

## TELOMEROS Y REPARACION DE DAÑO GENOMICO SU IMPLICANCIA EN PATOLOGIA HUMANA

MARIA DEL ROSARIO PEREZ<sup>1</sup>, DIANA DUBNER<sup>1</sup>, SEVERINO MICHELIN<sup>1</sup>, PABLO GISONE<sup>1</sup>,  
EDGARDO CAROSELLA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Autoridad Regulatoria Nuclear, Gerencia de Apoyo Científico, Laboratorio de Radiopatología, Buenos Aires; <sup>2</sup>CEA, Service de Recherches en Hémato-Immunologie, DSV/DRM, Hôpital Saint-Louis, Institut d'Hématologie

**Resumen** Los telómeros, complejos funcionales que protegen los extremos de los cromosomas eucariotes, participan en la regulación de la proliferación celular y pueden jugar un rol en la estabilización de ciertas regiones del genoma en respuesta a estrés genotóxico. Su relevancia en patología humana se ha puesto de manifiesto en numerosas enfermedades que comparten como rasgo común la inestabilidad genómica, en las que se comprobaron alteraciones del metabolismo telomérico. Muchas de ellas se encuentran asociadas a hipersensibilidad a radiaciones ionizantes y susceptibilidad al cáncer. Además de las proteínas específicas que forman parte del complejo telomérico otras proteínas implicadas en la maquinaria de reparación del ADN tales como ATM, BRCA1, BRCA2, sistema PARP/ tankirasa, complejo DNA-PK, y complejo RAD50- MRE11-NBS1, se encuentran en estrecha asociación con el mismo. Esto sugiere que el telómero secuestra proteínas de reparación para el mantenimiento de su propia estructura, las que podrían asimismo ser liberadas hacia sitios de daño en el ADN genómico. Esta comunicación describe los aspectos más relevantes de la estructura y función de los telómeros y su vinculación con los procesos de recombinación homóloga, recombinación no homóloga (NHEJ), sistema V(D)J y sistemas de reparación de apareamientos erróneos (MMR), considerando ciertas condiciones patológicas que exhiben alteraciones en algunos de estos mecanismos. Se aborda en forma particular la respuesta celular a las radiaciones ionizantes y su relación con el metabolismo telomérico como un modelo de estudio de genotoxicidad.

**Palabras clave:** telómeros, telomerasa, reparación del ADN, enfermedades genéticas, radiaciones ionizantes

**Abstract** *Telomeres and genomic damage repair. Their implication in human pathology.* Telomeres, functional complexes that protect eukaryotic chromosome ends, participate in the regulation of cell proliferation and could play a role in the stabilization of genomic regions in response to genotoxic stress. Their significance in human pathology becomes evident in several diseases sharing genomic instability as a common trait, in which alterations of the telomere metabolism have been demonstrated. Many of them are also associated with hypersensitivity to ionizing radiation and cancer susceptibility. Besides the specific proteins belonging to the telomeric complex, other proteins involved in the DNA repair machinery, such as ATM, BRCA1, BRCA2, PARP/ tankyrase system, DNA-PK and RAD50-MRE11-NBS1 complexes, are closely related with the telomere. This suggests that the telomere sequesters DNA repair proteins for its own structure maintenance, which could also be released toward damaged sites in the genomic DNA. This communication describes essential aspects of telomere structure and function and their links with homologous recombination, non-homologous end-joining (NHEJ), V(D)J system and mismatch-repair (MMR). Several pathological conditions exhibiting alterations in some of these mechanisms are also considered. The cell response to ionizing radiation and its relationship with the telomeric metabolism is particularly taken into account as a model for studying genotoxicity.

**Key words:** telomeres, telomerase, DNA repair, human genetic diseases, ionizing radiation

Recibido: 20-III-2002

Aceptado: 21-V-2002

**Dirección postal:** Dr. Pablo Gisone, Autoridad Regulatoria Nuclear, Laboratorio de Radiopatología, Avenida del Libertador 8250, 1429 Buenos Aires, Argentina.

Fax: (54-11) 4379-8460

e-mail: pgisone@cae.arn.gov.ar