

Los Premios

Premio Nobel de Química 2015 Reparación del ADN

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 ADN 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.

«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 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».

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 $3,7 \cdot 10^{13}$ 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 ADN 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 ADN 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 tipo de errores. Lindahl identificó la enzima glicosilasa UNG encargada de eliminar uracilo

del ADN^[1], 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 ADN atraído por el fenómeno de la fotoreactivación, una actividad enzimática mediante la cual la luz visible permite en bacterias corregir los daños en el ADN 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* de EE.UU., 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 ADN 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 ADN dañado que posteriormente es completado y sellado por la acción de una ADN polimerasa y una ADN ligasa^[2]. 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^[3]. Gracias a este sistema dependiente de metilación, se corrigen la mayor parte de los errores producidos durante la replicación del ADN que han escapado al sistema de corrección de errores de la propia ADN 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 Sue-

cia, 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:

¹Lindahl T. An N-glycosidase from *Escherichia coli* that releases free uracil from DNA containing deaminated cytosine residues. *PNAS*, 71: 3649–3653. 1974.

²Sancar A, Rupp WD. A novel repair enzyme: UVRABC excision nuclease of *Escherichia coli* cuts a DNA strand on both sides of the damaged region. *Cell*, 33: 249-260. 1983.

³Lahue RS, Au KG, Modrich P. DNA mismatch correction in a defined system. *Science*, 245: 160–164. 1989.

ENRIQUE VIGUERA MÍNGUEZ

eb

Contribución publicada en la sección «Acércate a nuestros científicos» de la página web de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM). Esta sección se impulsa desde el Programa de Divulgación de la SEBBM. El artículo fue publicado en marzo de 2016. Puede encontrarlo, junto con otros [aquí](#).