



**ENFERMEDADES POR  
DAÑO DNA**

## **Enfermedades por daño durante el proceso de la replicación del DNA**

La presencia de lesiones o roturas en el ADN provoca una rápida respuesta del sistema DDR, que conlleva a la coordinación de dos funciones principales: la primera, es la parada del ciclo celular con el fin de evitar la replicación del ADN dañado e impedir la propagación de información genética alterada a las células hijas; y la segunda, es la activación de la cascada de señalización adecuada, con el fin de mediar la reparación de los sitios lesionados para mantener la integridad del ADN. células en estado de proliferación sufren daño en el ADN, pero este es rápidamente reparado de manera adecuada, las células reanudan la proliferación normal, pero si en el caso contrario el daño recibido es muy severo y no puede ser reparado apropiadamente, se desencadenan señales que promueven la muerte celular programada o apoptosis el sistema DDR también puede inducir la senescencia y la parada irreversible del ciclo celular esta respuesta depende del tipo celular y la intensidad, duración y naturaleza del daño recibido, Las lesiones en el ADN pueden bloquear la replicación y transcripción, y si no son reparadas o son reparadas incorrectamente pueden llevar al origen de mutaciones que causan muerte celular, senescencia o inestabilidad genómica, la cual puede conducir a la tumorigénesis, Las lesiones en el ADN pueden ser causadas por diferentes tipos de daño, que pueden ser consecuencia de procesos celulares endógenos o producidos por agentes exógenos.

## **Daño en el ADN por procesos celulares endógenos:**

- **Errores en la replicación:** a pesar de la precisión con la que se lleva a cabo el proceso de replicación, la ADN polimerasa puede seleccionar incorrectamente el nucleótido para insertarlo en la cadena complementaria durante la replicación.

- **Modificación de bases nitrogenadas por metilaciones:** las metilaciones atípicas de las bases nitrogenadas producen miles de lesiones en el ADN por célula al día. Un ejemplo es la formación de un derivado metilado de la guanina (O6 -metil-guanina).

- **Cambio entre bases nitrogenadas del ADN por desaminación:** otro tipo de alteraciones que sufre el ADN es la pérdida de grupos amino de sus bases nitrogenadas

- **Pérdida de bases nitrogenadas por depuración o depirimidinación:** la pérdida de purinas (adenina o guanina) o pirimidinas (timina o citosina) por la rotura del enlace glucosídico entre la base nitrogenada y el azúcar (desoxirribosa) genera un sitio llamado AP (apurínico o apirimidínico)

- **Daño oxidativo en el ADN:** el daño oxidativo es consecuencia del propio metabolismo celular y es causado por las especies reactivas de oxígeno ROS (del inglés: reactive oxygen species) como el anión superóxido ( $O_2^-$ ), el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y el radical hidroxilo ( $OH^\cdot$ ). Los radicales  $OH^\cdot$  actúan como fuertes oxidantes reaccionando con las bases nitrogenadas, provocando la rotura de una o ambas cadenas del ADN. Una de las principales alteraciones que originan los radicales libres es la transformación de la guanina.