



Reparación del ADN: una visión en tiempo real

Description

La inhibición de ciertas vías de reparación del ADN, como PARP, puede ser utilizada en terapias dirigidas contra el cáncer.

CONTENIDOS

¿Qué es la reparación del ADN y por qué es importante?

La reparación del ADN es el conjunto de procesos por los que una célula identifica y corrige los daños que se producen en las moléculas de ADN que codifican su genoma. Estos daños pueden deberse a factores ambientales, como los rayos UV o la radiactividad, o a los procesos metabólicos habituales dentro de la célula, como la replicación del ADN o la oxidación. Se estima que cada célula humana sufre entre mil y un millón de lesiones moleculares por día, lo que puede alterar o eliminar la capacidad de transcribir los genes afectados o provocar mutaciones potencialmente nocivas. La reparación del ADN es vital para mantener la integridad del genoma, prevenir el desarrollo de cáncer y otras enfermedades, y regular el [envejecimiento celular](#).

¿Qué es la reparación del ADN por recombinación homóloga y cómo funciona?

La reparación del ADN por recombinación homóloga (HR, por sus siglas en inglés) es una vía de reparación muy precisa y conservadora, ya que utiliza una molécula de ADN homóloga (normalmente la cadena hermana formada durante la replicación) como molde para restaurar el ADN dañado. La HR es especialmente importante para reparar las roturas de doble cadena (DSB, por sus siglas en inglés), que son las lesiones más graves y potencialmente letales para el ADN. El mecanismo de HR consiste en los siguientes pasos:

1. procesamiento de los extremos rotos del ADN por unas nucleasas que eliminan algunos nucleótidos y generan extremos con una región simple hebra;
2. búsqueda e invasión de una molécula de ADN homóloga por los extremos simples hebras, formando una estructura intermedia llamada junta de Holliday;
3. síntesis de ADN a partir de los extremos invasores, utilizando la molécula homóloga como molde;
4. resolución de la junta de Holliday por unas endonucleasas que cortan las cadenas cruzadas y restablecen las dos moléculas de ADN intactas.

Reparación del ADN defectuoso

Dos bioquímicos del **Instituto Francis Crick** de Londres, Stephen West y Simon Boulton, han revelado recientemente detalles de la recombinación homóloga, un proceso de reparación del ADN que, cuando es defectuoso, puede ser un factor significativo en el desarrollo de varios cánceres. Este proceso repara las roturas en el ADN de doble cadena utilizando las hebras coincidentes del cromosoma duplicado como plantilla para reconstruir el ADN dañado. Para observar los detalles de este proceso, utilizaron ensayos dinámicos de moléculas individuales con el sistema [C-Trap de LUMICKS](#), una tecnología que combina la pinza óptica con la microscopía de fluorescencia.

¿Cómo se detectan y corrigen los errores durante la replicación del ADN?

La replicación del ADN es el proceso por el que se copia el ADN antes de la división celular. Durante este proceso, pueden ocurrir errores que introduzcan bases incorrectas o mal apareadas en la nueva cadena de ADN. Para evitar que estos errores se acumulen y generen mutaciones, las células cuentan con mecanismos de corrección que actúan durante y después de la síntesis de ADN. Uno de estos mecanismos es la revisión, que consiste en que las enzimas encargadas de formar el ADN, llamadas ADN polimerasas, comprueban cada base que añaden y eliminan y reemplazan las que están equivocadas. Otro mecanismo es la reparación de mal apareamiento, que se produce justo después de la replicación del ADN y consiste en detectar y reemplazar las bases mal apareadas que no se corrigieron durante la revisión.

El papel del complejo BCDX2

Los investigadores se centraron en observar los movimientos de una proteína de reparación del ADN llamada complejo BCDX2, revelando la coreografía molecular. El complejo BCDX2 se une a una hebra de ADN rota y promueve la formación de filamentos compuestos por otra proteína, RAD51, que son esenciales para que la reparación se lleve a cabo. Estos filamentos buscan y se alinean con las hebras complementarias del cromosoma hermano para copiar la secuencia correcta de ADN.

El complejo BCDX2 también desempeñaba otra función sorprendente: impedía que los filamentos de RAD51 se extendieran demasiado por la hebra de ADN rota, lo que podría interferir con el proceso de búsqueda y alineación. El complejo BCDX2 actuaba como un “freno molecular” que limitaba la extensión de los filamentos y los mantenía en una longitud óptima. Este hallazgo demuestra la importancia de observar directamente el comportamiento molecular para comprender mejor los mecanismos de reparación del ADN.

Te Puede Interesar:

¿Qué tipos de daños puede sufrir el ADN y cómo se reparan?

El ADN puede sufrir diferentes tipos de daños que afectan a su estructura primaria, es decir, a la química de las bases que forman los pares de bases complementarios. Estos daños pueden ser causados por agentes físicos, químicos o biológicos que alteran o rompen los enlaces entre las bases o entre las bases y el azúcar-fosfato que forma el esqueleto del ADN. Algunos ejemplos de daños son: la oxidación, la [desaminación](#), la [alquilación](#), la [formación de dímeros de pirimidina](#), la rotura simple o doble de la cadena de ADN, etc. Para reparar estos daños, las células disponen de diversas vías de reparación que implican la participación de varias enzimas especializadas. Algunas de estas vías son: la reversión directa, la reparación por escisión de bases, la reparación por escisión de nucleótidos, la reparación por recombinación homóloga y la reparación por unión no homóloga de extremos.

Implicaciones para el tratamiento del cáncer

Las células tienen acceso a una variedad de vías de reparación del ADN, cada una de las cuales sirve como alternativa a la otra. Esta redundancia en los mecanismos de reparación puede ser aprovechada para tratamientos dirigidos contra el cáncer. Por ejemplo, los cánceres causados por mutaciones que afectan a la vía de reparación del BCDX2 podrían tratarse potencialmente con fármacos que inhiben otra vía de reparación que implica una proteína llamada poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP).

La inhibición de PARP provoca que las células cancerosas acumulen más daños en el ADN, lo que puede conducir a su muerte. Sin embargo, las tasas elevadas de fracaso y las respuestas parciales que se observan en estos tratamientos se deben a un conocimiento incompleto e incorrecto de los procesos de reparación subyacentes. Por ello, es necesario seguir investigando los detalles moleculares de la recombinación homóloga y otras vías de reparación del ADN para desarrollar terapias más eficaces y personalizadas.

Avances tecnológicos para el estudio del ADN

La tecnología C-Trap ha sido útil para obtener una visión de la dinámica molecular de la recombinación homóloga. Este sistema permite manipular y visualizar moléculas individuales de ADN y proteínas con una resolución nanométrica y una precisión de milisegundos. Además, permite medir las fuerzas que intervienen en las interacciones moleculares y monitorizar los cambios conformacionales que se producen durante la reparación del ADN.

Para seguir pensando

La tecnología C-Trap es una de las muchas herramientas que están impulsando el avance del conocimiento sobre el ADN y sus procesos asociados. Otras tecnologías, como la secuenciación de nueva generación, la edición genómica o la biología sintética, también están contribuyendo a desvelar los secretos del material genético y a explorar sus posibles aplicaciones en la medicina, la agricultura o la industria. El estudio del ADN es un campo en constante evolución que promete seguir ofreciendo descubrimientos fascinantes y beneficios para la humanidad.