

GD3 -REPARO DE DNA

APARECIDA MARIA FONTES

16 de Agosto de 2017

MAY 27, 2013

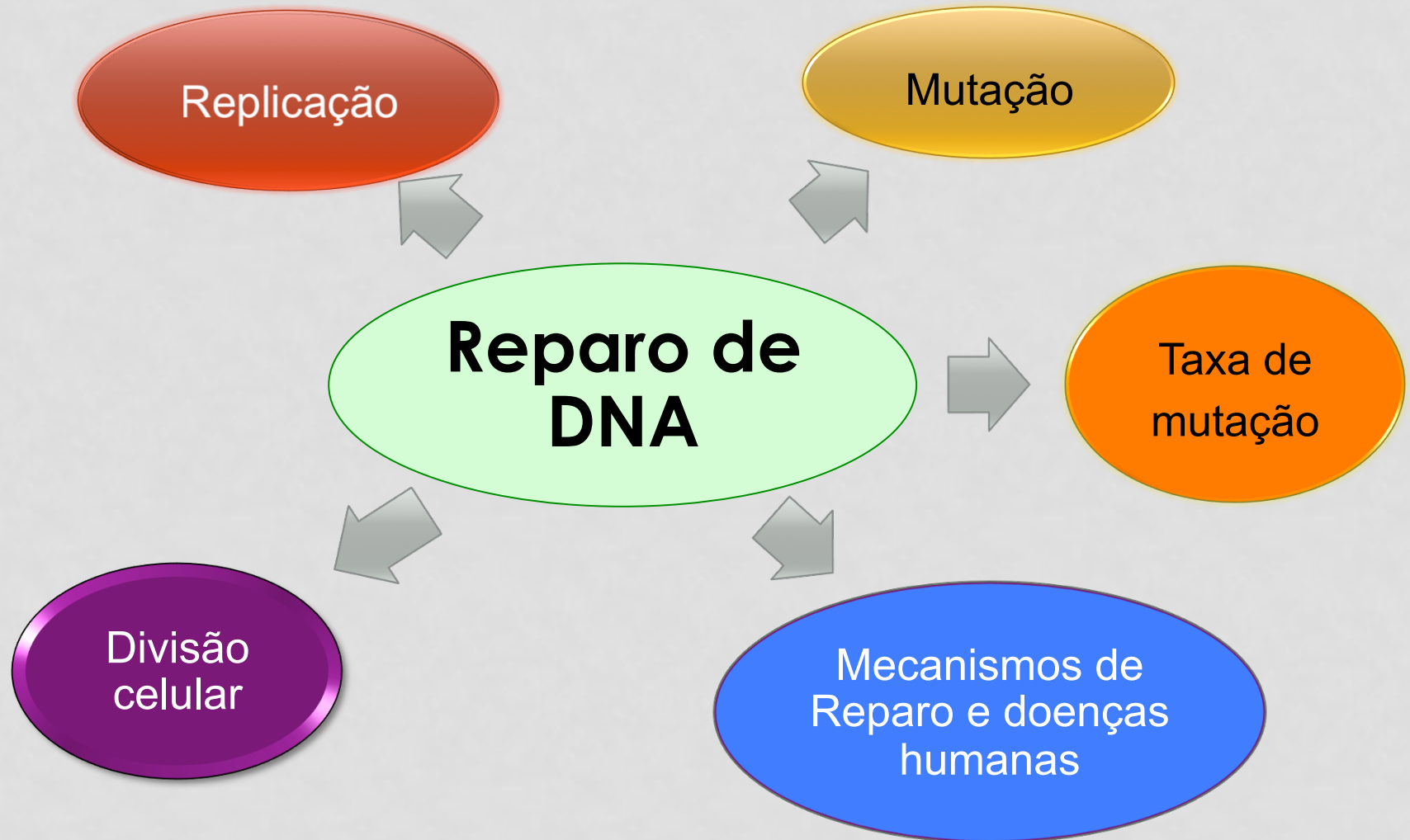
TIME

THE ANGELINA EFFECT

Angelina Jolie's double mastectomy puts genetic testing in the spotlight. What her choice reveals about calculating risk, cost and peace of mind

BY JEFFREY KLUGER & ALICE PARK

CONCEITOS ASSOCIADOS COM REPARO DE DNA

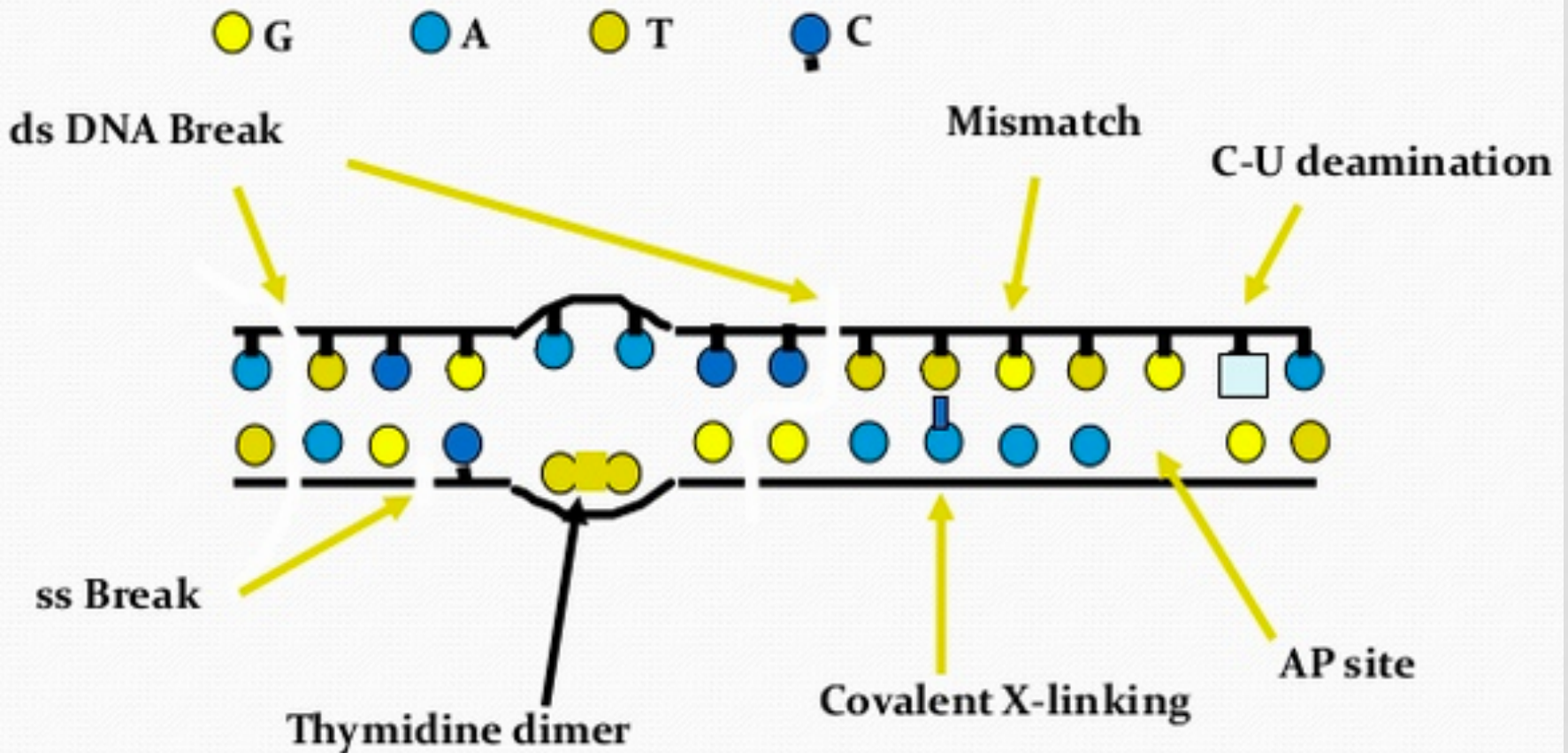


DEFINIÇÕES

O Que é Reparo de DNA?

- ❑ São processos celulares que tem como objetivo corrigirem erros no DNA introduzidos pelo meio ambiente, durante a divisão celular ou mudanças espontâneas que podem ocorrer no DNA.
- ❑ O DNA, como entidade química, está sujeito a danos que podem ser causados pelo meio ambiente ou por reações químicas na célula e se não reparados induzem mutações que podem resultar em doenças.

DANOS NO DNA



Quais os principais mecanismos de reparo do DNA?

	Tipos de Dano	Principal Mecanismo de Reparo
1	Base modificada quimicamente (oxidação, desaminação, metilação etc.)	BER - Reparo por excisão de base
	Deleção de uma base (sítio apurínico ou apurimidínico)	
	Quebra de fita-única de DNA	
	Distorção da dupla-hélice (dímeros de pirimidina)	NER - Reparo por excisão de nucleotídeo
2	Ligação cruzada intra-cadeia	

Quais os principais mecanismos de reparo do DNA?

	Tipos de Dano	Principal Mecanismo de Reparo
3	Base malpareada por erros na replicação do DNA	MMR - Reparo por malpareamento
	Pequenas inserções ou deleções devido ao deslocamento durante a replicação	
4	Quebra na fita dupla de DNA	HR - recombinação homóloga
		NHEJ - Junção das extremidades não homólogas

AULA: MUTAÇÃO (9/08)

Com os sistemas de reparo a taxa de mutação pode chegar 1 erro a cada 10.000.000 nucleotídeos, ou seja, < 1 mutação por genoma por divisão celular.



Normalmente, as células possuem os sensores moleculares para identificar os diferentes tipos de lesão do DNA e um determinado mecanismo de reparo é ativado.



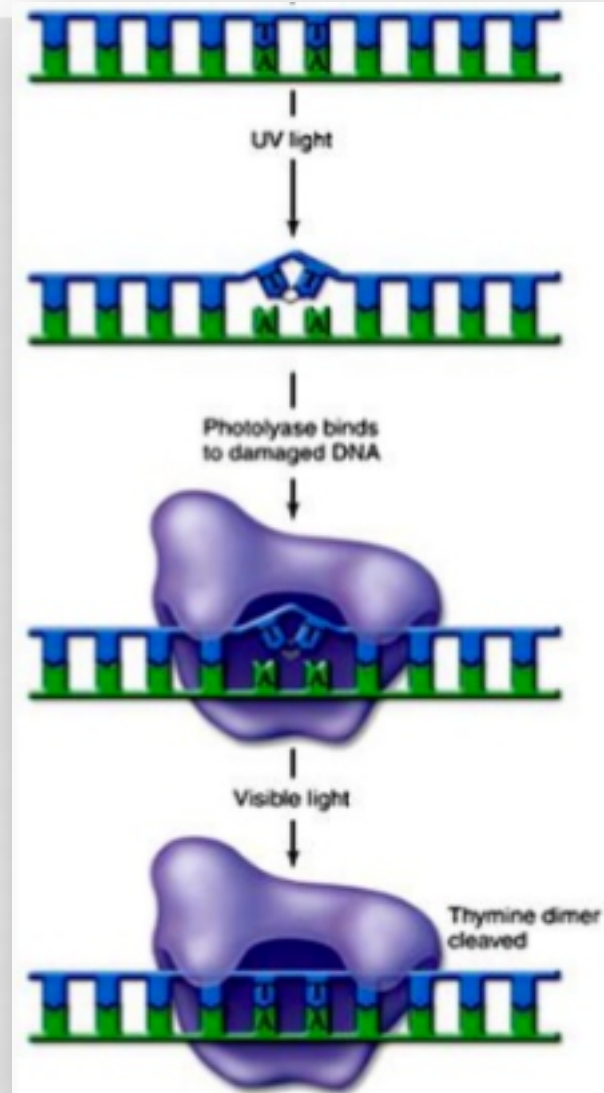
Ineficiência em identificar e reparar o dano resulta em mutação

REPARO DIRETO: FOTOREATIVAÇÃO

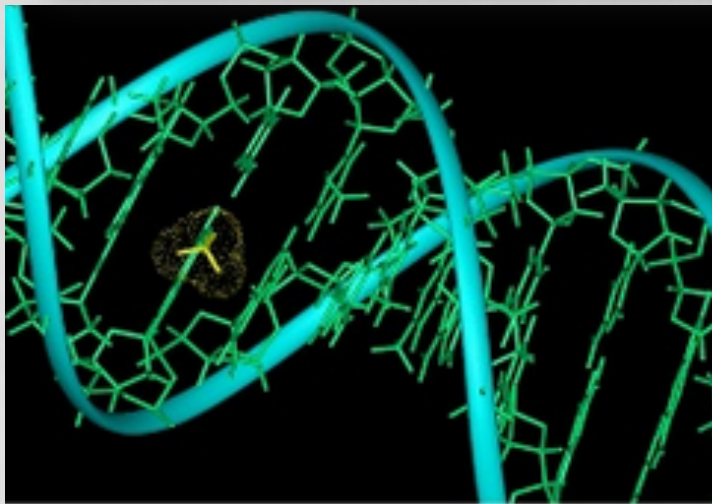
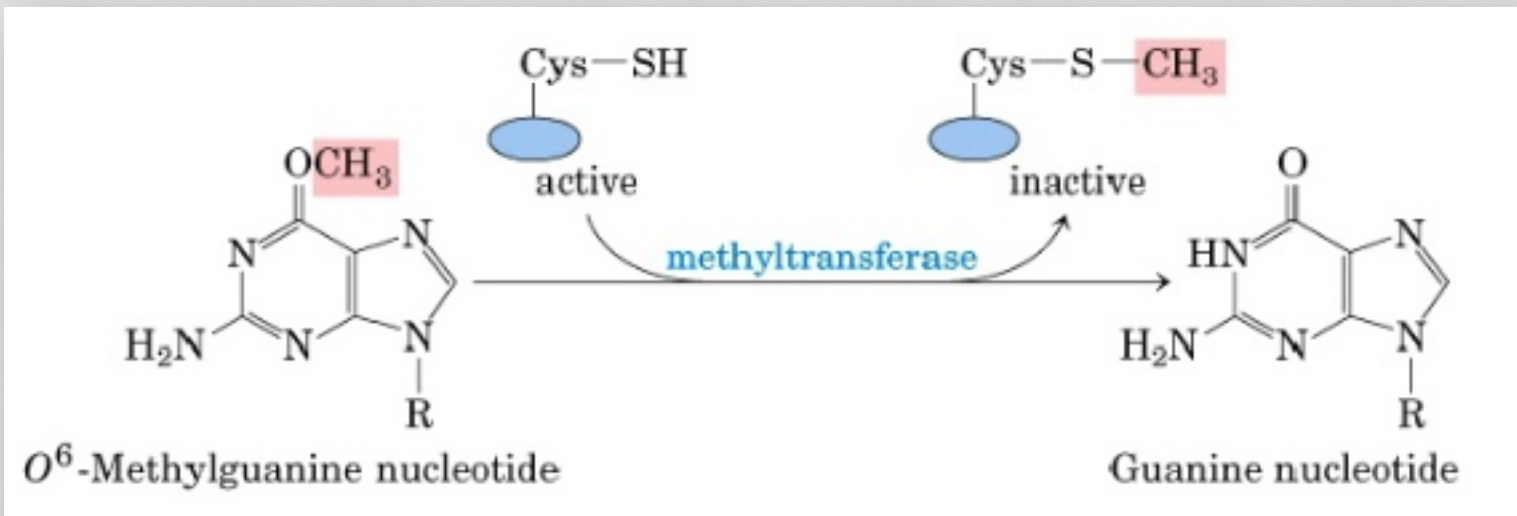
- São processos celulares que reparam dímeros de timina induzidos pela UV.

FOTOLIASE

Não ocorre em humanos



REPARO DIRETO: REMOÇÃO



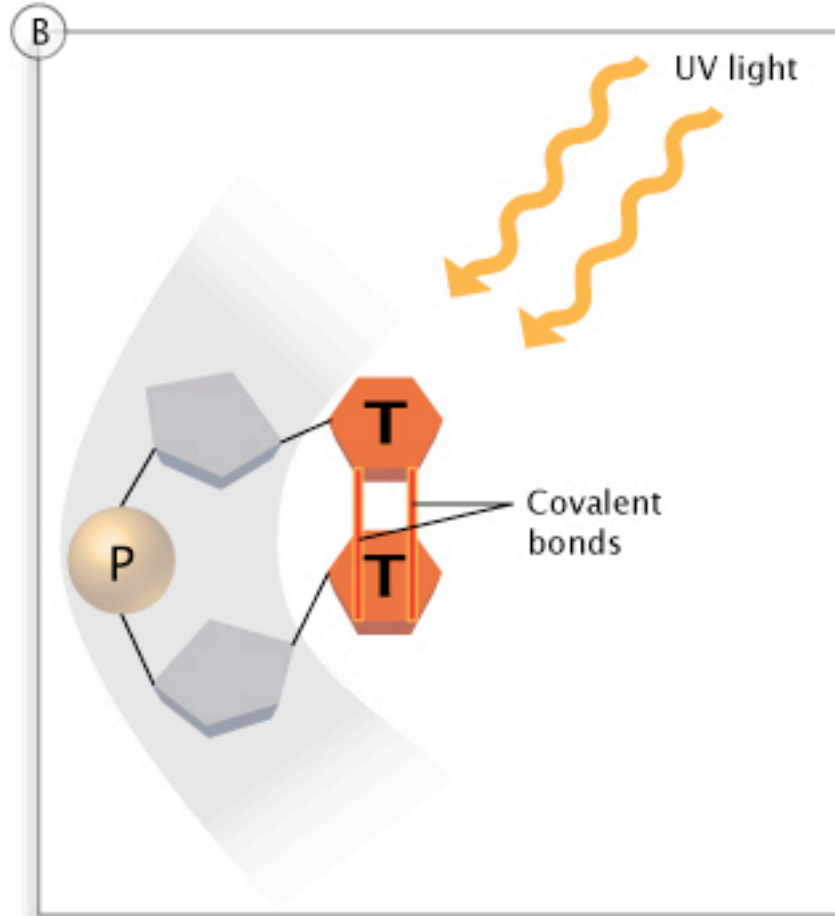
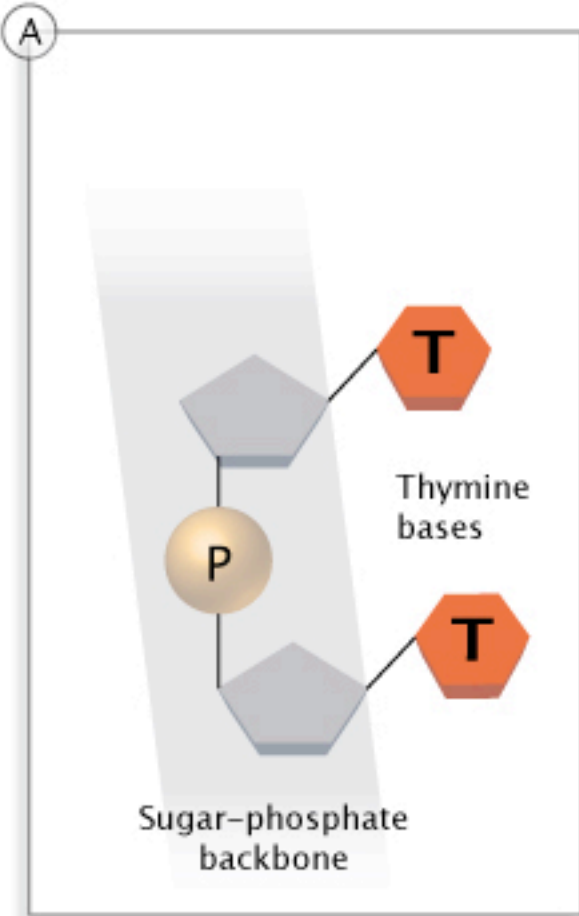
MGMT

XERODERMA PIGMENTOSUM

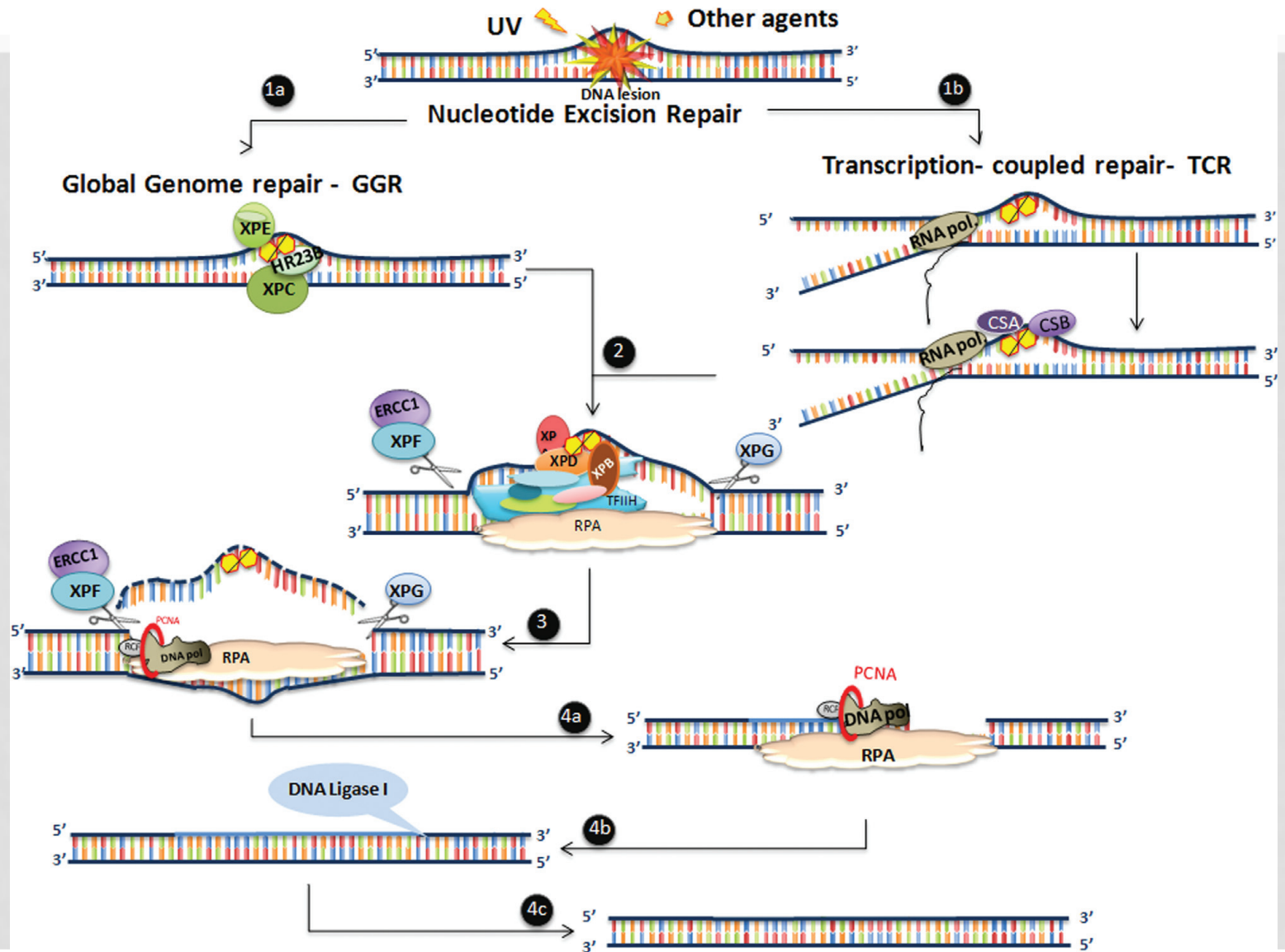
Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
9q22.33	Xeroderma pigmentosum, group A	278700	<u>AR</u>	<u>3</u>	XPA	611153

FORMAÇÃO DE DÍMEROS DE PIRIMIDINA

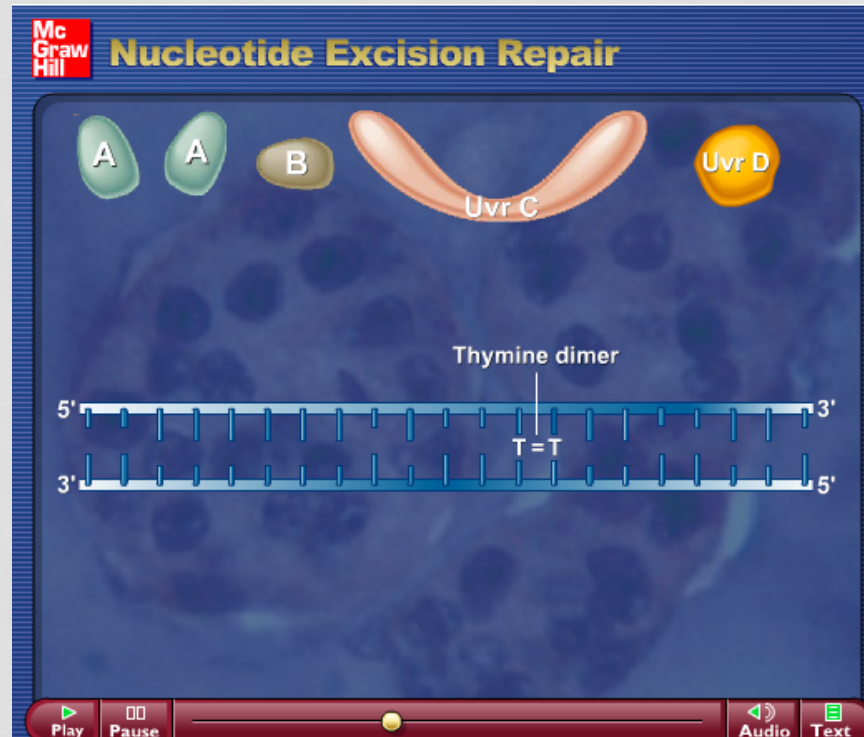


NUCLEOTÍDEO EXCISION REPAIR (NER)



NUCLEOTÍDEO EXCISION REPAIR (NER)

<http://highered.mheducation.com/sites/dl/free/0072835125/126997/animation33.html>



XERODERMA PIGMENTOSUM

■ Nomenclatura: OMIM 278700

Doença genética caracterizada pela extrema sensibilidade aos raios UV da luz solar.

Característica – incapacidade de reparar DNA lesionado frente a exposição a raios UV que resulta em um crescimento celular desregulado e formação de tumor.

Pessoas com xeroderma tem risco aumentado de desenvolvimento de cancer de pele e 30% desenvolvem problemas neurológicos.

- ✓ Existem 8 formas hereditárias de xeroderma: XP-A a XP-G e variante XP-V.
- ✓ Doença rara: USA e Europa 1 em 1 milhão. Mais comum no Japão e norte da África.
- ✓ Manifestação: primeiros anos de vida.

XERODERMA PIGMENTOSUM

■ **Documentário: Prof. Carlos Menk – Instituto Biociências - USP**

<https://www.youtube.com/watch?v=uKqCXTbmwul>

<https://www.youtube.com/watch?v=vP8-5Bhd2ag>



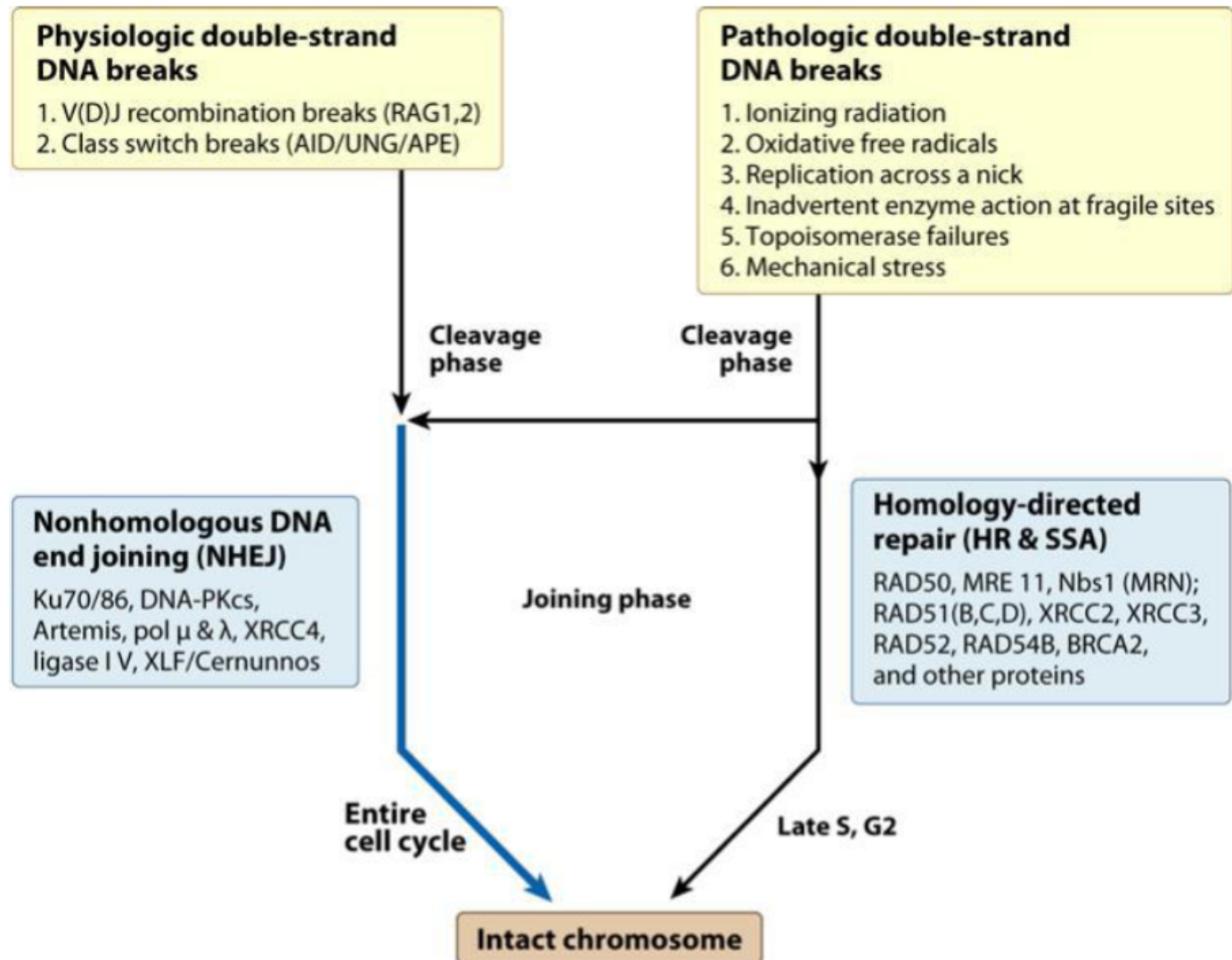
SINDROME PROGERÓIDE

SÍNDROME WERNER

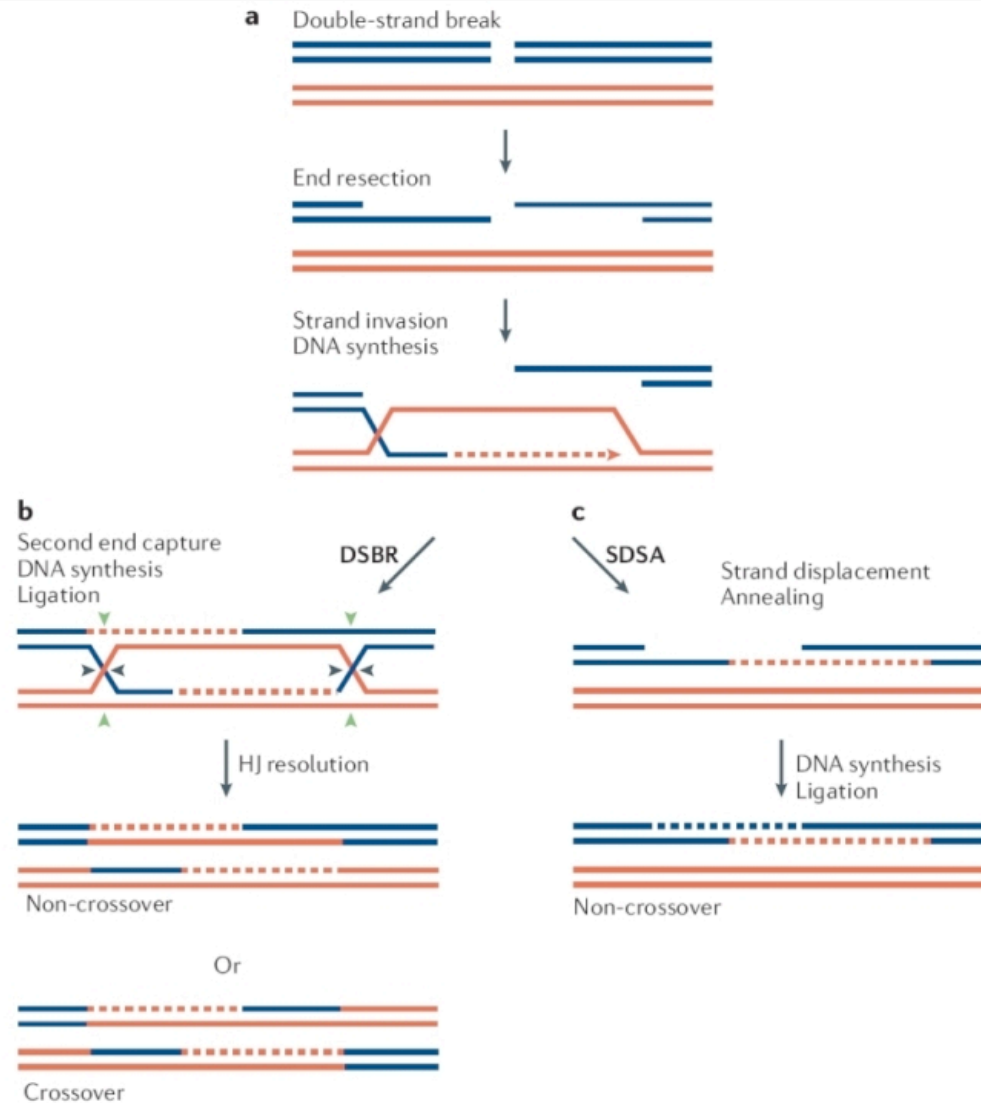
Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
8p12	Werner syndrome	277700	AR	3	RECQL2	604611

REPARO POR RECOMBINAÇÃO HOMÓLOGA



REPARO POR RECOMBINAÇÃO HOMÓLOGA



REPARO POR RECOMBINAÇÃO HOMÓLOGA

<https://www.youtube.com/watch?v=vP8-5Bhd2ag>

Posição 3:12 do vídeo

Homologous Recombination Repair

Sensors:

MRE11/RAD50/NBS
ATM-CHK2
RPA
ATR-CHK1
and others

Mediators:

BRCA1/BARD1
CtIP
PALB2(FANCN)
Fanconi core complex
FANCD2/FANCI
and others [5]

Repair:

RAD51
RAD51B, RAD51C,
RAD51D, XRCC2, XRCC3
RAD52
RAD54
BRCA2(FANCD1)
BACH1(FANCJ), FANCM,
RECQ1, RECQ5,
BLM/TOPOIII α
and others

SÍNDROME PROGERÓIDE

■ Nomenclatura: OMIM 277700 – Síndrome Werner

Doença genética caracterizada por sintomas de envelhecimento em estágios precoces em sua vida.

Característica – incapacidade de reparar DNA lesionado devido a mutações em DNA helicases resulta em frequência aumentada de recombinação e como consequência aparição de alterações na pele, calcificações subcutâneas, cabelos grisalhos desde cedo, entre outros.

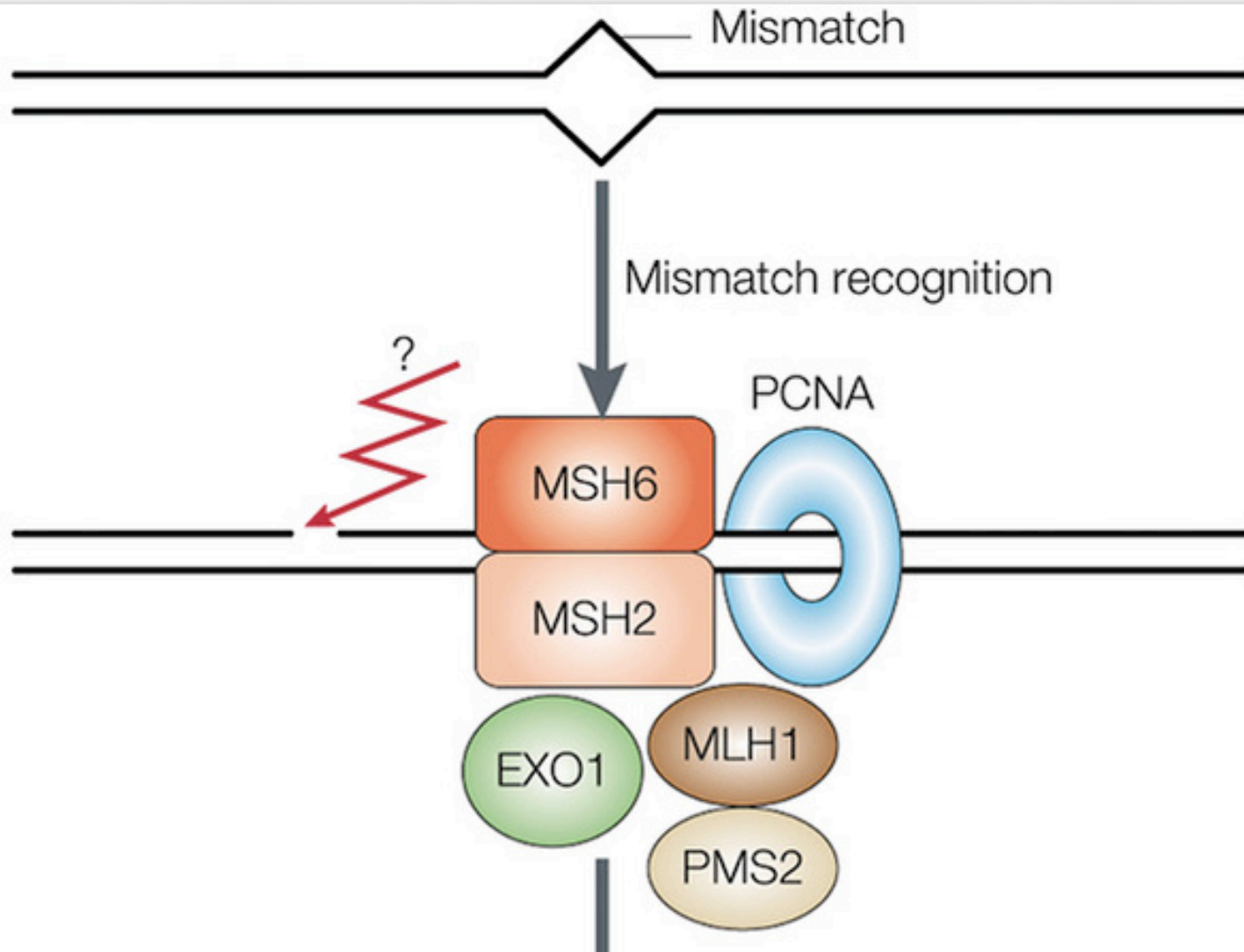
Pessoas com Síndrome de Werner tem risco aumentado de desenvolvimento de câncer e idade avançada.

SINDROME DE LYNCH

Phenotype-Gene Relationships

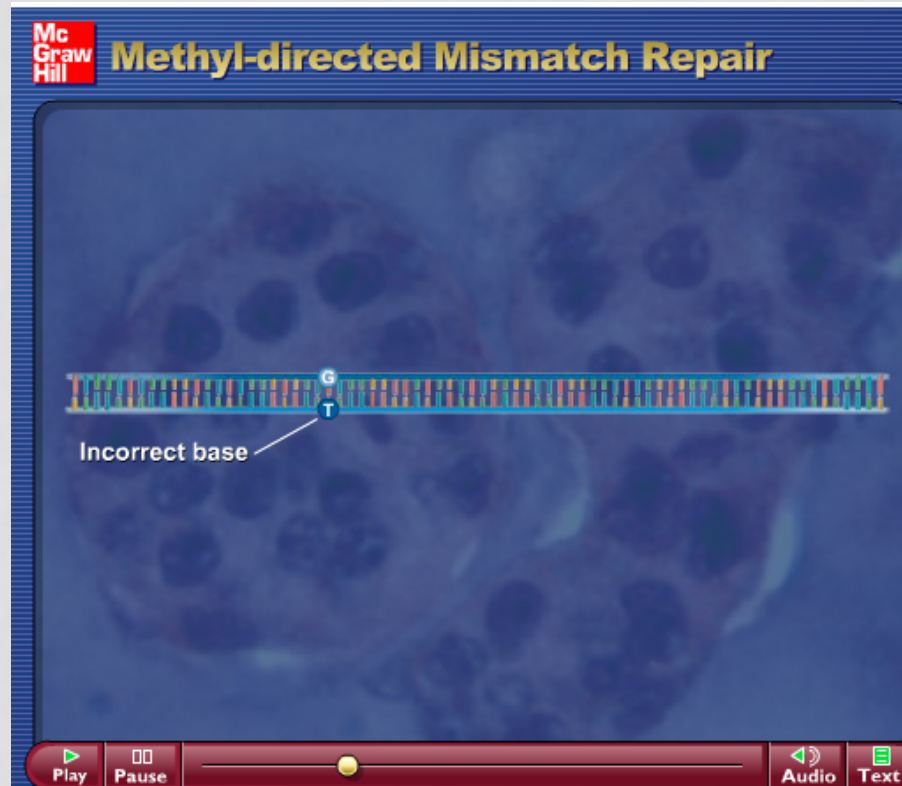
Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
2p21-p16	Colorectal cancer, hereditary nonpolyposis, type 1	120435	<u>AD</u>	<u>3</u>	MSH2	609309

REPARO DE MALPAREAMENTO



REPARO DE MALPAREAMENTO

<http://highered.mheducation.com/sites/dl/free/0072835125/126997/animation34.html>



REPARO DE MALPAREAMENTO

MMR é o principal sistema de reparo e ocorre durante a replicação do DNA



Mutação por perda de função em genes do sistema MMR podem resultar em uma instabilidade global do DNA .



Células com deficiência da maquinaria MMR, a taxa de mutação pode aumentar 1000 vezes

ATAXIA TELANGIECTASIA

DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Gene-Phenotype Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance
11q22.3	Ataxia-telangiectasia	208900	<u>AR</u>

REPARO DE QUEBRAS DA FITA DUPLA DE DNA

ATM – Proteína sensora que responde a danos no DNA por meio da fosforilação de substratos envolvidos no reparo do DNA



2 tipos:

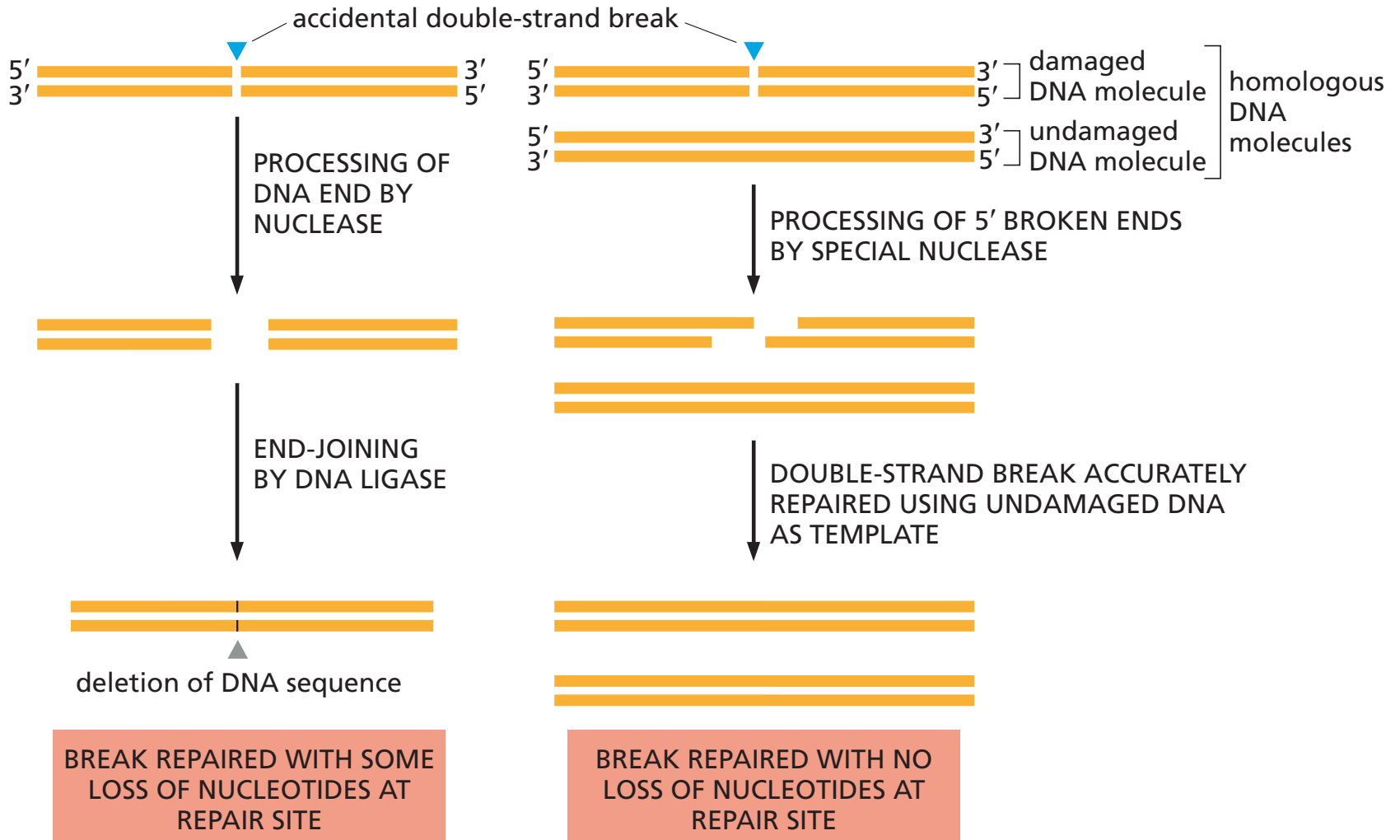
Junção das extremidades não homólogas

Reparo por Recombinação homóloga

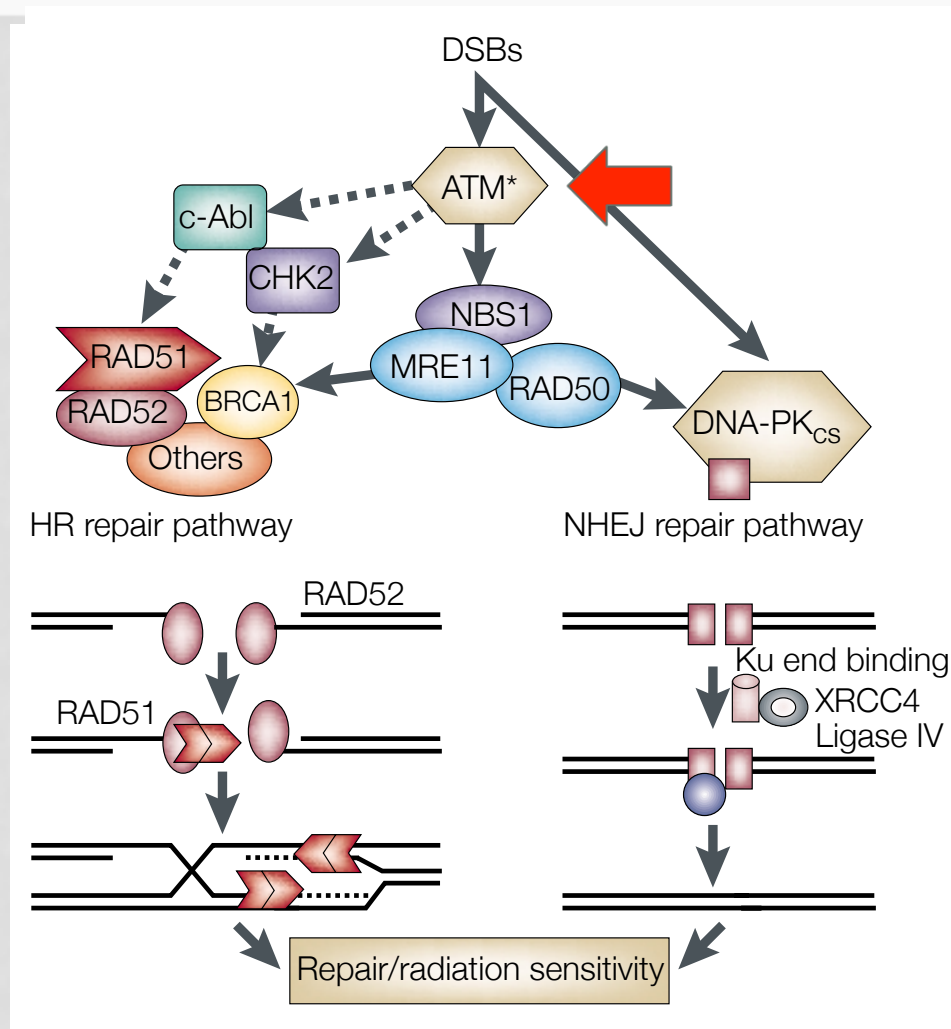
REPARO DE QUEBRAS DA FITA DUPLA DE DNA

(A) NONHOMOLOGOUS END-JOINING

(B) HOMOLOGOUS RECOMBINATION



REPARO DE QUEBRAS DA FITA DUPLA DE DNA



ATAXIA ESPINOCEREBELAR- EPILEPSIA

DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

O Locus *hOGG1* apresenta várias isoformas. Algumas codificam enzimas que localizam-se nas mitocôndrias e têm atividade glicosilase para reparar lesões do DNA mitocondrial

REPARO DE EXCISÃO DE BASES NO DNA MITOCONDRIAL

O DNA mitocondrial está mais sujeito a danos com as espécies reativas de oxigênio comparado ao DNA nuclear



O número de bases oxidadas no DNA mitocondrial é 2-3 vezes maior que no DNA nuclear.



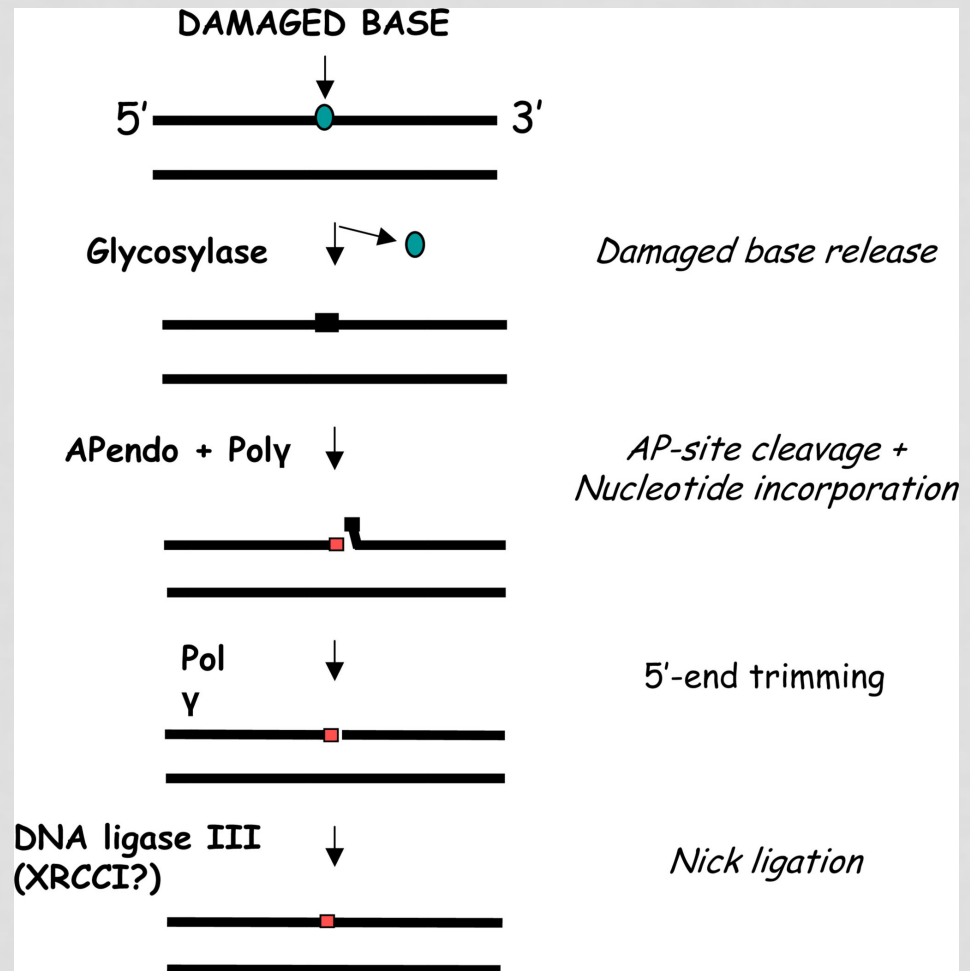
O SNC tem alta demanda energética utilizada principalmente para manter a distribuição iônica através da membrana e para função sináptica



Perda da integridade mitocondrial está associada com neurodegeneração

REPARO DE EXCISÃO DE BASES NO DNA MITOCONDRIAL

DNA GLICOSILASE



MECANISMOS DE REPARO DO DNA MITOCONDRIAL

Mammalian DNA Repair Pathways

PATHWAY	SUBPATHWAYS	Nuclear	Mito
BER/SSBR	Long patch	Y	N
	Short patch	Y	Y
NER	General genome	Y	N
	Gene-specific	Y	N
	Transcription associated	Y	N
MMR		Y	Y?
Recombination	HR	Y	?
	NHEJ	Y	Y
Direct damage reversal		Y	Y

BIBLIOGRAFIA

Sistemas de Reparo. Borges-Osório & Robinson Genética Humana. 3ª. Edição, 2013

Griffiths et al Introdução a Genética. 11ª. Edição, 2016

Strachan Genetics and Genomics in Medicine 1ª. Edição, 2015