

Role of oxidatively induced DNA lesions in human pathogenesis

Olga A. Sedelnikova [a,*](#), Christophe E. Redon [a](#), Jennifer S. Dickey [a](#), Asako J. Nakamura [a](#), Alexandros G. Georgakilas [b](#), William M. Bonner [a](#)
[a](#) Laboratory of Molecular Pharmacology, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, 9000 Rockville Pike, Bethesda, MD 20892, USA
[b](#) Biology Department, Thomas Harriot College of Arts and Sciences, East Carolina University, 1000 E 5th St., Greenville, NC 27858, USA

Abstract

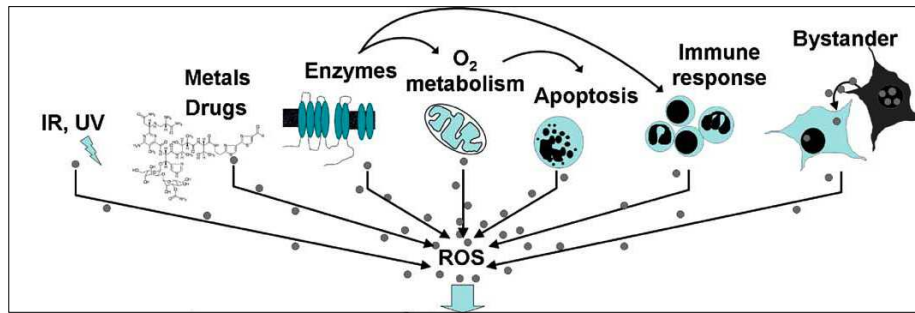
Genome stability is essential for maintaining cellular and organismal homeostasis, but it is subject to many threats. One ubiquitous threat is from a class of compounds known as reactive oxygen species (ROS), which can indiscriminately react with many cellular biomolecules including proteins, lipids, and DNA to produce a variety of oxidative lesions. These DNA oxidation products are a direct risk to genome stability, and of particular importance are oxidative clustered DNA lesions (OCDLs), defined as two or more oxidative lesions present within 10 bp of each other. ROS can be produced by exposure of cells to exogenous environmental agents including ionizing radiation, light, chemicals, and metals. In addition, they are produced by cellular metabolism including mitochondrial ATP generation. However, ROS also serve a variety of critical cellular functions and optimal ROS levels are maintained by multiple cellular antioxidant defenses. Oxidative DNA lesions can be efficiently repaired by base excision repair or nucleotide excision repair. If ROS levels increase beyond the capacity of its antioxidant defenses, the cell's DNA repair capacity can become overwhelmed, leading to the accumulation of oxidative DNA damage products including OCDLs, which are more difficult to repair than individual isolated DNA damage products. Here we focus on the induction and repair of OCDLs and other oxidatively induced DNA lesions. If unrepaired, these lesions can lead to the formation of mutations, DNA DSBs, and chromosome abnormalities. We discuss the roles of these lesions in human pathologies including aging and cancer, and in bystander effects.

Rôle des lésions à l'ADN induites par l'oxydation dans la pathogénie humaine

Olga A. Sedelnikova [a,*](#), Christophe E. Redon [a](#), Jennifer S. Dickey [a](#), Asako J. Nakamura [a](#), Alexandros G. Georgakilas [b](#), William M. Bonner [a](#)
[a](#) Laboratory of Molecular Pharmacology, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, 9000 Rockville Pike, Bethesda, MD 20892, USA
[b](#) Biology Department, Thomas Harriot College of Arts and Sciences, East Carolina University, 1000 E 5th St., Greenville, NC 27858, USA

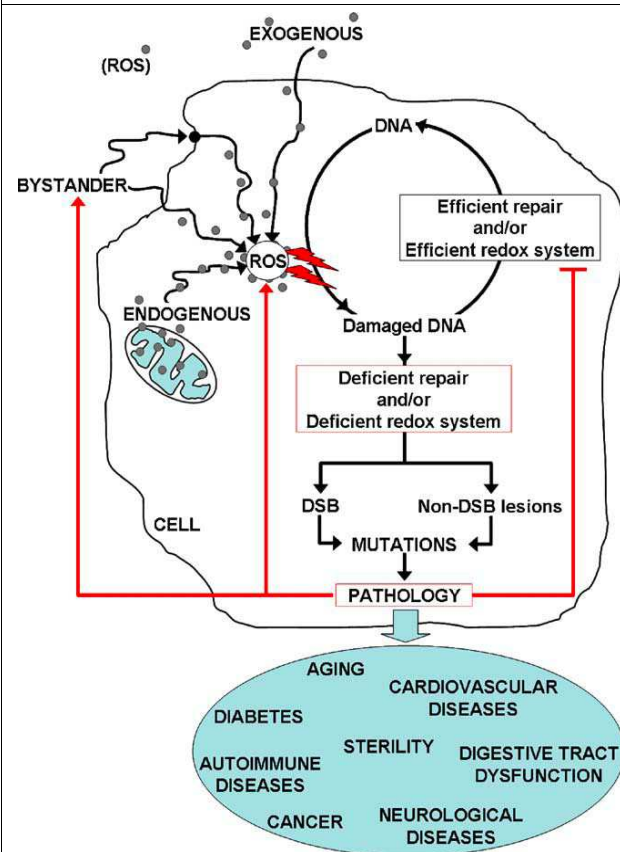
Résumé

La stabilité du génome est essentielle pour maintenir l'homéostasie des cellules et des organes, mais elle est soumise à de nombreuses menaces. Une des menaces omniprésente vient d'une classe de composés connus sous le nom d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui peuvent indifféremment réagir avec de nombreuses biomolécules cellulaires, y compris les protéines, les lipides, et l'ADN pour produire une variété de lésions oxydatives. Ces oxydations de l'ADN produites sont un risque direct pour la stabilité du génome, et d'une importance particulière sont les lésions oxydatives de l'ADN en cluster (OCDLs), définies comme deux lésions oxydatives ou plus présentes dans 10 pb (paires de bases). Les ROS peuvent être produits par l'exposition des cellules à des agents exogènes environnementaux, y compris les rayonnements ionisants, la lumière, les produits chimiques et les métaux. En outre, ils sont produits par le métabolisme cellulaire, y compris la génération mitochondriale d'ATP. Toutefois, les ROS peuvent aussi servir une variété de fonctions cellulaires essentielles et les niveaux optimaux de ROS sont maintenus par des défenses antioxydantes cellulaires multiples. Les lésions oxydatives de l'ADN peuvent être efficacement réparées par excision de base ou par excision de nucléotides. Si les niveaux de ROS augmentent au-delà de la capacité de ses défenses anti-oxydantes, la capacité de réparation de l'ADN des cellules peut être submergée conduisant à l'accumulation de produits oxydatifs de l'ADN y compris les dommages OCDLs, qui sont plus difficiles à réparer que les produits de dommages à l'ADN isolés. Ici nous nous concentrons sur l'induction et la réparation des OCDLs et autres lésions induites par oxydation de l'ADN. Si ces lésions ne sont pas réparées, elles peuvent conduire à la formation de mutations, de cassures double brin de l'ADN (DSBs), et d'anomalies chromosomiques. Nous discutons le rôle de ces lésions dans les pathologies humaines, notamment le vieillissement et le cancer, et dans les effets de proximité.



ROS have different origins. ROS can arise following exposure to ionizing radiation or light (IR, UV), drugs and other chemicals such as metals. Enzymes, oxygen metabolism and apoptosis also account for ROS production. Finally, the inflammatory responses involving the immune system and bystander signaling also utilize ROS.

Les Espèces Réactives de l'Oxygène (ROS) ont des origines différentes. Les ROS peuvent survenir après une exposition aux rayonnements ionisants ou à la lumière (IR, UV), aux médicaments et autres produits chimiques comme les métaux. Les enzymes, l'oxygène le métabolisme et l'apoptose comptent également pour la production de ROS. Enfin, les réponses inflammatoires impliquant le système immunitaire et la signalisation passent également par les ROS.



The role of oxidative stress in human pathogenesis. Many studies suggest that ROS have a role in normal aging, cancer, infertility, and a wide variety of age related diseases such as some neurological diseases, type 2 diabetes, autoimmune and cardiovascular diseases. In healthy cells, the steady-state level of the ROS induced lesions depends on the relative rates for their formation and repair. Chronic exposure to ROS and/or deficiencies in DNA repair processes or redox machinery can result in persistent DNA lesions. Accumulation of DNA lesions can lead to point mutations and/or chromosomal aberrations via the formation of DNA DSBs leading to the development of disease. Diseased cells, in turn, develop increased ROS production and/or decreased efficiency of DNA repair processes or redox systems. Red arrows represent the possible negative feedback of pathology on ROS production. : increase of ROS production. T: decrease of DNA repair or redox capacity.

Le rôle du stress oxydant en pathologie humaine.

De nombreuses études suggèrent que les ROS ont un rôle dans le vieillissement normal, le cancer, l'infertilité, et une grande variété de maladies telles que certaines maladies liées à l'âge, neurologiques, diabète de type 2, auto-immunes et les maladies cardiovasculaires. Dans les cellules saines, le niveau de l'état d'équilibre des ROS des lésions induites dépend des taux relatifs de formation et de réparation. L'exposition chronique aux ROS et / ou des lacunes dans les processus de réparation de l'ADN ou de la machinerie redox peut entraîner des lésions persistantes de l'ADN. L'accumulation de lésions à l'ADN peut conduire à des mutations ponctuelles et / ou des aberrations chromosomiques via la formation de cassures double brin de l'ADN conduisant au développement de maladies. Les cellules malades, à leur tour, peuvent augmenter la production de ROS et / ou diminuer l'efficacité des processus de réparation de l'ADN ou des systèmes redox. Les flèches rouges représentent les possibles rétroactions négatives de la pathologie sur la production de ROS. : augmentation de la production de ROS. T: diminution de la réparation de l'ADN ou de la capacité d'oxydo-réduction.