

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



### Especial Premio Nobel de Química 2015. Reparación del DNA

Enrique Viguera

Dpto. de Biología Celular, Genética y Fisiología en la Universidad de Málaga

#### Biografía Resumen

Licenciado en Cc. Biológicas por la Universidad de Málaga (UMA) en 1991. Licenciado con grado (1993) en el Departamento de Biología Molecular y Bioquímica (UMA). Doctor en Ciencias por la Universidad Autónoma de Madrid en 1996. Investigador Ramón y Cajal en el Centro de Astrobiología, CAB, (INTA-CSIC) en 2002. Desde 2003 es Profesor Titular de Genética en el Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología en la Universidad de Málaga (UMA). Su investigación se centra en el estudio de las bases genéticas y moleculares de las denominadas "mutaciones dinámicas", cambios en el DNA caracterizados por la delección o amplificación de secuencias repetidas y relacionada con diferentes enfermedades en humanos (Ataxia de Friedrich, Enfermedad de Huntington, etc.). Es coordinador de una plataforma de genotipado en la UMA (Edificio de Bioinnovación, Parque Tecnológico de Andalucía) orientada a la identificación y diagnóstico de cambios en el DNA de muestras biológicas. Coordinador principal de la actividad de divulgación científica "Encuentros con la Ciencia", [www.encuentrosconciencia.es](http://www.encuentrosconciencia.es), realizada en la ciudad de Málaga.

*El Premio Nobel de Química 2015 era otorgado a Tomas Lindahl, Aziz Sancar y Paul Modrich por haber mapeado a nivel molecular cómo las células reparan el DNA dañado y salvaguardan su información genética. Su trabajo ha proporcionado un conocimiento fundamental para entender las funciones celulares y, por ejemplo, para el desarrollo de nuevos tratamientos contra el cáncer.*

#### Summary

*The Nobel Prize in Chemistry 2015 is awarded to Tomas Lindahl, Paul Modrich and Aziz Sancar for having mapped, at a molecular level, how cells repair damaged DNA and safeguard the genetic information. Their work has provided fundamental knowledge of how a living cell functions and is, for instance, used for the development of new cancer treatments.*

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: [http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)

"Las células han desarrollado una serie de complejas vías de reparación del DNA que permiten corregir las lesiones del DNA que afectan al apareamiento de bases o a la integridad del DNA. Hoy en día entendemos los mecanismos moleculares de estas vías con gran detalle, en gran parte debido a los estudios pioneros de Lindahl, Modrich y Sancar que abrieron este campo". Así justificaba la Real Academia Sueca de las Ciencias su decisión de otorgar el Premio Nobel de Química 2015 a Tomas Lindahl, Aziz Sancar y Paul Modrich por sus "Estudios mecanicistas de la reparación del ADN" (1).

A pesar de que la maquinaria replicativa es extraordinariamente eficiente, en ocasiones se producen errores. Se estima que durante la vida de un individuo se acumulan aproximadamente  $3,7 \times 10^{13}$  errores, la mayoría de los cuales son inofensivos y no tienen efecto alguno sobre el individuo. Otros cambios, sin embargo, pueden afectar a zonas sensibles del genoma y comprometer gravemente la salud. Además, la propia molécula de DNA está sujeta a daños producidos *in vivo* por procesos de hidrólisis y oxidación debido a los metabolitos reactivos producidos por procesos fisiológicos, o factores externos como compuestos genotóxicos o radiación. Las mutaciones son necesarias para que actúe la evolución Darwiniana; sin embargo, un exceso puede conducir a la inestabilidad genética, incluyendo el cáncer, enfermedades neurodegenerativas y el envejecimiento biológico.

Tomas Lindahl, realizó gran parte de su trabajo en el Imperial Cancer Research Fund, en Londres, donde cuestionó que la molécula del DNA fuera tan estable como se asumía hasta entonces. Lindahl estimó que cada día se produciría tal número de daños en el genoma humano que lo haría incompatible con la vida, concluyendo que debían existir en la célula, por tanto, sistemas de reparación de estos defectos.

Utilizando sistemas modelo bacterianos descubrió que la desaminación de la citosina sería altamente mutagénica generando apareamientos con adenina en lugar de guanina, por lo que dedujo que debía existir una actividad enzimática encargada de corregir este

SEBBM  
SEBBM

Sociedad Española  
de Bioquímica y  
Biología Molecular

tipo de errores. Lindahl identificó la enzima glicosilasa UNG encargada de eliminar uracilo del DNA (2), y posteriormente consiguió reconstituir completamente el sistema de *Base Excision Repair* (BER), tanto en bacterias como en humanos.

Aziz Sancar, por su parte, inició su carrera en la reparación del DNA atraído por el fenómeno de la fotorreactivación, una actividad enzimática mediante la cual la luz visible permite en bacterias corregir los daños en el DNA producidos por la radiación ultravioleta. Sancar identificó y clonó el gen de la Fotoliasa en *E. coli* y descubrió el mecanismo por el cual esta enzima puede convertir la energía fotónica de la luz en energía química.

Varios grupos de investigación habían propuesto por aquel entonces que las bacterias debían poseer otro mecanismo de reparación de daños por UV que no era dependiente de luz visible. Sancar, trabajando en la Yale University School of Medicine, EEUU, purificó las proteínas UvrA, UvrB y UvrC de *E. coli* y reconstruyó los pasos iniciales del sistema conocido como *Nucleotide Excision Repair* (NER). Cuando el DNA presenta una lesión del tipo dímeros de timina o bien otro tipo de daño no inducido por UV, se produce una distorsión en la doble hélice que es reconocida por los componentes del complejo NER que eliminan un fragmento de la cadena con el DNA dañado que posteriormente es completado y sellado por la acción de una DNA polimerasa y una DNA ligasa (3). Sancar también contribuyó a reconstituir el sistema NER humano, similar al descrito en bacterias, aunque intervienen más de 15 proteínas en lugar de 3. Las mutaciones en el sistema NER están relacionadas con varias enfermedades genéticas en humanos, incluyendo el *Xeroderma pigmentosum* (XP), caracterizado por hipersensibilidad a radiación UV y un elevado riesgo de desarrollar cáncer de piel.

Paul Modrich realizó la mayor parte de su trabajo de investigación en Harvard y en la Duke University, donde reconstituyó *in vitro* el sistema conocido como *Mismatch Repair* (MMR) de bacterias en el que intervienen las proteínas MutH, MutL, MutS, UvrD y SSB (4). Gracias a este sistema dependiente de metilación, se corrigen la

mayor parte de los errores producidos durante la replicación del DNA que han escapado al sistema de corrección de errores de la propia DNA polimerasa. Modrich descubrió que este sistema es capaz de discriminar cuál de las dos bases del emparejamiento erróneo es la incorrecta basándose en el retraso en la metilación de la hebra de nueva síntesis con respecto a la hebra molde.

Algunas de estas proteínas están codificadas por genes que aparecieron de hecho muy temprano en la evolución y es posible encontrarlos tanto en bacterias como en mamíferos. Si bien el sistema MMR también existe en células eucariotas, éste no depende de metilación. La importancia del sistema de reparación de MMR en mamíferos queda de manifiesto al identificarse que defectos en componentes de esta vía de reparación causan cáncer de colon hereditario no polipósico.

Esta investigación básica ha servido para el desarrollo de nuevos tratamientos contra el cáncer puesto que algunas estrategias antitumorales se basan en la inhibición de los sistemas de reparación del ADN mediante fármacos específicos o en el incremento de mutaciones introducidas por la quimioterapia. La célula tumoral, ya de por sí inestable genéticamente, es incapaz de reparar el daño producido en el ADN y finalmente muere.

Como indica la Academia de las Ciencias de Suecia, estos tres investigadores “no sólo han aumentado nuestro conocimiento de la forma en que funcionan nuestras células sino que puede conducir al desarrollo de tratamientos que nos salven la vida”.

## Referencias

- (1) "The Nobel Prize in Chemistry 2015". [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2015/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2015/)
- (2) Lindahl, T. (1974) An N-glycosidase from *Escherichia coli* that releases free uracil from DNA containing deaminated cytosine residues, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 71(9), 3649–53. PMID:15380109.
- (3) Sancar, A. and Rupp, WD. (1983) A novel repair enzyme: UVRABC excision nuclease of *Escherichia coli* cuts a DNA strand on both sides of the damaged region, *Cell*, 33(1), 249–60. PMID:6380755.
- (4) Lahue, RS, Au, KG and Modrich, P. (1989) DNA mismatch correction in a defined system, *Science*, 245(4914), 160–4. PMID: 2665076.

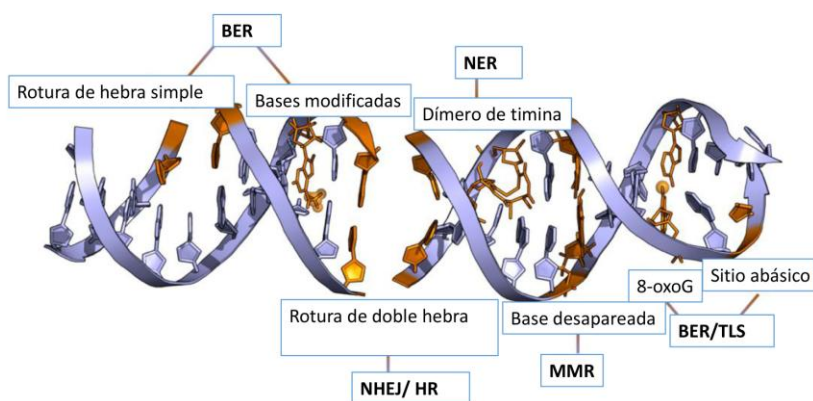


Figura. Tipos de daños en el DNA y sistemas de reparación. BER: Base Excision Repair; NER: Nucleotide Excision Repair; MMR: Mismatch Repair; NHEJ: Non-Homologous End Joining; HR: Recombinación Homóloga; TL: Síntesis de Translesión.