

EL CÁNCER Y LA REPARACIÓN DEL DNA

El cáncer, enfermedad que afecta a gran parte de la Humanidad, es producido por la mutación de las bases genéticas del DNA. Existen varios tipos de mutaciones entre las que se pueden clasificar las siguientes:

- Gen tipo salvaje:

ATTCG**A**CTGTACG
TAAGC**T**GACATGC

- Transición (par A T substituido por G C):

ATTCG**G**CTGTACG
TAAGC**C**GACATGC

- Inserción (par G C insertado):

ATTCGA**G**CTGTACG
TAAGCT**C**GACATGC

- Supresión (par A T suprimido):

ATTCGCTCTACG
TAAGCGACATGC

No todas las mutaciones puntuales del DNA son necesariamente letales. Las transiciones y las transversiones son realmente benignas porque provocan la substitución de un solo aminoácido de la cadena polipeptídica codificada. Muy a menudo la proteína defectuosa sigue siendo funcional. Tal tipo de mutación se denomina silenciosa. Sin embargo, las mutaciones de inserción o de supresión son la causa de que todo el DNA situado más allá del punto de mutación resulte mal leído. Estas mutaciones son letales.

Se pueden producir mutaciones por la acción de muchos agentes químicos. Por ejemplo, se ha dicho que la diamida del LSD (ácido lisárgico) e incluso la caféina inducen mutaciones. Los rayos gama y los rayos X son mutágenos poderosos. También pro-

Antonio Pérez Gisbert
Dr. Ingeniero Industrial
Ingeniero Industrial Químico

duce mutaciones la luz ultravioleta que constituye una causa de cáncer de piel como consecuencia de una exposición excesiva a la luz solar.

La reparación del DNA con enzimas abre una puerta a la esperanza de curación de la enfermedad.

Una célula sólo tiene uno o dos conjuntos de DNA genómico y mientras que las proteínas y las moléculas de RNA pueden ser reemplazadas rápidamente en caso de ser dañadas utilizando la información contenida en el DNA, las propias moléculas de DNA son irremplazables. El mantenimiento de la información codificada en el DNA es, por tanto, un imperativo celular, por lo que en cada célula se encuentra un

complicado sistema de reparación del DNA. Éste puede ser dañado por diversos procesos algunos espontáneos y otros catalizados por agentes ambientales.

No existe mejor forma de ilustrar la importancia de la reparación del DNA que considerar los efectos de una lesión del DNA no reparado. La consecuencia más importante es un cambio en la secuencia de bases del DNA que se replica y transmite a generaciones futuras y se hace permanente. Estos cambios permanentes en la secuencia nucleotídica del DNA se denominan mutaciones, que pueden ser desde la substitución de un par de bases por otro (mutación por transición) a la adición o eliminación (mutaciones por inserción y supresión). Si la mutación afecta al DNA no esencial o si tiene un efecto insignificante en la función de un gen, se denomina mutación silenciosa.

Sistema	Enzimas/proteínas	Tipo de lesión
Reparación de apareamiento incorrecto	Dam metilasa Proteínas Muth, MutL, MutS DNA helicasa II SSB DNA polimerasa III Exonucleasa I DNA ligasa	Apareamientos incorrectos
Reparación por corte de base	DNA glucosilasas AP endonucleasas DNA polimerasa I DNA ligasa	Bases anormales (uracilo, hipoxantina, xantina); bases alquiladas; dímeros de pirimidina en otros organismos
Reparación por corte de nucleótido	ABC excinucleasa DNA polimerasa I DNA ligasa	Lesiones del DNA que producen grandes cambios estructurales, p. ej., dímeros de pirimidina
Reparación directa	DNA fotoliasas O ⁶ -metilguanina-DNA metiltransferasa	Dímeros de pirimidina O ⁶ -Metilguanina

Tabla 1.

Las mutaciones favorables que confieren alguna ventaja a la célula en la que tienen lugar son raras, si bien la frecuencia es suficiente para conferir la variación necesaria para la selección natural y por tanto la evolución.

Todas las células tienen múltiples sistemas de reparación del DNA. El número y diversidad de sistemas de reparación refleja la importancia de la reparación para la supervivencia de la célula así como los diversos orígenes de la lesión.

Como tema complementario, vale la pena resaltar que muchos procesos de reparación pueden ser extraordinariamente ineficaces en términos energéticos. Esto representa una excepción al patrón observado en las rutas metabólicas.

La reparación del DNA es posible en gran parte debido a que, al estar su molécula constituida por dos cadenas complementarias, puede eliminarse y reemplazarse de forma precisa la lesión en una cadena siguiendo las instrucciones del molde de la cadena complementaria no dañada.

Citaremos tres sistemas de reparación básicos:

- a) Reparación por corte de base
- b) Reparación por corte de nucleótido
- c) Reparación directa

Antes de exponer estos sistemas, conviene estudiar la Tabla 1, que relaciona los sistemas de reparación con los enzimas utilizados y los tipos de lesión del DNA.

a) Reparación por corte de base

Las DNA glucosilasas reconocen las lesiones del DNA. Eliminando la base afectada por rotura del enlace Nglucosilo esto da como resultado a un sitio AP. Cada DNA glucosilasa es generalmente específica para un tipo de lesión.

Una vez formado un sitio AP, otro grupo de enzimas ha de repararlo. La reparación no se realiza simple-

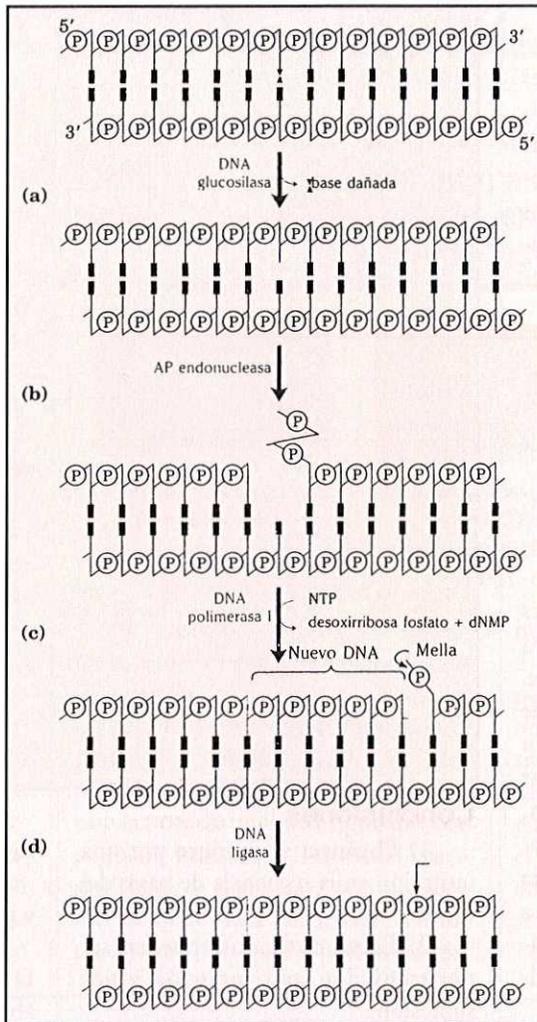


Figura 2.

mente insertando una nueva base y reformando el enlace Nglucosilo. En lugar de ello la desoxirribosa 5 fosfato se elimina y se reemplaza con un nuevo nucleótido. Este proceso empieza con enzimas denominadas AP endonucleasas que cortan la cadena del DNA que contiene el sitio AP. A continuación, se elimina un segmento de DNA que contiene el sitio AP, el

Figura 3.

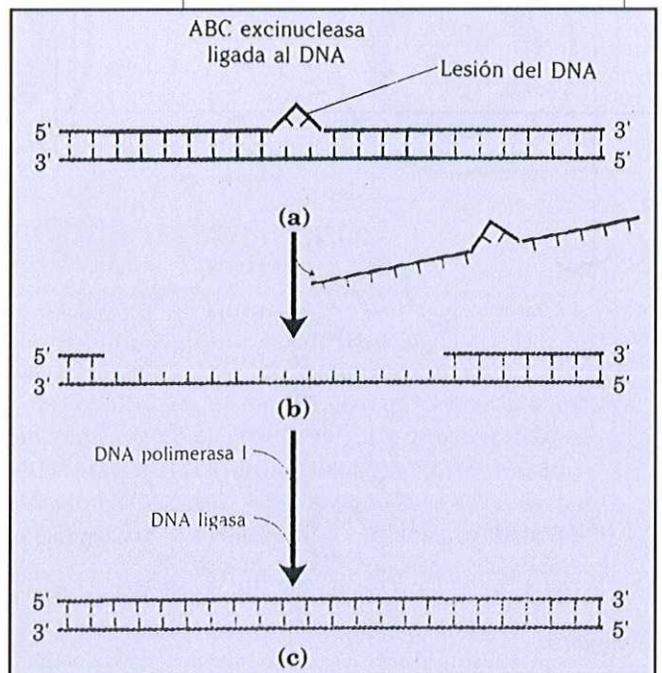
DNA es reemplazado por acción de la DNA polimerasa y la mella restante se sella por medio de la DNA ligasa, según la figura 2.

b) Reparación por corte de nucleótido.

Las lesiones que producen grandes distorsiones en la estructura helicoidal del DNA se reparan mediante el sistema de corte de nucleótido. En *E.coli*, el enzima clave está formado por tres subunidades de los genes *uvrA*, *uvrB* y *uvrC* y se denomina ABC exinucleasa (M 246.000). Esta enzima reconoce muchos tipos de lesiones. La actividad nucleotídica de la ABC exinucleasa no tiene precedentes en el sentido de que se producen dos cortes en el DNA. (Figura 3)

El proceso es el siguiente:

La ABC exinucleasa se fija al DNA cortando la cadena dañada; a continuación, la exinucleasa elimina el oligonucleótido de 12 ó 13 pares de bases que abarca la base dañada y posteriormente el hueco resultante se rellena por medio de la DNA polimerasa y se sella con la DNA ligasa.

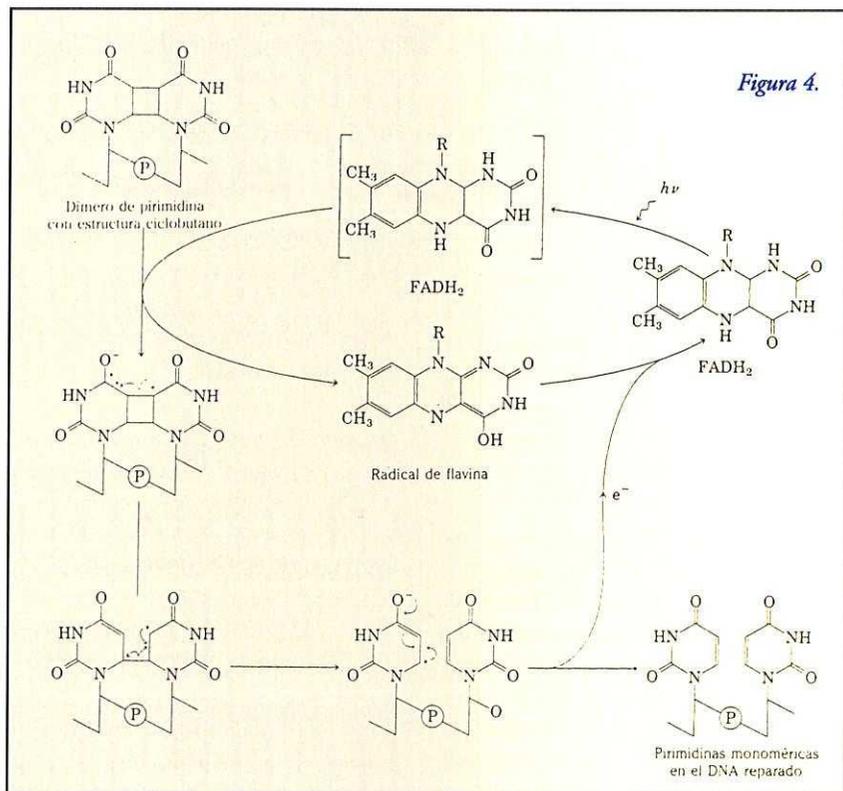


c) Reparación directa.

Hay diversos tipos de lesiones que se reparan sin necesidad de eliminar una base o nucleótido. El ejemplo mejor caracterizado es la fotoreactivación directa de los dímeros de la pirimidina que forman ciclobutano, reacción promovida por las DNA fotoliasas.

Los dímeros de la pirimidina son el resultado de una reacción inducida por la luz y las fotoliasas, utilizan energía proveniente de la luz absorbida para invertir la lesión.

Las fotoliasas contienen generalmente dos cofactores que actúan como agentes de absorción de luz o cromóforos. Uno de los cromóforos es invariablemente el FADH₂ y el otro es un folato en *E.coli* y en la levadura. Otro ejemplo de reparación es el de la o6metilguanina que se forma en presencia de agentes alquilantes y que es una lesión mutagénica común. Tiende a aparearse con la citosina durante la replicación con lo que genera mutaciones GC o AT (Figura 5). La reparación directa de la o6metilguanina es llevada a cabo por la o6metiltransferasa.



Conclusiones

- 1) El cáncer se produce por una mutación en la secuencia de bases del DNA.
- 2) Estas mutaciones pueden ser por transición, por inserción y por supresión.

3) Las mutaciones por transición son benignas.

4) Las mutaciones por inserción y por supresión son letales.

5) Los sistemas de reparación del DNA reseñados en este artículo abren una puerta a la esperanza de curación.

6) Se propone copiar a la Naturaleza y lo que se ha reseñado en este artículo que supuestamente ocurre in vivo se propone realizarlo in vitro.

7) Se propone abrir una investigación con ratones transgénicos comprobando todos los pasos descritos en la reparación del DNA.

8) Se aconseja antes de abrir la investigación obtener el mapa genético del DNA y sus lesiones para diseñar el tratamiento idóneo.

9) Las células cancerosas pueden ser eliminadas por el sistema inmunitario y la síntesis de proteínas derivados de la síntesis in vitro del RNA mensajero con RNA polimerasa y magnesio como catalizador.

10) Los enzimas necesarios para los procesos de reparación del DNA se encuentran en las plantas y en algunos anfibios. ■

