



Mecanismos de lesión del ADN

Alexa Avendaño Trujillo

Ensayo

8 "A"

Biología molecular en la clínica

Q.F.B Hugo Najará Mijangos

Comitán de Domínguez Chiapas

07 de septiembre 2025

INTRODUCCIÓN

El ácido desoxirribonucleico (ADN) es la macromolécula fundamental para la vida, ya que contiene las instrucciones necesarias para el desarrollo, la diferenciación y la reproducción de todos los organismos. Gracias a su doble hélice, descrita por Watson y Crick en 1953, el ADN se caracteriza por su estabilidad química y su capacidad de autorreplicación. Sin embargo, a pesar de su aparente solidez, no está exento de sufrir alteraciones en su estructura.

Las lesiones en el ADN ocurren de manera constante: se estima que en una célula humana pueden producirse entre 10,000 y 1,000,000 de daños diarios. Estos daños pueden tener origen endógeno, como consecuencia del metabolismo celular, o exógeno, debido a la exposición a radiación, contaminantes ambientales y compuestos químicos. Aunque las células han desarrollado sofisticados mecanismos de reparación, no todos los daños son corregidos. Aquellos que permanecen sin reparación pueden transformarse en mutaciones y, a largo plazo, favorecer el desarrollo de enfermedades, incluido el cáncer.

El presente ensayo tiene como objetivo analizar los principales mecanismos de lesión al ADN, sus causas, consecuencias biológicas y la relevancia de comprenderlos en el campo de la salud y la biotecnología.

MECANISMOS DE LESIÓN DEL ADN

1. Daños espontáneos derivados del metabolismo celular

El metabolismo aeróbico, esencial para la producción de energía en las mitocondrias, genera subproductos altamente reactivos conocidos como especies reactivas de oxígeno (ROS). Entre ellas se incluyen el radical hidroxilo ($\cdot\text{OH}$), el superóxido (O_2^-) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Estas moléculas pueden atacar las bases nitrogenadas, el azúcar desoxirribosa e incluso generar roturas en las cadenas de ADN.

Un ejemplo clásico es la formación de 8-oxoguanina, una base modificada que puede aparearse erróneamente con adenina en lugar de citosina, dando lugar a mutaciones de tipo transversión ($\text{G:C} \rightarrow \text{T:A}$). Este tipo de daño oxidativo se asocia con el envejecimiento celular, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer.

Otra forma de daño espontáneo es la desaminación, es decir, la pérdida de un grupo amino en las bases. La citosina, al desaminarse, se convierte en uracilo, que puede inducir un error durante la replicación. Por su parte, la adenina puede transformarse en hipoxantina, generando apareamientos incorrectos.

De igual forma, la depurinación (pérdida espontánea de adenina o guanina) provoca sitios apurínicos en el ADN. Se calcula que en una célula humana se generan miles de estos sitios diariamente, comprometiendo la estabilidad del genoma.

2. Errores durante la replicación del ADN

La replicación del ADN es un proceso preciso, pero no infalible. La ADN polimerasa, encargada de sintetizar nuevas cadenas, puede cometer errores al incorporar nucleótidos. Aunque la enzima cuenta con una actividad de corrección (proofreading), algunos errores persisten.

En regiones con secuencias repetitivas, como trinucleótidos, pueden ocurrir deslizamientos de la polimerasa, lo que origina inserciones o delecciones. Estas mutaciones son responsables de enfermedades hereditarias como el síndrome de Huntington, caracterizado por la expansión anormal del triplete CAG, que conduce a la producción de proteínas defectuosas y neurodegeneración progresiva.

3. Radiaciones como agentes físicos de daño

Las radiaciones constituyen una de las principales fuentes exógenas de daño al ADN:

- **Radiación ultravioleta (UV):** produce la formación de dímeros de pirimidinas, en particular de timina, que generan una distorsión en la doble hélice e interfieren con la replicación y transcripción. La exposición prolongada a la radiación solar sin protección se asocia con mutaciones en genes supresores de tumores, como *p53*, y con el desarrollo de cáncer de piel.
- **Radiaciones ionizantes (rayos X, rayos gamma):** poseen energía suficiente para romper enlaces covalentes, causando roturas de cadena simple o doble. Las roturas dobles son especialmente peligrosas, ya que pueden dar lugar a delecciones, inversiones o translocaciones cromosómicas, alterando la arquitectura del genoma. Este tipo de daño está vinculado con leucemias y linfomas.

4. Agentes químicos mutagénicos

Diversas sustancias químicas pueden interactuar con el ADN y modificar su estructura:

- **Agentes alquilantes:** añaden grupos alquilo a las bases nitrogenadas, alterando su apareamiento. Un ejemplo es la mostaza nitrogenada, empleada en quimioterapia, que provoca entrecruzamientos de cadenas.
- **Agentes intercalantes:** como la acridina o la doxorubicina, se insertan entre las bases de la doble hélice, provocando distorsiones y errores de lectura.
- **Compuestos ambientales:** el humo del tabaco contiene benzopireno, que al metabolizarse se une covalentemente al ADN, formando aductos mutagénicos. Estos cambios se asocian con cáncer de pulmón y otros tumores relacionados con el consumo de tabaco.
-

5. Daños inducidos por agentes biológicos

Algunos virus, en especial los **retrovirus**, integran su material genético en el genoma de la célula huésped, lo que puede interrumpir genes esenciales o activar oncogenes. Ejemplos

claros son el virus de la hepatitis B (VHB), vinculado con cáncer hepático, y el virus del papiloma humano (VPH), relacionado con el cáncer cervicouterino.

De igual forma, los transposones o “genes saltarines” representan un riesgo para la estabilidad del genoma, ya que al movilizarse pueden insertarse en regiones críticas, inactivar genes o activar secuencias promotoras.

CONCLUSIÓN

El ADN es el soporte físico de la información genética y, como tal, su integridad es esencial para la continuidad de la vida. Sin embargo, este material se enfrenta diariamente a múltiples agresiones provenientes del metabolismo interno, radiaciones, sustancias químicas y agentes biológicos. Aunque las células poseen sofisticados mecanismos de reparación, la acumulación de daños puede desencadenar mutaciones, enfermedades degenerativas y cáncer.

Comprender los mecanismos de lesión y reparación del ADN no sólo permite explicar fenómenos fundamentales como el envejecimiento y la evolución, sino que también tiene aplicaciones prácticas en medicina, farmacología y biotecnología. La investigación en este campo abre la posibilidad de desarrollar terapias personalizadas, fármacos más efectivos y estrategias de prevención que contribuyan a mejorar la calidad y expectativa de vida de la humanidad.

REFERENCIAS

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2015). *Molecular biology of the cell*(6th ed.). Garland Science.
- Lord, C. J., & Ashworth, A. (2012). The DNA damage response and cancer therapy. *Nature*, 481(7381), 287–294
- 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.