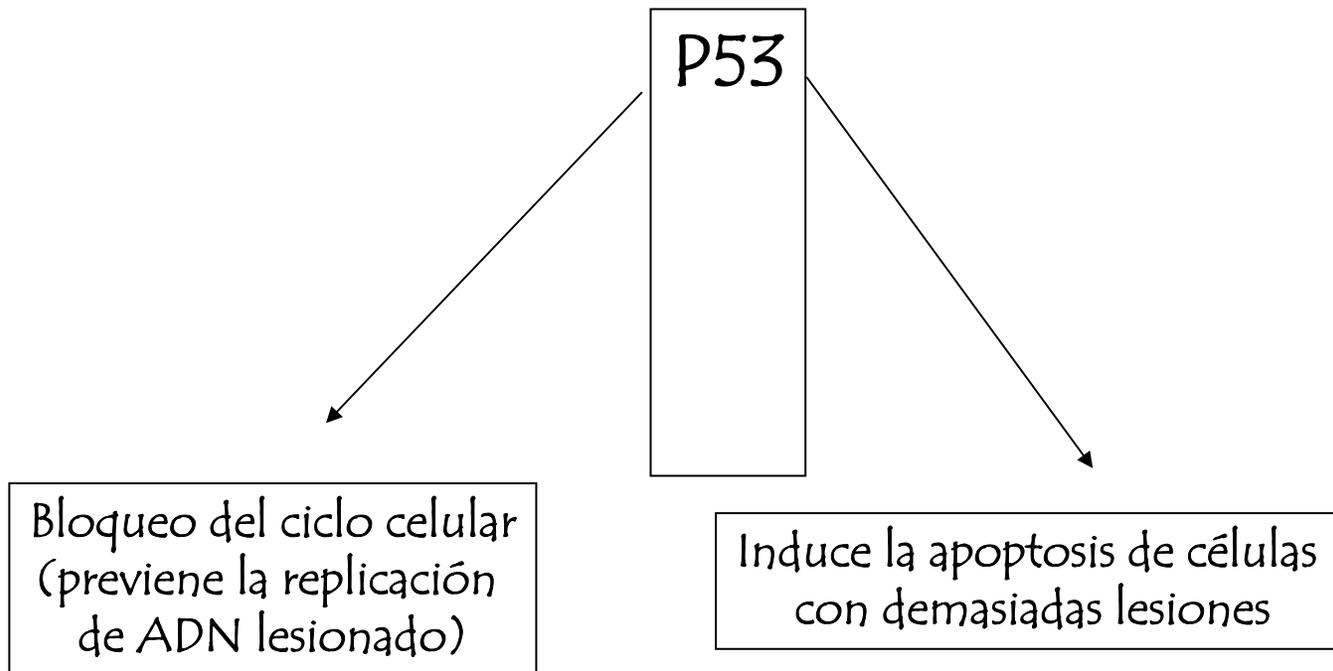
p53 tumor suppressor protein



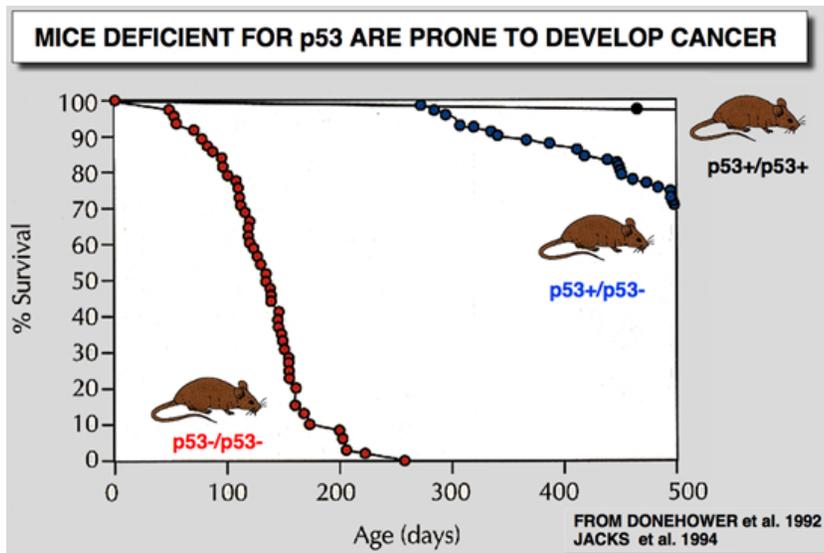
Mecanismo de activación de p53



DNA REPAIR

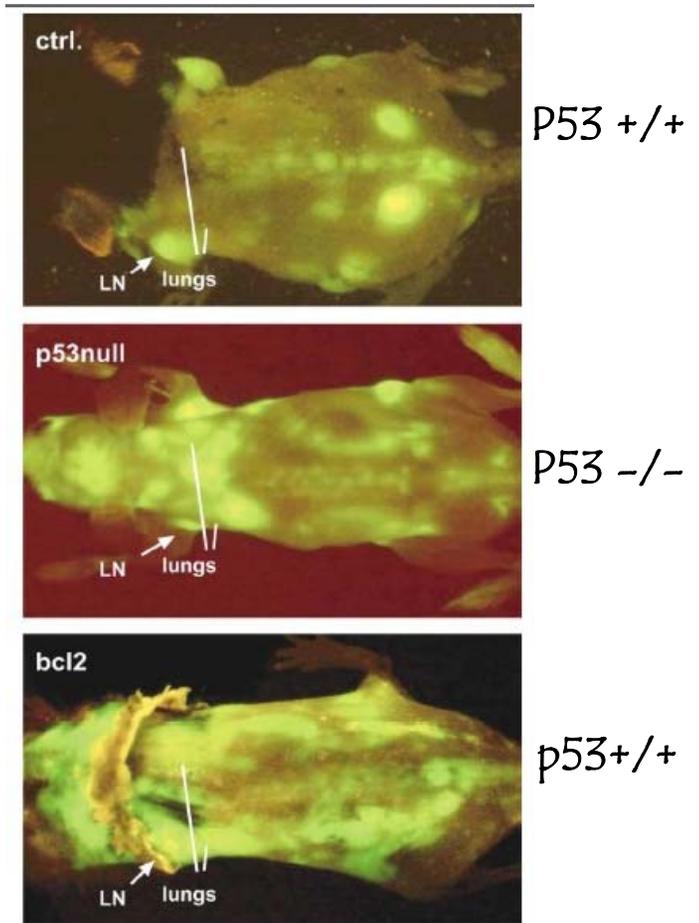


DNA REPAIR



Modelos animais

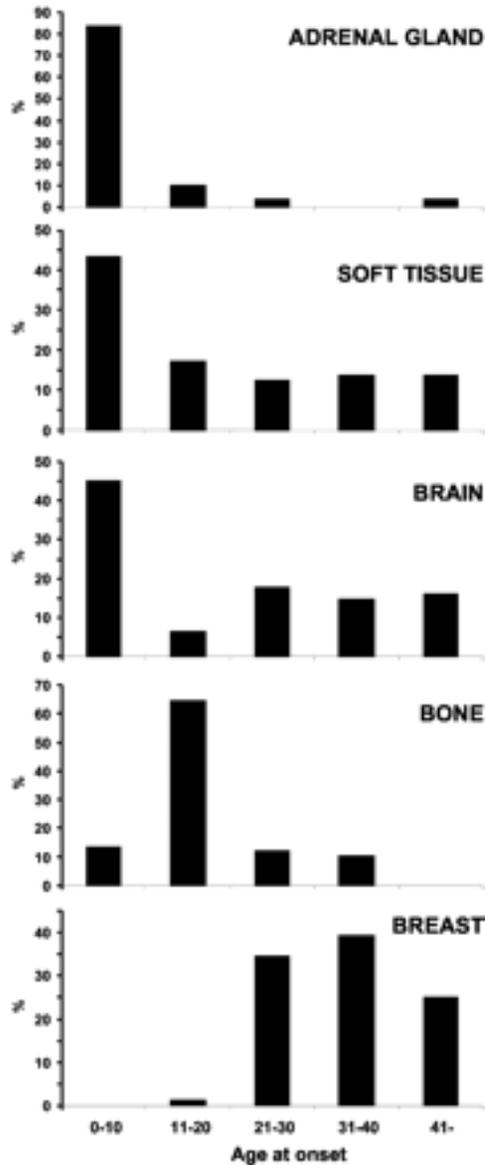
Braço apoptótico bloqueado



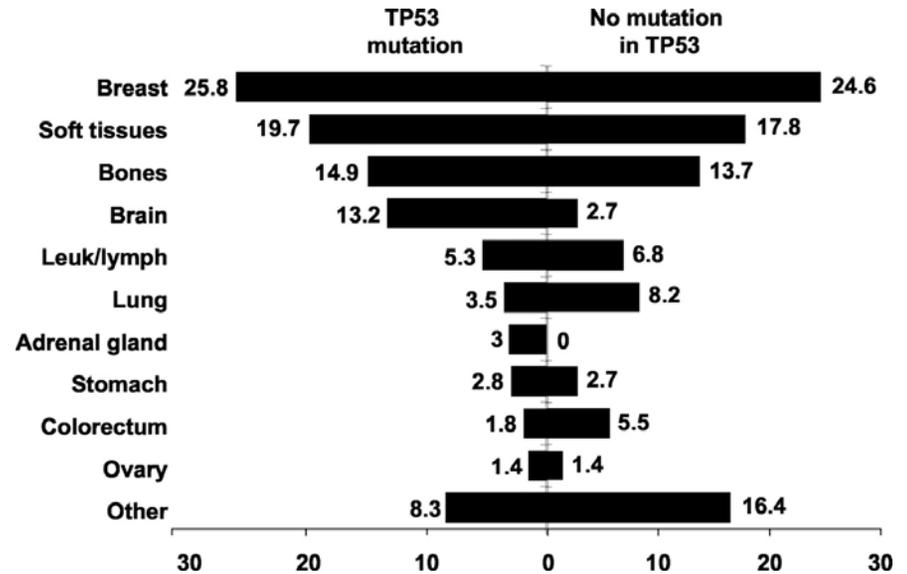
DNA REPAIR

Li Fraumeni Syndrome

La persona es p53m/+
El tumor es p53m/-

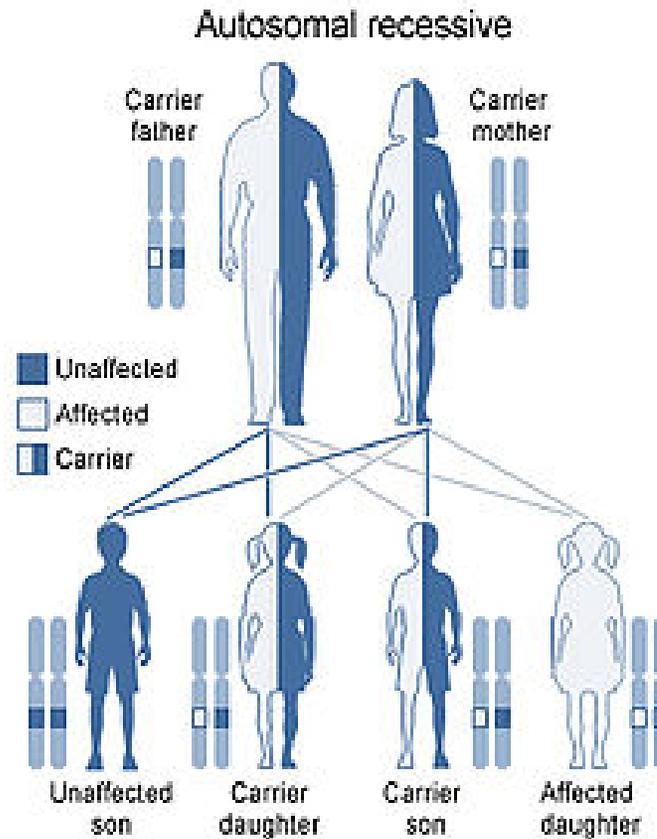


Tumores esporádicos y p53



DNA REPAIR

Necesidad de selección
en la progenie



U.S. National Library of Medicine

DNA

REPAIR

DNA DSB-repair and signal-transduction deficiency		
Li-Fraumeni syndrome	Soft tissue sarcomas, breast cancer, brain tumours	p53
Familial breast cancer (non BRCA1/2)	Predisposition to medium/late-onset breast cancer	Chk2, MRN, ATM, BRIP1, PALB2,
Ataxia telangiectasia	Cerebellar ataxia, telangiectases, immune defects, predisposition to malignancy (mainly lymphomas but also breast cancer)	ATM
Ataxia telangiectasia-like disorder	Mild A-T like features, possibly cancer predisposed	MRE11
Nijmegen breakage syndrome (NBS)	Microcephaly, growth retardation, mental retardation, immunodeficiency, cancer predisposition	NBS1
NBS-like syndrome	NBS-like phenotype	RAD50
RIDDLE syndrome	Radiosensitivity, immunodeficiency, dysmorphic features and learning difficulties	RNF168 (RIDDLEIN)
Seckel syndrome	Marked microcephaly, primordial dwarfism, dysmorphic facial features and mental retardation, possibly AML	ATR, SCKL2, SCKL3
Primary microcephaly 1	Microcephaly, mental retardation	MCPH1/BRIT1
Hutchinson-Gilford progeria syndrome (HGPS) and restrictive dermopathy(RD)	Accelerated ageing (HGPS); neonatal lethality (RD)	Lamin-A

NMR (reconocimiento)

ATM (senado)

Chk2 (efector)

P53 (decisión)

en la otra vía están ATR y Chk1 que muestran letalidad embrional

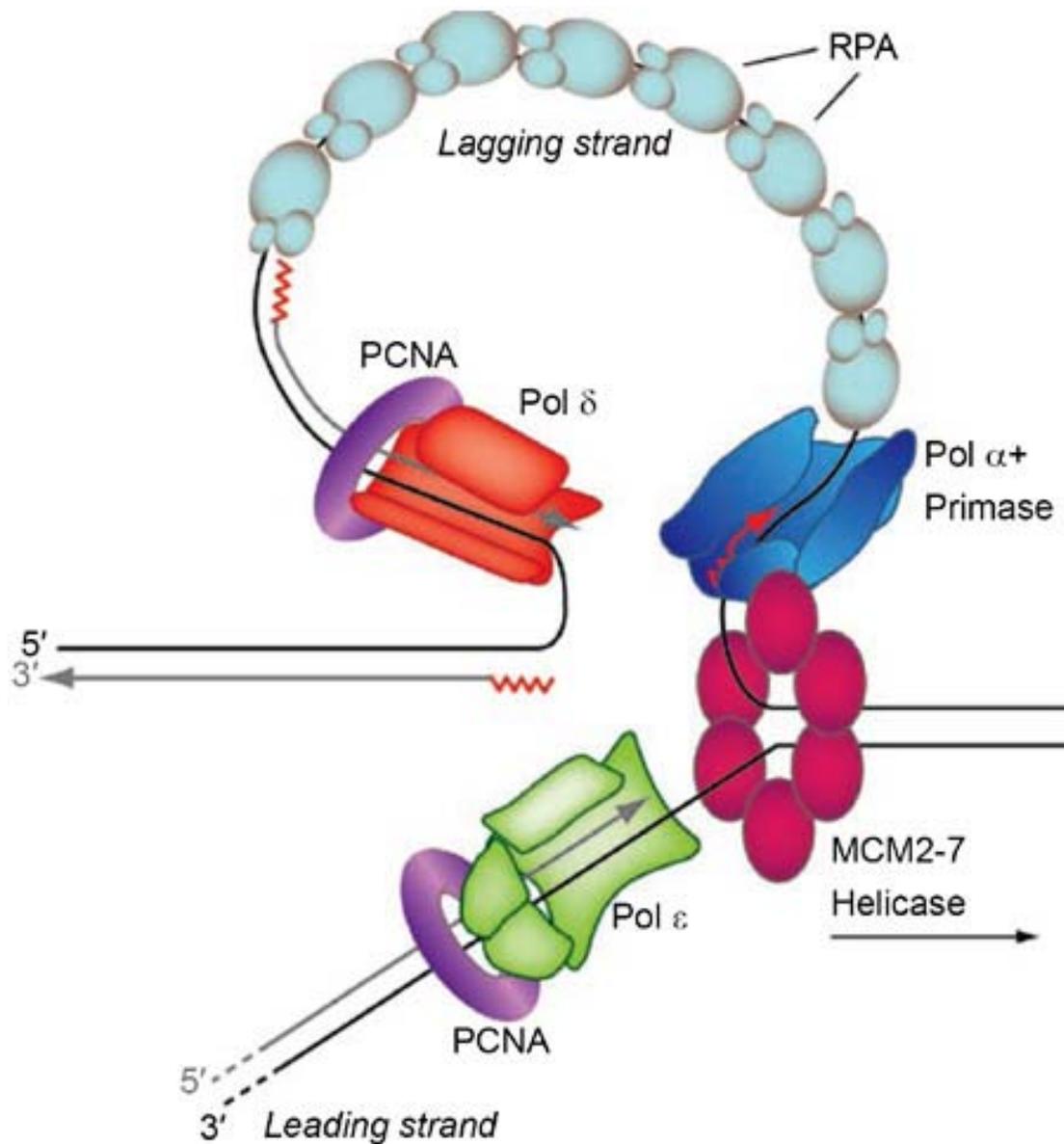
DNA REPAIR

Síntesis de ADN por translesión (TLS)

DNA

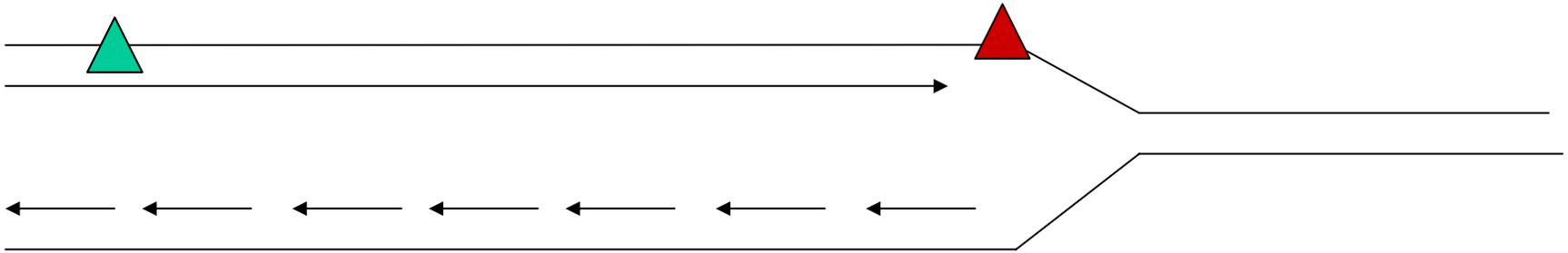
REPAIR

Principales
Factores
Involucrados
En la
Replicación
Del ADN

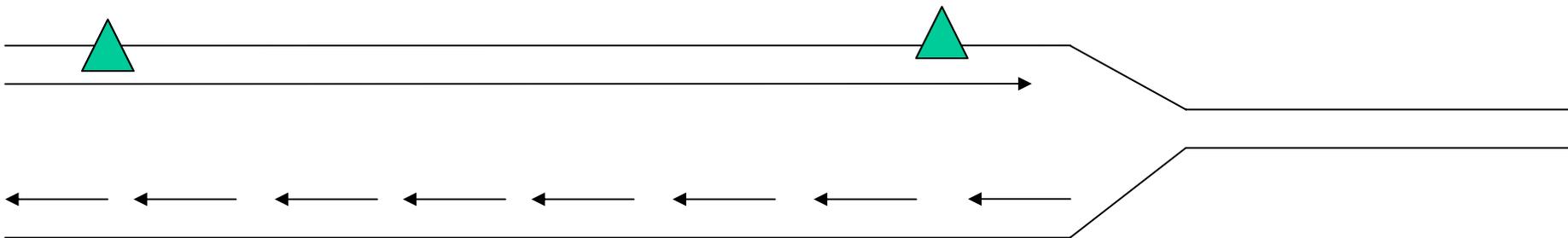


DNA REPAIR

¿Qué pasa cuando la horquilla encuentra una lesión?



Polimerasas especializadas



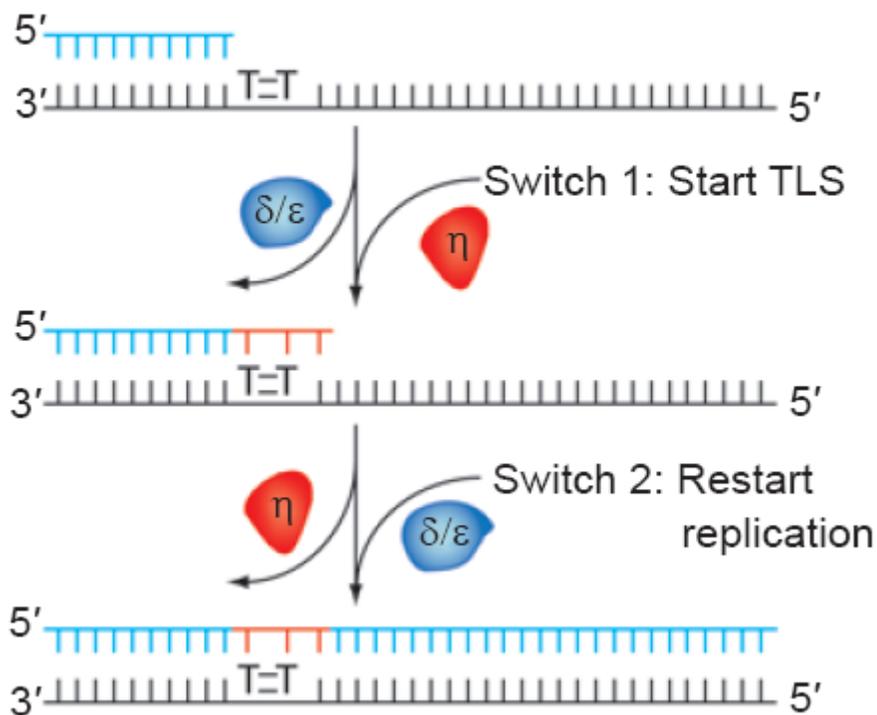
La reparación también debe remover la lesión más tarde

DNA

REPAIR

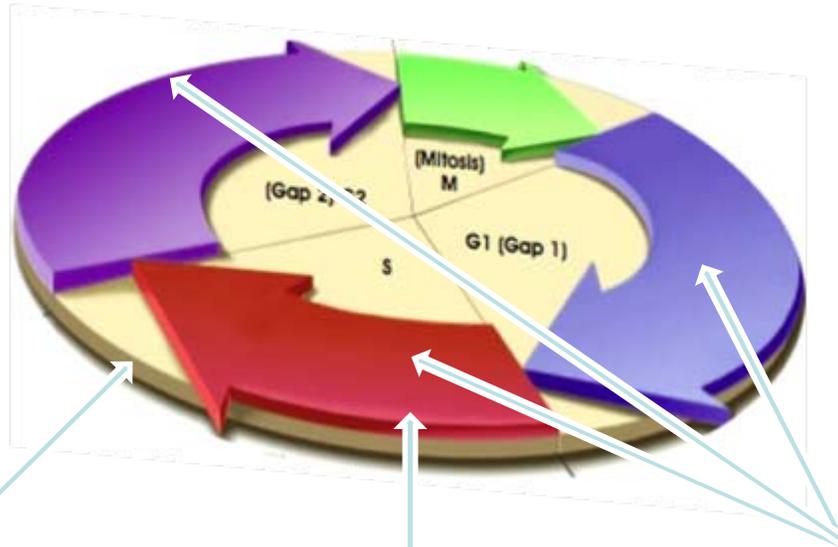
Síntesis por Translesión (TLS)

Co-replication model of TLS

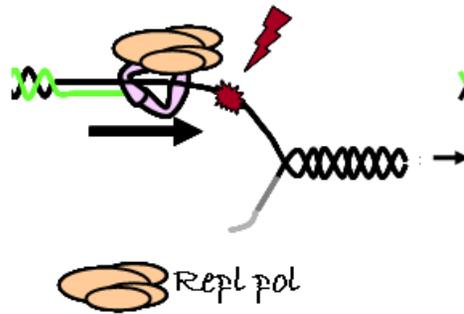


DNA REPAIR

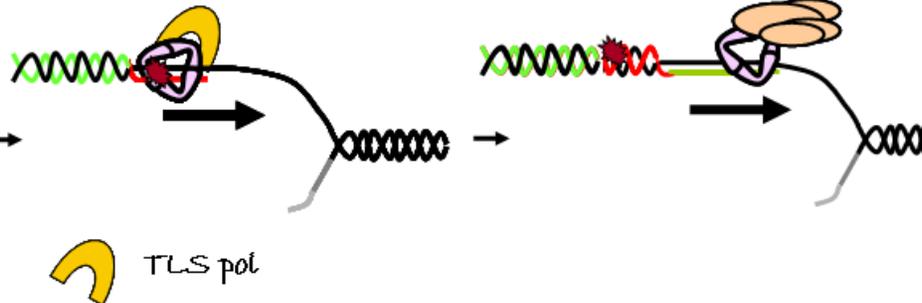
DNA synthesis processes



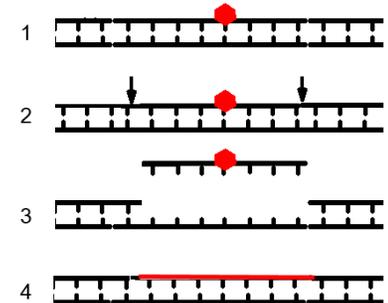
DNA Replication



TLS
(Translesion DNA Synthesis)

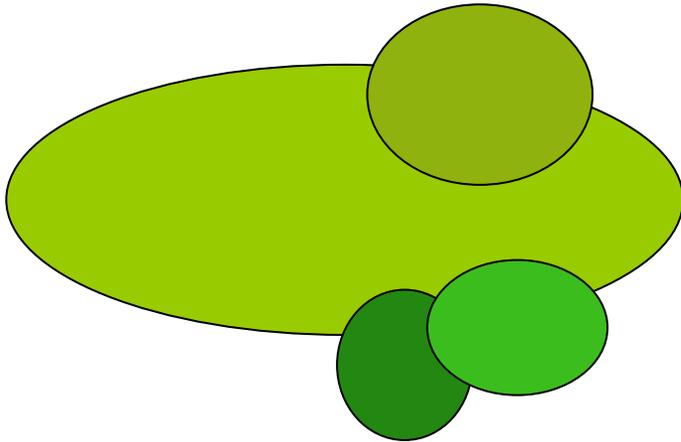


DNA Repair
(NER, BER, HRR)



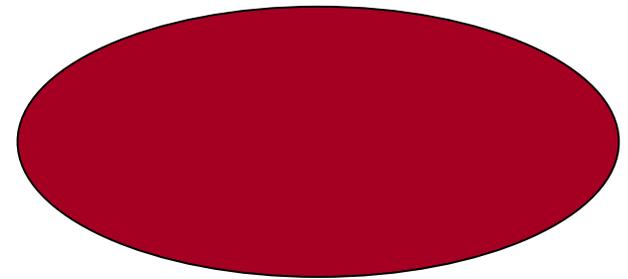
DNA REPAIR

Principales diferencias entre polimerasas replicativas y de translesión



Polimerasa replicativa

vs

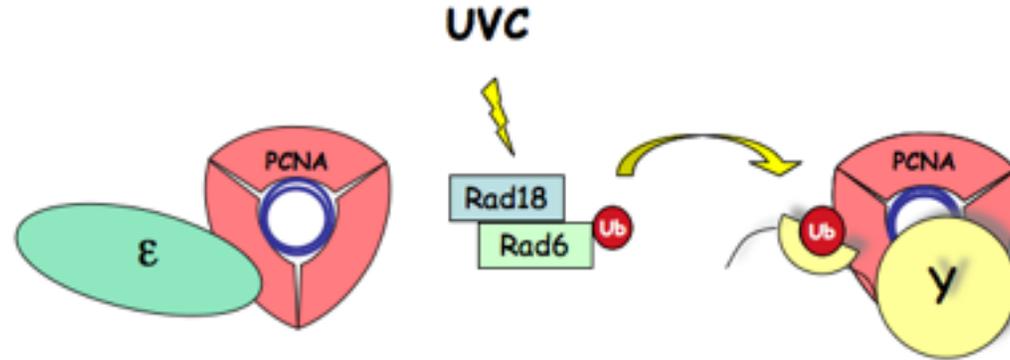


Polimerasa TLS

- Diferente número de subunidades
- Diferente sitio activo
- Actividad de lectura de prueba

DNA REPAIR

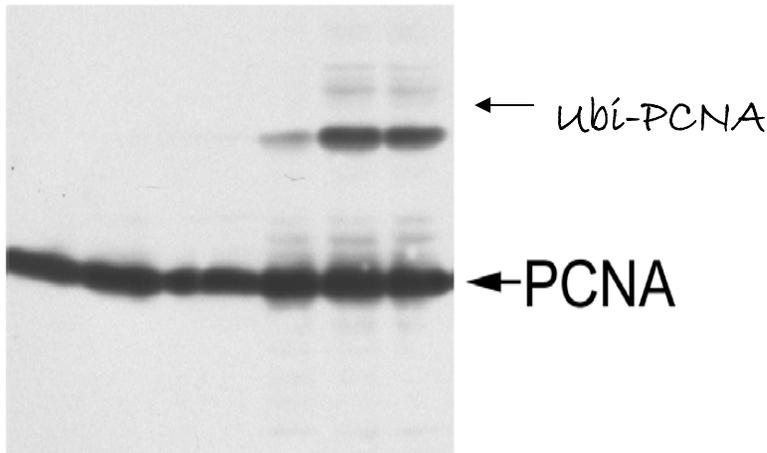
Principales factores involucrados en el intercambio de polimerasas



La forma ubiquitinada de PCNA
aumenta después de irradiación UV

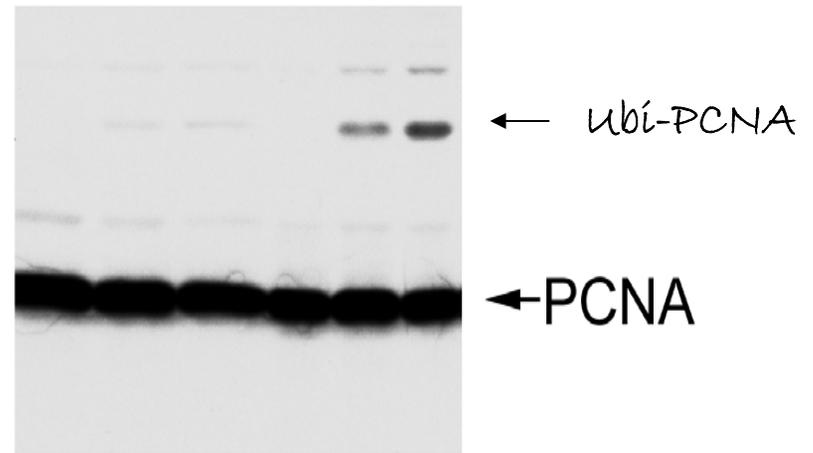
Cell line: HCT116

E			NE			hrs after UV
0	4	6	0	4	6	



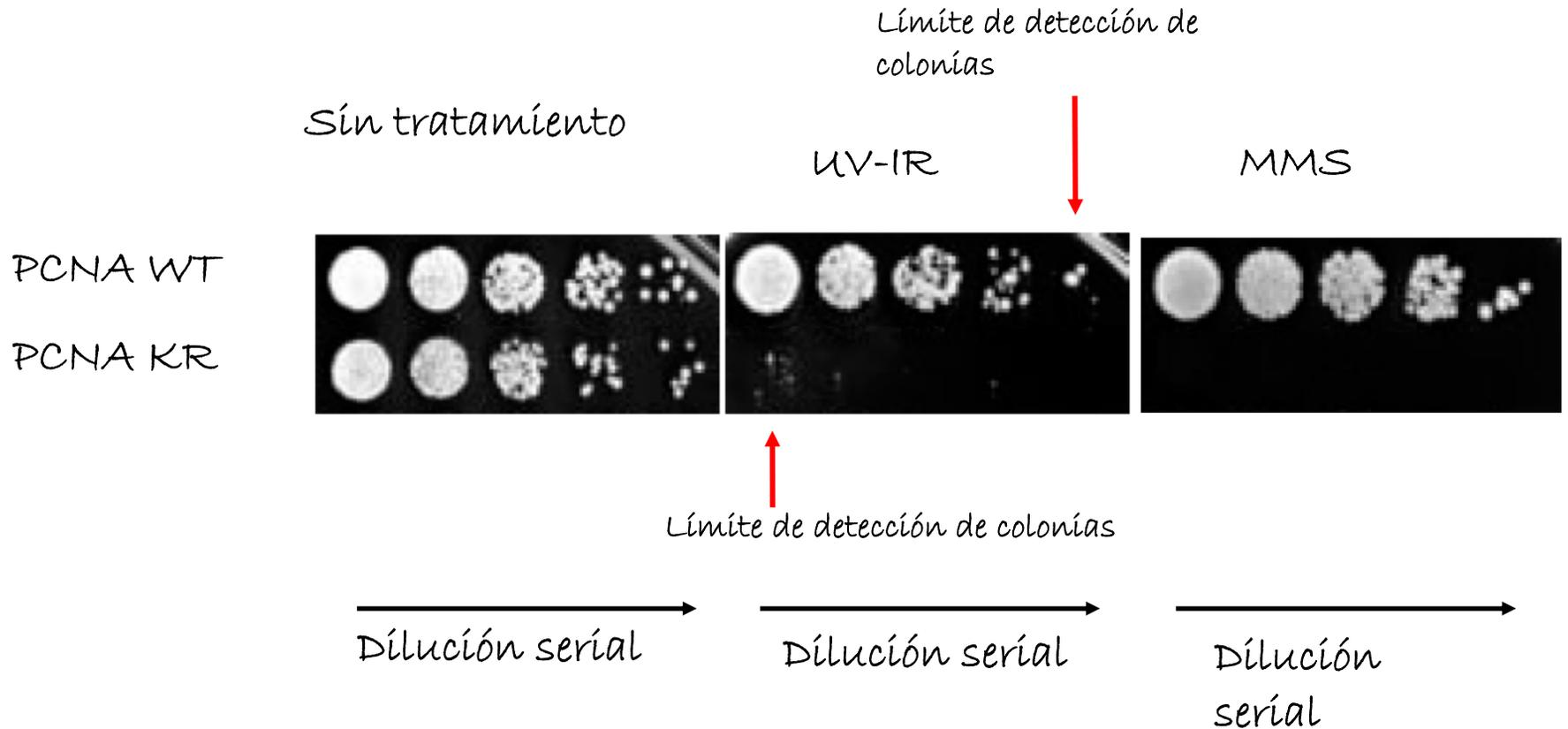
Cell line: H1299

E			NE			hrs after UV
0	4	6	0	4	6	



E (Extractable fraction)
NE (Non extractable fraction)

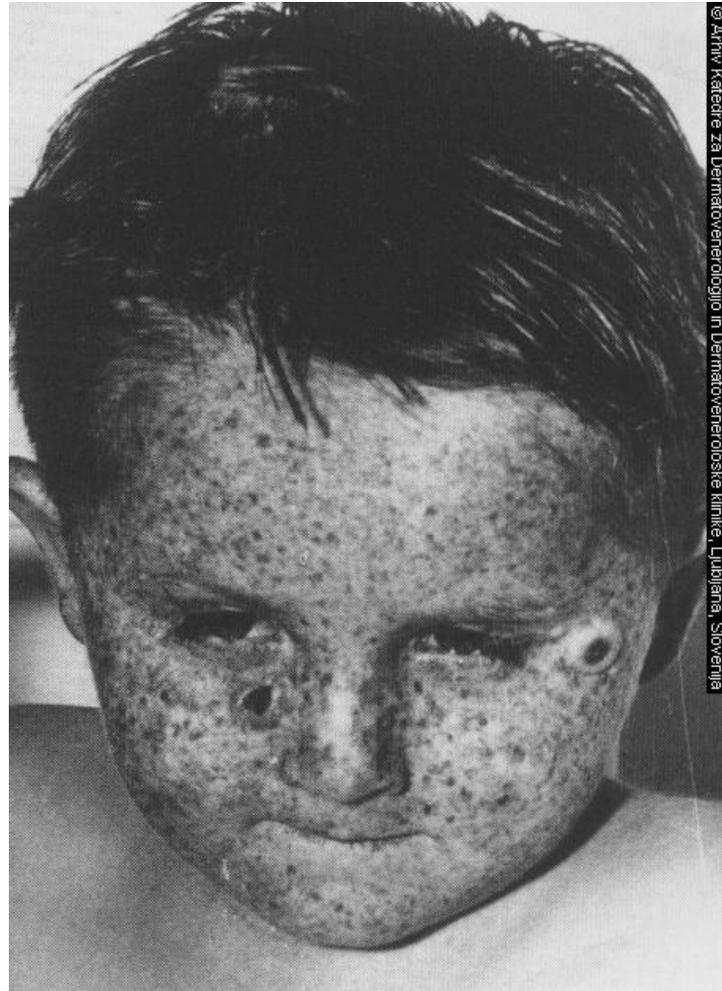
LA UBIQUITINACIÓN DE PCNA ES CRÍTICA PARA LA SUPERVIVENCIA DE LEVADURAS TRATADAS CON IRRADIACIÓN UV Y MMS



Hoege et all. Nature. 2002 Sep 12;419 (6903):135-41.

DNA REPAIR

XP V: Xeroderma
pigmentosum variant



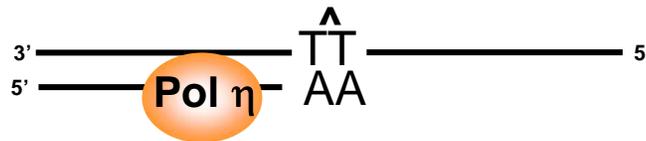
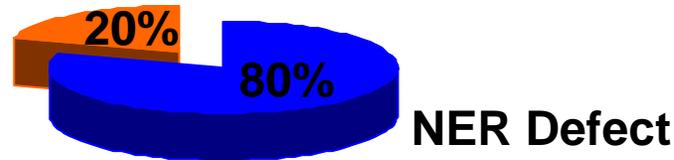
© Arhiv katedre za Dermatovenerologijo in Dermatovenerološke klinike, Ljubljana, Slovenija

Masutani et al, Nature, 1999
Johnson et al, Science, 1999

DNA REPAIR

Pol eta es necesaria para el bypass libre de error de las lesiones mas frecuentes que resultan de irradiación UV

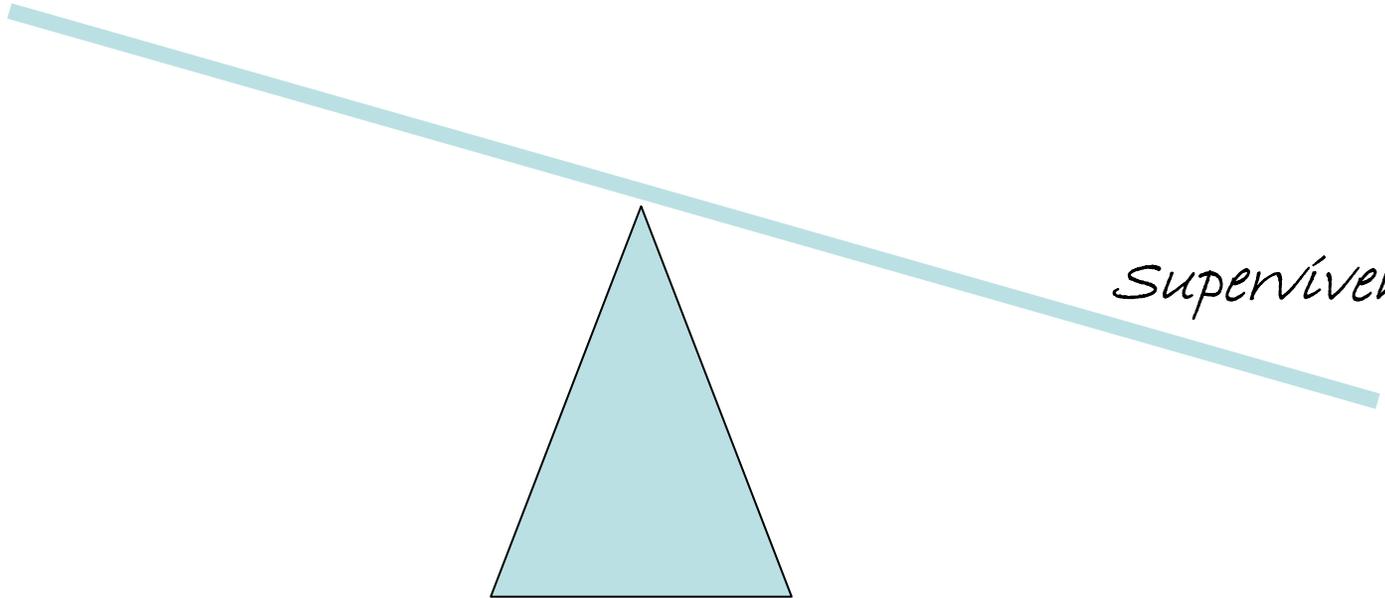
XP-V



DNA REPAIR

*El delicado equilibrio entre la tolerancia a las mutaciones
y la supervivencia celular*

Mutagénesis



DNA REPAIR

La falta de TLS reduce la sobrevida pero la falta de pol η aumenta la tumorigenesis, especialmente cancer de piel sin alterar la sobrevida

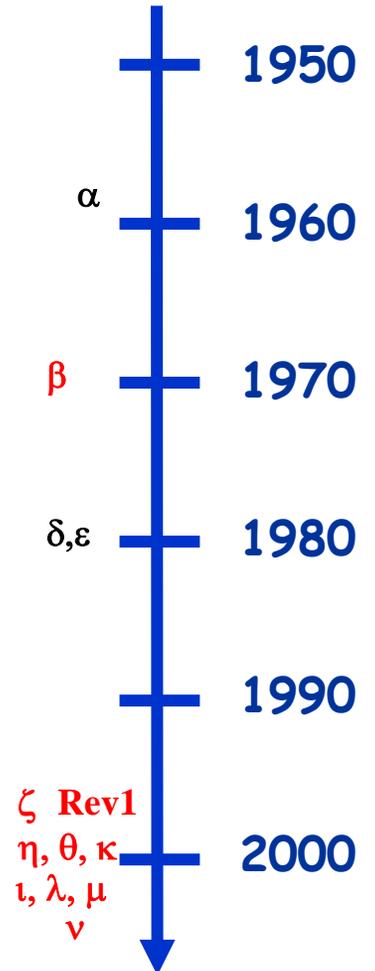


Eventos compensatorios

10 error-prone DNA pols (mutases, TLS/bypass of DNA damage)

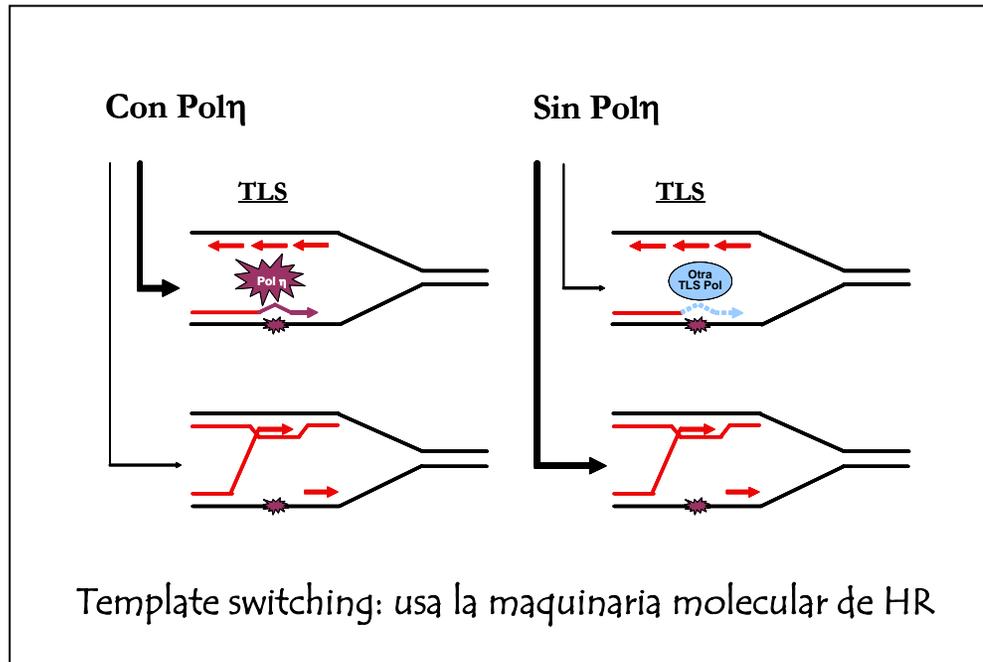
pol β , η , ι , λ , μ , ζ , ν , κ , θ , Rev1

α , alpha, δ , delta, ϵ , epsilon,	PolA (<i>POL1</i>), PolD1 (<i>POL3</i>), PolE (<i>POL2</i>),	Famille B Famille B Famille B
β , beta, λ , lambda, μ , mu,	PolB (<i>POL1</i>), PolL (<i>POL4</i>), PolM,	Famille X Famille X Famille X
ι , iota, κ , kappa, η , eta, Rev1,	PolI (<i>RAD30B</i>), PolK (<i>DINB1</i>), PolH (<i>RAD30/XPV</i>), REV1	Famille Y Famille Y Famille Y Famille Y
ν , nu, θ , theta,	PolN, PolQ,	Famille A Famille A
ζ , zeta,	PolZ (<i>REV3</i>),	Famille B



DNA REPAIR

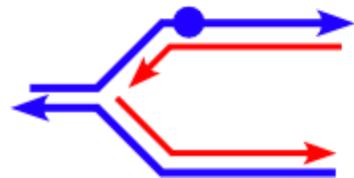
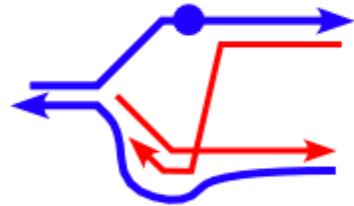
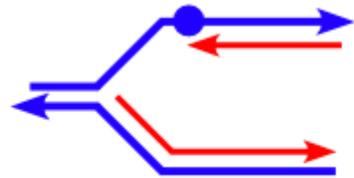
Puede mantenerse la procesividad replicativa de horquillas en ausencia de translesión?



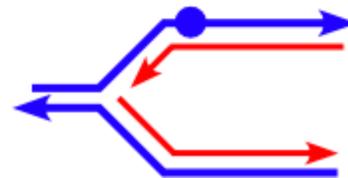
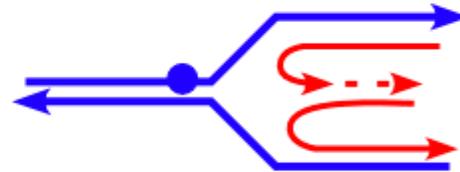
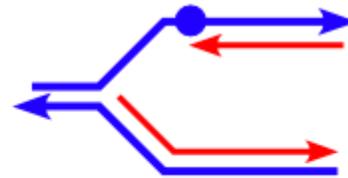
DNA REPAIR

Alternativas en el template switching

Possibility #1



Possibility #2



DNA REPAIR

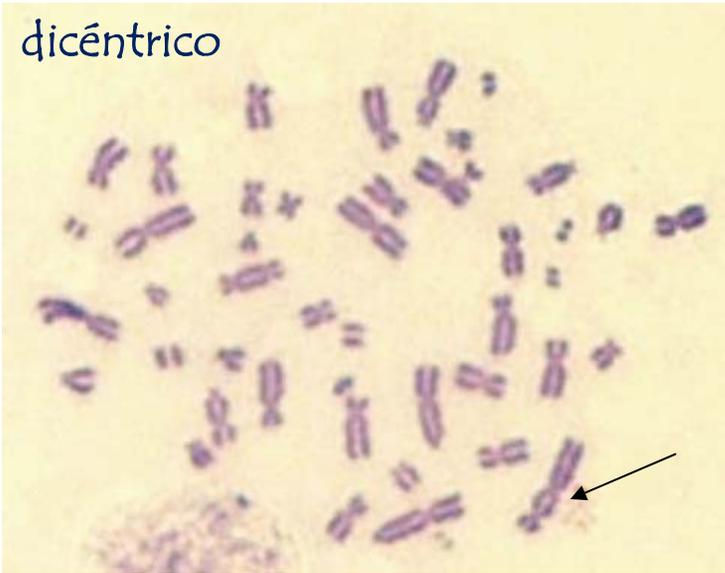
Defectos en la reparación de ADN

Alteraciones morfológicas detectables

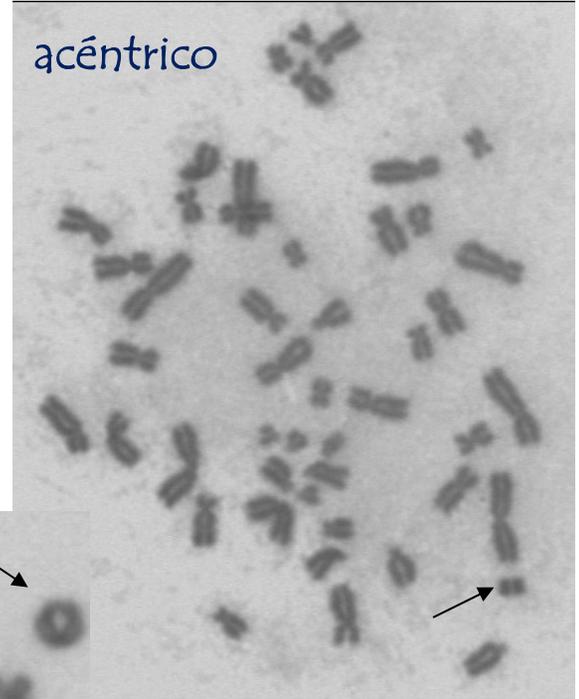
DNA REPAIR

Aberraciones inestables

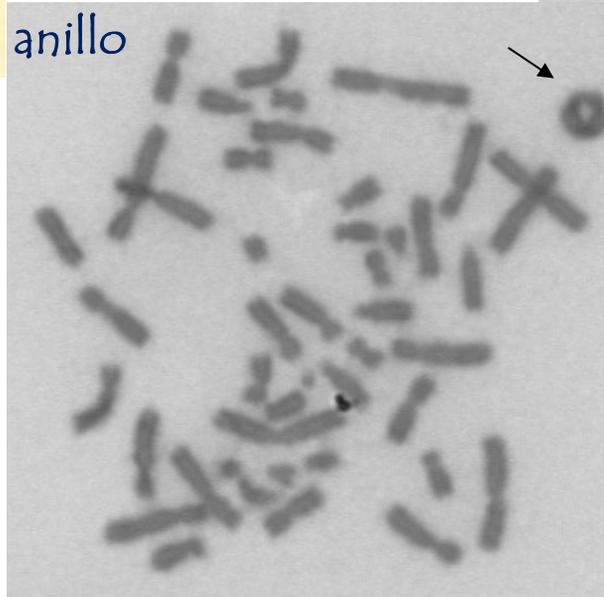
dicéntrico



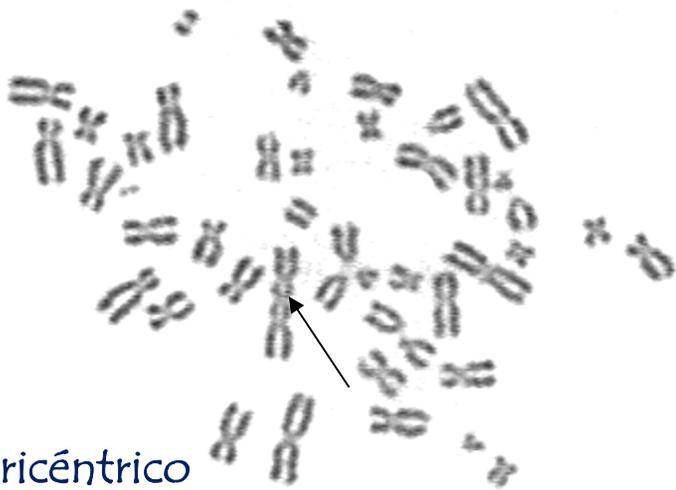
acéntrico



anillo

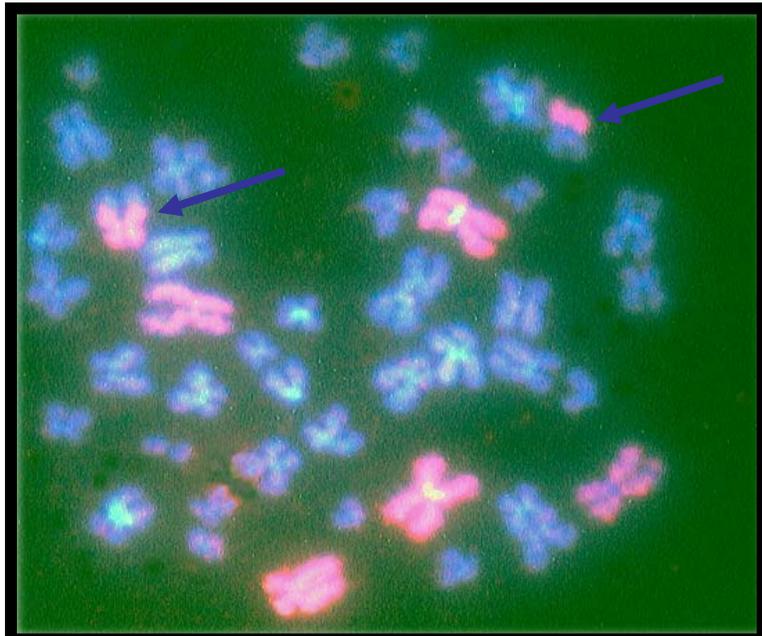


tricéntrico

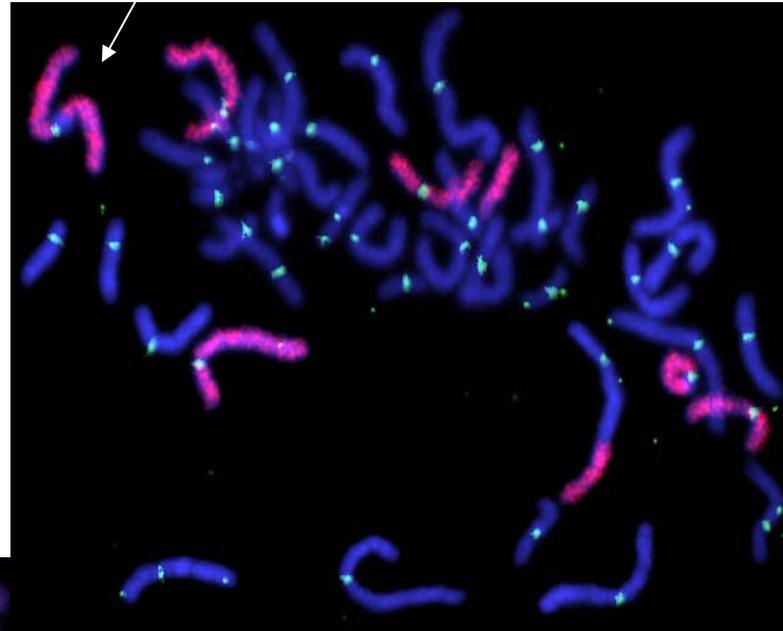


DNA REPAIR

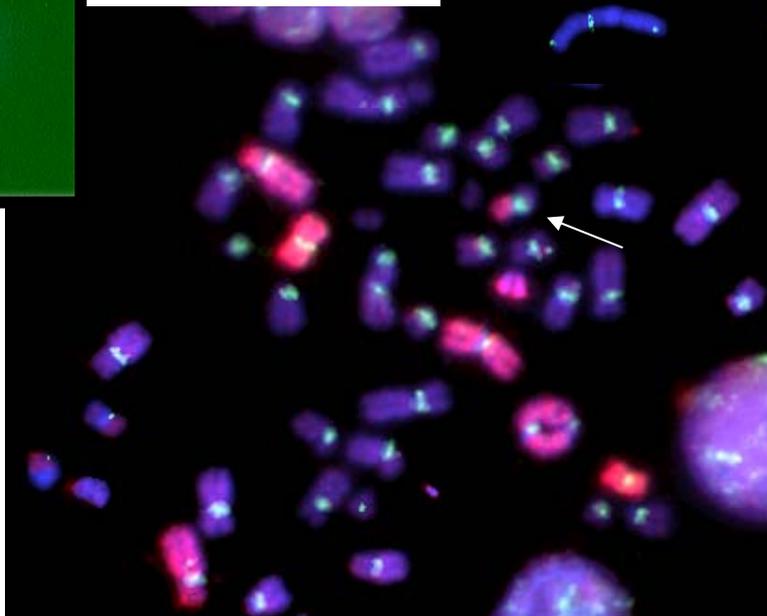
Aberraciones estables



Translocación
Recíproca

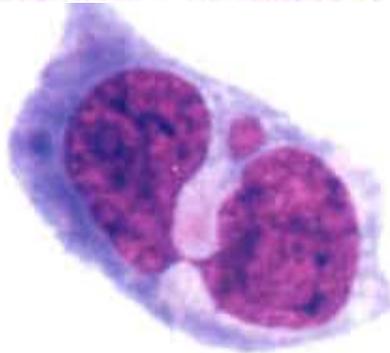
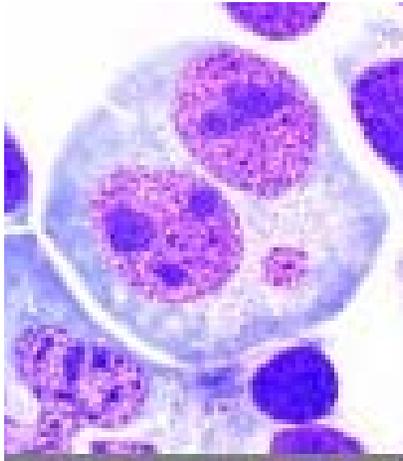


Inserción

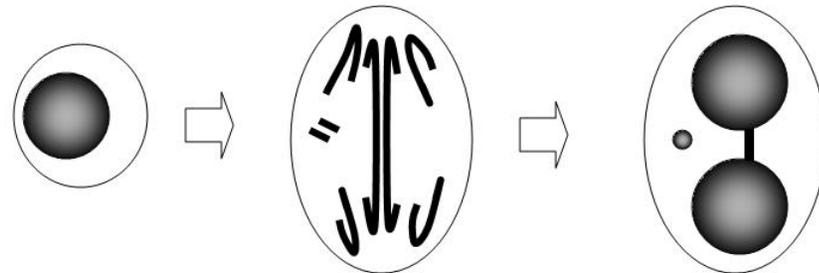
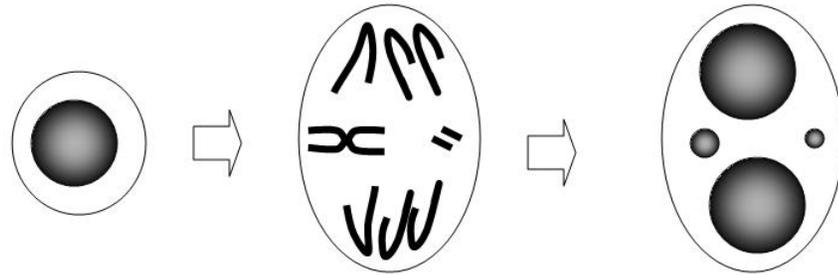


DNA REPAIR

Micronúcleos



Micronucleus formation



Nucleoplasmic bridge formation

CYTOCHALASIN-B BLOCK
CYTOKINESIS-BLOCK

DNA REPAIR

Accidentes

Gammagrafía Industrial



21 días post irradiación



Punta Telecomando - Fuente
18 días post irradiación

DNA REPAIR

Reparación de ADN y células terminalmente diferenciadas

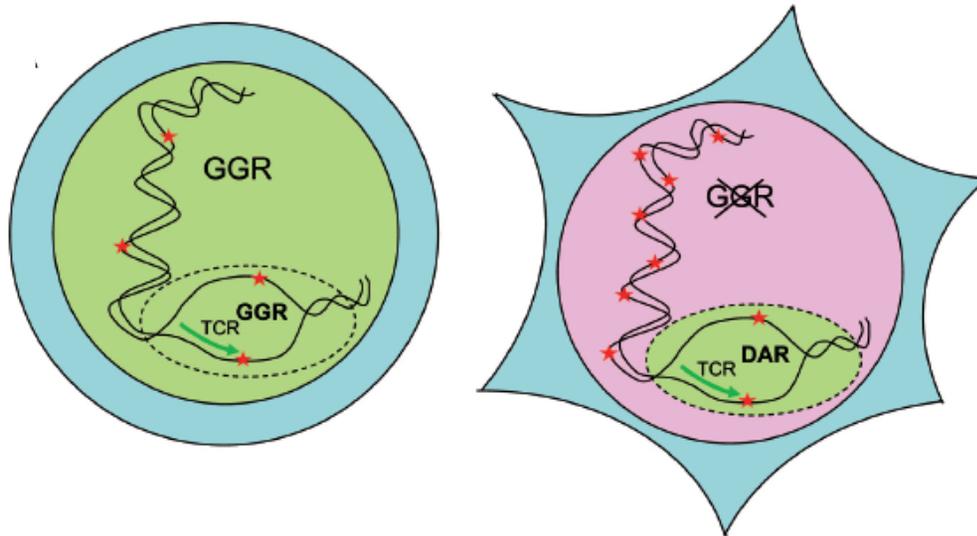


Figure 2. (A) The various subtypes of NER. In replicating cells (left) global genomic repair (GGR) occurs in the whole genome, while transcription-coupled repair (TCR) provides extraneous repair to the transcribed strand of active genes. In differentiated cells (right), GGR is downregulated but TCR persists. In addition, transcription domain-associated repair (DAR) ensures proficient repair of both strands within transcription factories (dotted circle).

DNA

REPAIR

Reparación de ADN
y células
Terminalmente
diferenciadas

DNA-damage-response impairment and defective DNA repair		
Down syndrome	Mental retardation, progeria	Trisomy of chromosome 21
Alzheimer's disease	Progressive neurodegeneration leading to dementia, memory loss and cognitive decline	Increased oxidative stress and damage
Parkinson's disease	Tremor, bradykinesia, posture rigidity and postural instability, degeneration of dopaminergic neurons in substantia nigra area	Mutations in α -Synuclein and Parkin variants
Huntington's disease	Progressive chorea and dementia, severe neuronal loss in the striatum and cerebral cortex	CAG repeat expansion in <i>huntingtin (HD)</i>
Several spinocerebellar ataxias	Problems with bodily movements (similar to Huntington's disease), progressive neuron loss	Expanded CAG repeats in various genes
Friedreich's ataxia	Limb ataxia, cerebellar dysarthria, sensory loss, skeletal deformities	GAA expanded repeats in <i>frataxin (FXN)</i>
Myotonic dystrophy types 1 and 2	Muscle weakness and wasting, cataracts, testicular atrophy, cognitive decline	CTG expansion (type 1), CCTG expansion (type 2)
Triple-A syndrome	Adrenal insufficiency, achalasia, alacrima, neurodegeneration, autonomic dysfunction	Mutation in <i>AAAS</i> gene
Amyotrophic lateral sclerosis	Progressive degeneration of motor neurons, muscle weakness and atrophy, leading to fatality	Defective Cu-Zn superoxide dismutase (SODC, SOD1);

DNA REPAIR

El problema no es la mutación,
El problema es el blanco...

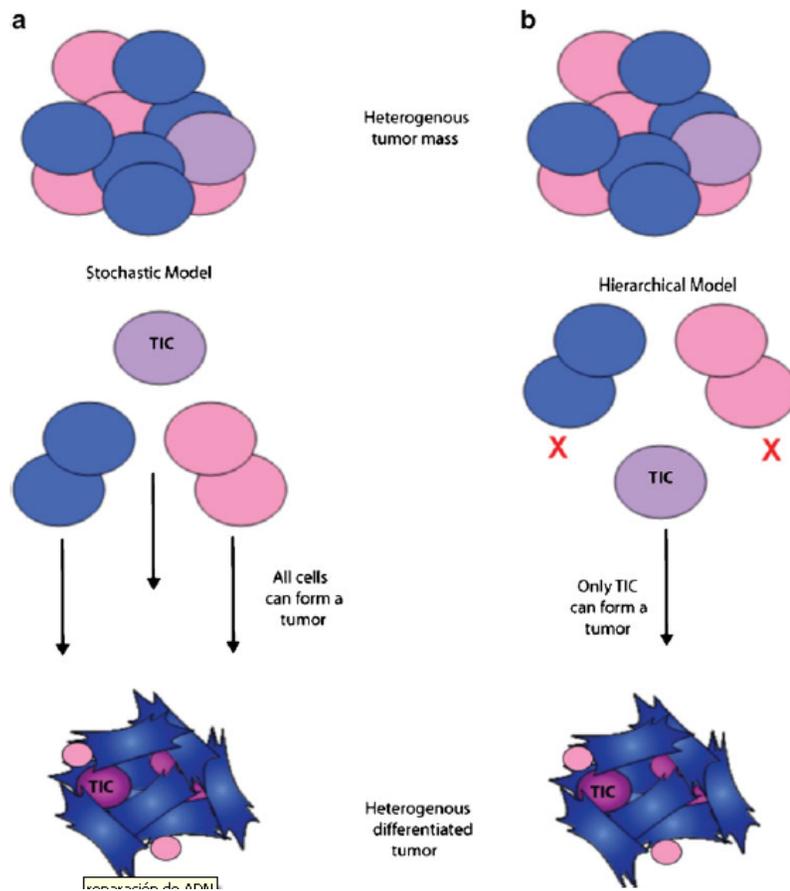
Y cuando el blanco es importante....
El problema es que dicha mutación no sea letal

DNA

REPAIR

La reparación de ADN y las células madres de tumor

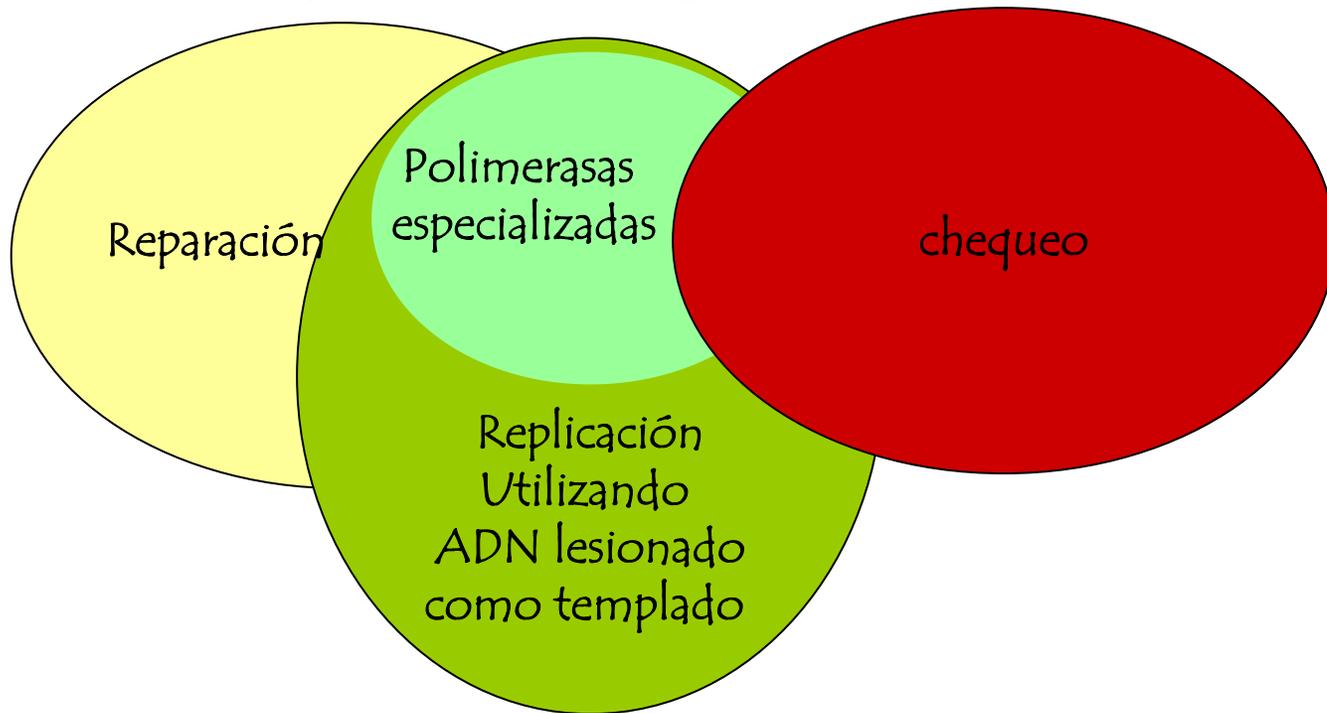
Fig. 1 Process of tumor heterogeneity can be explained by two different models (adapted from [1]). **a** In the stochastic model, each cell from a heterogeneous tumor has the ability to form a new heterogeneously differentiated tumor. **b** In the hierarchical model, not all tumor cells have the ability to form a new heterogeneously differentiated tumor, and rather only the tumor-initiating cell or TIC does



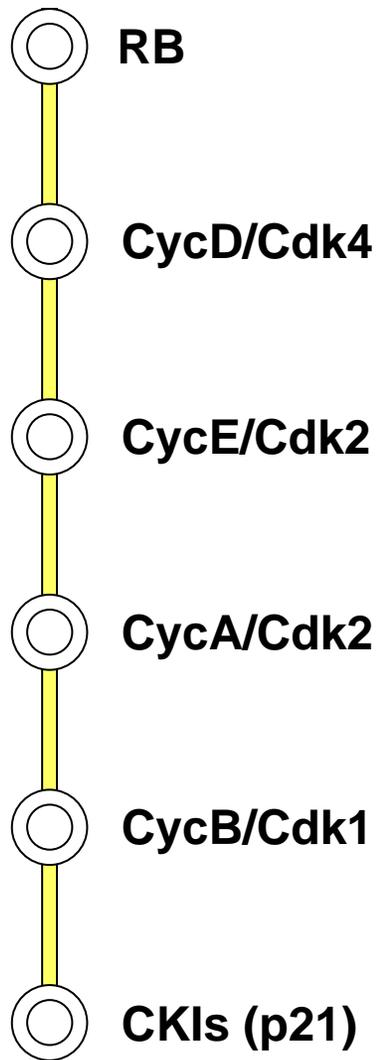
DNA REPAIR

Durante la fase S varios procesos se activan (en manera concertada?)
con el objetivo de mantener la procesividad replicativa

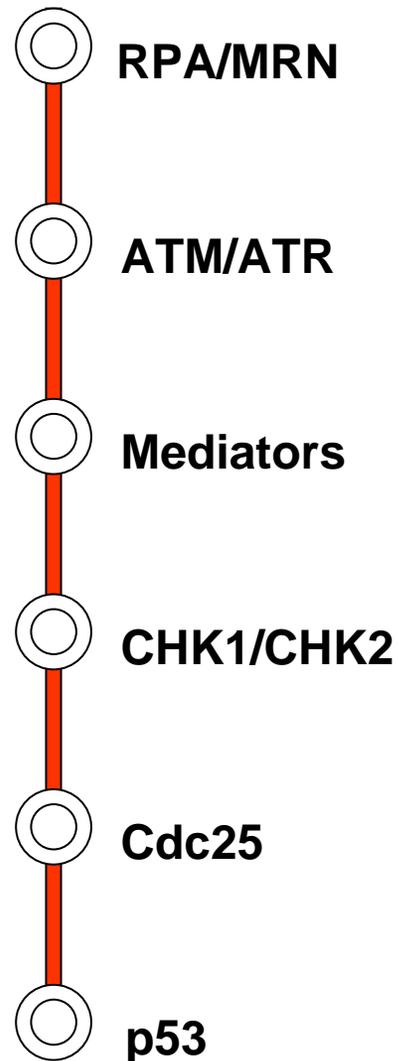
La reparación del ADN genómico en humanos



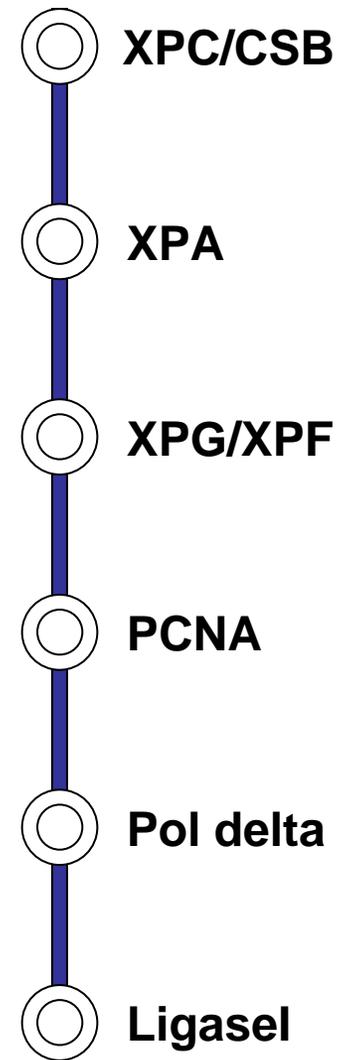
Las vías centrales para el mantenimiento de la estabilidad genómica



Ciclo celular

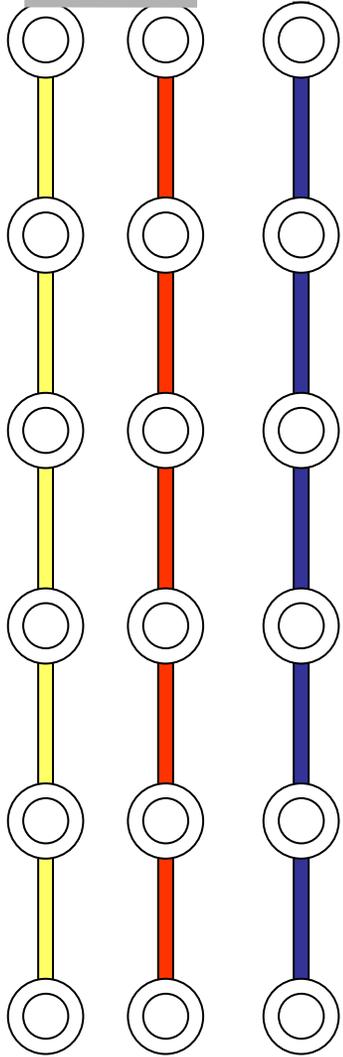


Chequeo

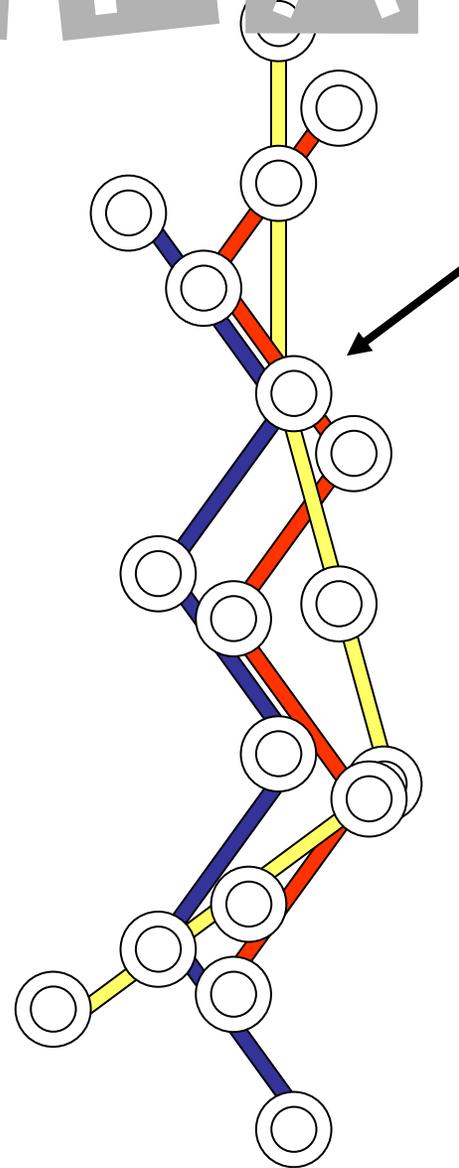


Reparación

DNA REPAIR



Lo que sabemos...



lo que nos falta saber.....

DNA REPAIR

El problema no es la mutación,
El problema es el blanco...

Y cuando el blanco es importante....
El problema es que dicha mutación no sea letal

DNA REPAIR

Bibliografía

The DNA–damage response in human biology and disease. Stephen P. Jackson¹ and Jiri Bartek²

Nucleotide excision repair: variations on versatility. T. Nospikel. *Cell. Mol. Life Sci.* 66 (2009) 994 – 1009

Translesion synthesis: Y-family polymerases and the polymerase switch
Alan R. Lehmann et al. Dna repair 6 (2 0 0 7) 891–899

DNA damage, neuronal and glial cell death and neurodegeneration. Ari Barzilai.
Apoptosis (2010) 15:1371–1381

DNA repair: the culprit for tumor-initiating cell survival? Lesley A. Mathews & Stephanie M. Cabarcas & William L. Farrar. *Cancer Metastasis Rev* (2011) 30:185–197

Mismatch repair deficient colorectal cancer in the era of personalized treatment
Madeline Hewish et al. Nat. Rev. Clin. Oncol. 7, 197–208 (2010)