



26-4-2021

Enfermedades por daño durante el proceso de la replicación del DNA

BIOLOGIA MOLESCULAR EN LA
CLÍNICA

Dr. José Miguel Culebro Ricaldi

Medicina humana

Octavo semestre

Segundo parcial

Introducción

Cada día ocurren miles de accidentes que afectan al ADN, ya sea por el propio metabolismo, el contacto con fuentes de radiación o la exposición a sustancias tóxicas y afectan la replicación celular, pero sólo una mínima cantidad se acumula como daños permanentes, mientras que el resto es reparado cabalmente pero estas son reparadas por medio de procesos encargados de resguardar la integridad del ADN, los cuales se les denomina mecanismos de reparación; éstos se pueden agrupar en aquellos que actúan cuando existe algún daño en una sola cadena y aquellos que participan cuando se dañan ambas cadenas.

Desarrollo

Reparación por escisión de nucleótidos

La reparación por escisión de nucleótidos (NER) es particularmente importante para remediar el daño en el ADN que ocurre por la exposición a la radiación solar por un tiempo prolongado; una hora bajo el sol intenso puede producir hasta 100 000 lesiones en el ADN por cada célula. No obstante, ésta no es la única fuente de daño, pues existen otros agentes que provocan fenómenos similares.

Así, durante el proceso se produce una distorsión de la doble cadena del ADN, lo que ocasiona problemas para expresar y replicar su información.

Esta distorsión permite que un complejo enzimático reconozca el daño y corte los azúcares que lo delimitan; una helicasa empuja esta región lejos y una ADN polimerasa repara el hueco formado al agregar los nucleótidos faltantes; finalmente, una ADN ligasa pega los extremos

Los mecanismos de reparación del ADN están involucrados en una diversidad de procesos que se llevan a cabo día con día. Debido a esto, las células que presentan defectos en su función son más susceptibles de presentar daños irreparables y, en consecuencia, favorecer el desarrollo de algunas enfermedades.

Cáncer

Los mecanismos de reparación del ADN son clave para el desarrollo de una de las enfermedades que más afligen a la humanidad: el cáncer. En primera instancia, los defectos en alguno de los procesos descritos anteriormente permiten que se acumulen daños que poco a poco van alterando el comportamiento de la célula, que ahora se multiplica más rápidamente y se desprende del tejido de origen para diseminarse hacia otras partes del cuerpo. Por otro lado, muchas de las enzimas involucradas en la reparación del ADN están presentes en grandes cantidades en las células con cáncer, lo cual les permite sobrevivir a los daños ocasionados con el tratamiento (quimioterapia o radioterapia), a pesar de que vayan acumulando más daños que vuelven más agresiva a la enfermedad.

Cáncer de mama 1 y 2 involucra la proteína BRCA1 BRCA2 y afecta la recombinación homóloga de la doble cadena se rompe y en la cadena resultante se crea una brecha.16 de mama, de ovario

Disease	DNA-Repair System Affected	Sensitivity	Cancer Susceptibility	Symptoms
PREVENTION OF POINT MUTATIONS, INSERTIONS, AND DELETIONS				
Hereditary nonpolyposis colorectal cancer	DNA mismatch repair	UV irradiation, chemical mutagens	Colon, ovary	Early development of tumors
Xeroderma pigmentosum	Nucleotide excision repair	UV irradiation, point mutations	Skin carcinomas, melanomas	Skin and eye photosensitivity, keratoses
REPAIR OF DOUBLE-STRAND BREAKS				
Bloom's syndrome	Repair of double-strand breaks by homologous recombination	Mild alkylating agents	Carcinomas, leukemias, lymphomas	Photosensitivity, facial telangiectases, chromosome alterations
Fanconi anemia	Repair of double-strand breaks by homologous recombination	DNA cross-linking agents, reactive oxidant chemicals	Acute myeloid leukemia, squamous-cell carcinomas	Developmental abnormalities including infertility and deformities of the skeleton; anemia
Hereditary breast cancer, BRCA-1 and BRCA-2 deficiency	Repair of double-strand breaks by homologous recombination		Breast and ovarian cancer	Breast and ovarian cancer

Neurodegeneración

Debido a que algunos de los defectos en los sistemas de reparación del ADN son congénitos –es decir, hereditarios–, pueden tener repercusiones observables en etapas tempranas. Durante los primeros meses de desarrollo del feto, cuando existe una gran proliferación, diferenciación y migración, las células son más susceptibles de presentar daños en el ADN y ocasionar enfermedades, lo cual es especialmente importante en las células del sistema nervioso.

Uno de los primeros hallazgos que relacionaron la reparación del ADN con la neurodegeneración fue la enfermedad conocida como ataxia telangiectasia, la cual se caracteriza clínicamente por un gran deterioro en la parte del cerebro que controla el movimiento y el habla. Ahora se sabe que las células en esta región son más sensibles al daño y mueren debido a los defectos en la estructura y función de la proteína ATM, la cual tiene un papel importante durante los rompimientos de doble cadena del ADN. Diferentes mutaciones en la proteína ATM reduce la recombinación homóloga y no homóloga.

Síndrome de Bloom

Es una enfermedad rara, genética con patrón hereditario autosómico recesivo caracterizado por una alta frecuencia de rupturas y reordenamientos en los cromosomas de los afectados.

está asociado a mutaciones en el gen BLM, que codifica una proteína de la familia de las helicasas del ADN, imprescindibles enzimas implicadas en la tarea de

desenrollar el ADN en procesos importantes tales como la replicación, la transcripción y la reparación de ADN. Las mutaciones pueden producir la inactividad de la proteína o la inhibición de su síntesis. La proteína BLM es pues fundamental para mantener la estabilidad del ADN durante el proceso de replicación. Al existir un fallo en la síntesis de la proteína BLM se producen errores durante la replicación del ADN lo que puede dar lugar a un aumento de las mutaciones.

Anemia de fanconi

La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad hereditaria rara con una frecuencia de 1 por cada 350.000 nacimientos. Tiene un patrón de herencia autosómica recesiva. Esta enfermedad está asociada a mutaciones en alguno de los 15 genes FANC actualmente descritos. Estos genes codifican una serie de proteínas encargadas de la reparación del ADN. Como resultado, un 20% de los pacientes desarrollan cáncer, principalmente leucemia mieloide aguda, y un 90% desarrollan fallos a nivel de la médula ósea. Un 60-75% de los pacientes tienen defectos congénitos, generalmente retraso pondoestatural, anomalías en la piel, brazos, cabeza, ojos, riñones y oídos, además de alteraciones del desarrollo. La esperanza de vida ronda los 30 años.

Es una enfermedad hematológica que se desarrolla de forma gradual con una disminución de las tres series celulares sanguíneas (pancitopenia) eritrocitos (glóbulos rojos), leucocitos (blancos) y plaquetas, durante la infancia, es más frecuente en varones con una relación de 1,3:1. Se asocia con frecuencia a otras anomalías congénitas: anomalías del esqueleto, corazón y riñones, malformaciones del sistema nervioso central con retraso mental y pigmentación anormal de la piel. Los pacientes con AF presentan cierta disposición a desarrollar tumores, principalmente hematológicos.

Conclusión

Los individuos con deficiencia hereditaria en la capacidad de reparación del ADN generalmente tienen mayor riesgo de tener cáncer.¹⁵ Cuando una mutación está presente en un gen de reparación del ADN, el gen de reparación no será expresado o bien será expresado en una forma alterada; entonces la función de reparación es probable que sea deficiente y, como consecuencia, los daños tenderán a acumularse. Esos daños en el ADN pueden causar errores durante la síntesis del ADN llevando a la aparición de mutaciones, las cuales pueden aumentar el riesgo de tener cáncer.

Referencias

Lagunas, F. A. (2018). Daño y reparación del ADN. *ciencia*, i7-i11.

