



# Mi Universidad

*Nombre del Alumno: Yari Karina Hernández Chacha*

*Parcial : 1er parcial*

*Nombre de la Materia: Biología Molecular en la clínica*

*Nombre del profesor: Nájera Mijangos Hugo*

*Nombre de la Licenciatura: Medicina Humana.*

*8vo Semestre Grupo A*

## Ensayo: Mecanismos de lesión al ADN

El ácido desoxirribonucleico (ADN) constituye la base de la herencia y es el soporte fundamental de la información genética que regula el desarrollo y el funcionamiento de todos los organismos vivos. Su estructura de doble hélice, descrita en 1953 por Watson y Crick, ha sido considerada un modelo de estabilidad y fidelidad en la transmisión genética. Sin embargo, lejos de ser una molécula invulnerable, el ADN se encuentra expuesto a una gran cantidad de factores tanto internos como externos que constantemente amenazan su integridad. La acumulación de lesiones en el material genético representa un desafío para la célula y, si no son reparadas adecuadamente, pueden derivar en mutaciones, envejecimiento prematuro y enfermedades graves como el cáncer. Por ello, comprender los mecanismos de lesión al ADN y los sistemas que posee la célula para corregirlos es fundamental no solo para la biología molecular, sino también para la medicina.

El daño al ADN tiene dos grandes orígenes: endógenos y exógenos. Los primeros se deben a procesos metabólicos internos. Por ejemplo, durante la replicación pueden ocurrir errores de apareamiento de bases o deslizamientos en secuencias repetitivas, lo que origina mutaciones puntuales o microsatélites inestables. Otro proceso frecuente es la desaminación espontánea, en la que la citosina puede convertirse en uracilo y generar pares de bases erróneos si no se corrige. Asimismo, la depurinación, que consiste en la pérdida de bases púricas, deja sitios vacíos que dificultan la replicación. A esto se suman las lesiones provocadas por especies reactivas de oxígeno, subproductos del metabolismo celular, que ocasionan modificaciones como la 8-oxoguanina, capaz de emparejarse de forma incorrecta con adenina. Según Lindahl y Barnes (2000), una célula humana puede sufrir entre miles y cientos de miles de estas lesiones cada día, lo que muestra la magnitud del desafío que enfrenta la maquinaria de reparación.

Por otro lado, el ADN también está expuesto a fuentes exógenas de daño, muchas veces derivadas del ambiente. La radiación ultravioleta es uno de los ejemplos más conocidos, ya que produce dímeros de timina que distorsionan la estructura de la hélice e interfieren en procesos como la replicación y la transcripción (Branzei & Foiani, 2010). La radiación ionizante, como los rayos X y gamma, puede inducir rupturas de cadena simple y, en casos más graves, de doble cadena, consideradas una de las formas más peligrosas de lesión, ya que su reparación es compleja y, de no resolverse, conduce a reordenamientos cromosómicos o incluso a la muerte celular (Ward, 1994). Los agentes químicos representan otra fuente significativa de daño: sustancias como los hidrocarburos aromáticos policíclicos del humo del tabaco o las nitrosaminas forman aductos en el ADN, afectando su estabilidad (Pfeifer et al., 2002). Asimismo, algunos agentes biológicos, como el virus del papiloma humano, interfieren directamente con los mecanismos de reparación y favorecen procesos de transformación oncogénica (Moody & Laimins, 2010).

Frente a este conjunto de agresiones, la célula ha desarrollado un sistema de defensa altamente sofisticado: los mecanismos de reparación del ADN. Entre ellos, la reparación por escisión de bases corrige lesiones pequeñas como uracilos o bases oxidadas, mientras que la reparación por escisión de nucleótidos elimina lesiones voluminosas como los dímeros de timina. Otro sistema importante es la reparación de errores de apareamiento, encargada de corregir nucleótidos mal emparejados durante la replicación. Cuando se producen rupturas de doble cadena, la célula puede recurrir a la recombinación homóloga, que es un proceso preciso porque utiliza como molde la cromátida hermana, o a la unión de extremos no homólogos, un mecanismo más rápido pero menos exacto, que puede dar lugar a pequeñas inserciones o deleciones (Hoeijmakers, 2009).

La importancia de estos mecanismos se refleja en las consecuencias que tiene su falla. Existen enfermedades humanas directamente relacionadas con defectos en la reparación del ADN. Un caso paradigmático es el xeroderma pigmentoso, causado por mutaciones en genes del sistema de reparación por escisión de nucleótidos. Los pacientes con esta enfermedad presentan una extrema sensibilidad a la luz solar y un alto riesgo de desarrollar cáncer de piel a edades tempranas (Cleaver et al., 2009). Otro ejemplo es el síndrome de Lynch, en el cual una alteración en el sistema de reparación de errores de apareamiento incrementa de manera considerable la probabilidad de cáncer colorrectal (Peltomäki, 2001). La ataxia-telangiectasia, por su parte, es consecuencia de mutaciones en el gen ATM, esencial para la reparación de rupturas de doble cadena, y se manifiesta con neurodegeneración progresiva e inmunodeficiencia (Shiloh & Ziv, 2013). Estos casos ilustran cómo el equilibrio entre el daño y la reparación del ADN resulta determinante para la salud humana.

La reflexión final que surge de este análisis es que, aunque el ADN posee una estructura estable, su vulnerabilidad es inevitable debido a la naturaleza de los procesos biológicos y a la exposición ambiental. Los mecanismos de lesión son diversos y abarcan desde reacciones químicas espontáneas hasta agresiones externas como la radiación y los carcinógenos químicos. La célula, en respuesta, ha evolucionado con una serie de estrategias de reparación que garantizan la continuidad de la vida, pero que, cuando fallan, conducen a enfermedades devastadoras. El estudio de estos procesos no solo enriquece el conocimiento básico en biología molecular, sino que además tiene aplicaciones directas en medicina, como se observa en terapias contra el cáncer que se basan en inhibir mecanismos de reparación alterados en células tumorales. El futuro de la investigación apunta a desentrañar de manera más profunda cómo interactúan estos sistemas y cómo pueden aprovecharse sus vulnerabilidades para mejorar los tratamientos.

## Referencias

Branzei, D., & Foiani, M. (2010). Maintaining genome stability at the replication fork. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11(3), 208–219. <https://doi.org/10.1038/nrm2852>

Cleaver, J. E., Lam, E. T., & Revet, I. (2009). Disorders of nucleotide excision repair: the genetic and molecular basis of heterogeneity. *Nature Reviews Genetics*, 10(11), 756–768. <https://doi.org/10.1038/nrg2663>

Hoeijmakers, J. H. J. (2009). DNA damage, aging, and cancer. *New England Journal of Medicine*, 361(15), 1475–1485. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804615>

Lindahl, T., & Barnes, D. E. (2000). Repair of endogenous DNA damage. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 65, 127–134. <https://doi.org/10.1101/sqb.2000.65.127>

Moody, C. A., & Laimins, L. A. (2010). Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nature Reviews Cancer*, 10(8), 550–560. <https://doi.org/10.1038/nrc2886>

Peltomäki, P. (2001). Deficient DNA mismatch repair: a common etiologic factor for colon cancer. *Human Molecular Genetics*, 10(7), 735–740. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.7.735>

Pfeifer, G. P., Denissenko, M. F., Olivier, M., Tretyakova, N., Hecht, S. S., & Hainaut, P. (2002). Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene*, 21(48), 7435–7451. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205803>

Shiloh, Y., & Ziv, Y. (2013). The ATM protein kinase: regulating the cellular response to genotoxic stress, and more. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 14(4), 197–210. <https://doi.org/10.1038/nrm3546>

Ward, J. F. (1994). The complexity of DNA damage: relevance to biological consequences. *International Journal of Radiation Biology*, 66(5), 427–432. <https://doi.org/10.1080/09553009414551401>