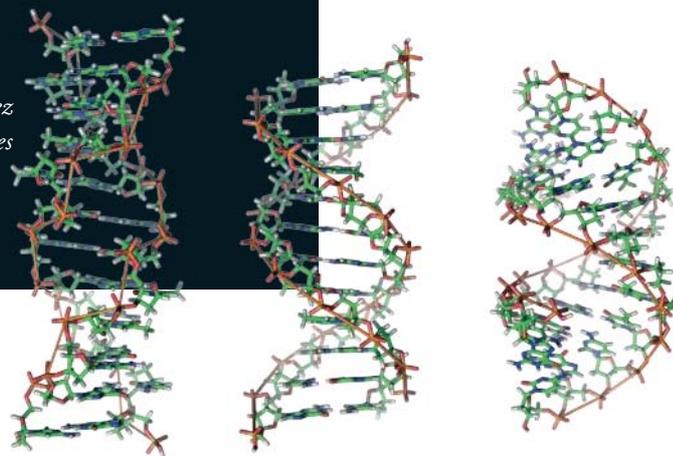


La importancia de evaluar el daño al DNA

Marcela Rojas Lemus^{a,‡}, Nelly López Valdez^{a,§}, Adriana González Villalva^{a,Δ}, Patricia Bizarro Nevares^{a,¶}, María Eugenia Cervantes Valencia^{a,ℓ}, Brenda Casarrubias Tabarez^{a,◊}, Teresa I. Fortoul^{b,*}



Resumen

Se calcula que el cuerpo humano está conformado por billones de células, las cuales sufren cientos de miles de lesiones al día en su DNA. Aunque el DNA no es la única biomolécula que sufre daños, su importancia radica en que es la única que no puede ser sustituida por la célula, así que, cuando esta sufre daños, la célula debe repararlos, tolerarlos o, en el caso extremo, activar las vías que la llevarán a la muerte, ya que lo importante es mantener la integridad celular y la homeostasis del organismo. Hay miles de agentes que pueden dañar al DNA, algunos los produce la misma célula y se les denomina ‘agentes endógenos’, mientras que otros son agentes externos y se les conoce como ‘agentes

exógenos’. La célula no puede evitar el daño causado por los agentes endógenos, ya que son productos de la actividad metabólica, por ejemplo; así que, cuando suceden se activan de forma inmediata los mecanismos celulares para mitigarlos. Lo mismo pasa con los daños causados por agentes exógenos, ya que la célula hará todo lo posible por disminuir los efectos adversos que pueden causar. El problema se pone de manifiesto cuando la célula no puede reparar los daños o los repara mal o son tantos que los mecanismos de reparación se ven rebasados, es entonces cuando el daño permanece en el DNA y se genera un estado de inestabilidad cromosómica que puede conducir a la célula a la disfunción y a la malignización. Este estado de inestabilidad cromosómica se puede ver reflejado en el aumento de rompimientos de DNA o de micronúcleos en las células expuestas, lo que se puede cuantificar por medio de métodos especiales como el ‘Ensayo Cometa’ y el ‘Ensayo de Micronúcleos’, ya que identificar el daño en el DNA es una forma de evaluar el potencial tóxico que tienen los agentes a los que están expuestas las poblaciones, permite conocer los mecanismos de acción que tienen y, además, ayuda a comprender los factores que influyen en el detrimento de la salud poblacional.

Palabras clave: Daño al DNA; evaluación genotóxica; reparación; Ensayo Cometa; micronúcleos.

^a Departamento de Biología Celular y Tisular. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

* Autor para correspondencia: Teresa I. Fortoul.
Correo electrónico: fortoul@unam.mx
ORCID ID:

[‡] <https://orcid.org/0000-0002-5613-146X>

[§] <https://orcid.org/0000-0002-0525-1074>

^Δ <https://orcid.org/0000-0002-5693-107X>

[¶] <https://orcid.org/0000-0003-2005-9045>

^ℓ <https://orcid.org/0000-0003-3492-9689>

[◊] <https://orcid.org/0000-0001-9048-0658>

^b <https://orcid.org/0000-0002-3507-1365>

Recibido 04-10-2023. Aceptado 11-12-2023.

The Importance of Assessing DNA Damage

Abstract

It is estimated that the human body is made of trillions of cells, which suffer hundreds of thousands of DNA lesions every day. Although DNA is not the only biomolecule that suffers damage, its importance lies in the fact that it is the only biomolecule that cannot be replaced by the cell, so when it suffers damage, the cell must repair it, tolerate or, in an extreme case, activate pathways that will lead to death, since the objective is to maintain cell integrity and the homeostasis of the organism. There are thousands of agents that can damage DNA, some are produced by the cell and are called 'endogenous', while others are external agents and are known as 'exogenous'. The cell cannot avoid the damage caused by endogenous agents, since they are products of its metabolic activity, for example, so when they occur, cellular mechanisms are immediately activated to mitigate them. The same happens with the damage caused by exogenous agents, since the cell will do everything possible to diminish the adverse effects they can cause. The problem becomes apparent when the cell is unable to repair the damage or poorly repairs it, or repairs so much that the mechanisms are overwhelmed, when the damage remains in the DNA and a state of chromosomal instability is generated that can lead the cell to dysfunction and malignization. This state of chromosomal instability can be reflected in increased DNA breaks or micronuclei in exposed cells, which can be quantified by special methods such as the 'Comet Assay' and the 'Micronucleus Assay'. Since identifying DNA damage is a way of evaluating the toxic potential of the agents to which populations are exposed, it allows us to know their mechanisms of action and helps to understand the factors that influence the detriment in population's health.

Key words: DNA damage; genotoxic evaluation; repair; Comet Assay; micronuclei.

INTRODUCCIÓN

La célula es la unidad básica de la vida y todos los seres vivos están constituidos por una o más células. Cada célula está conformada por biomoléculas fundamentales: proteínas, lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos. Aunque todas las biomoléculas son importantes para el mantenimiento de la homeostasis celular, esta revisión se centra en el ácido

desoxirribonucleico (DNA) con énfasis en los daños que puede sufrir, las consecuencias que esto puede tener y en métodos que se emplean actualmente para identificar y cuantificar esos daños.

La molécula de DNA está conformada por dos hebras antiparalelas helicoidales constituidas por nucleótidos. Los nucleótidos están formados por una desoxirribosa, un grupo fosfato y una base nitrogenada (guanina y A: adenina son las bases púricas, mientras que Citosina y Timina son las pirimidínicas). Las hebras se unen entre sí a través de puentes de hidrógeno que se forman por el apareamiento de bases complementarias: G-C y T-A.

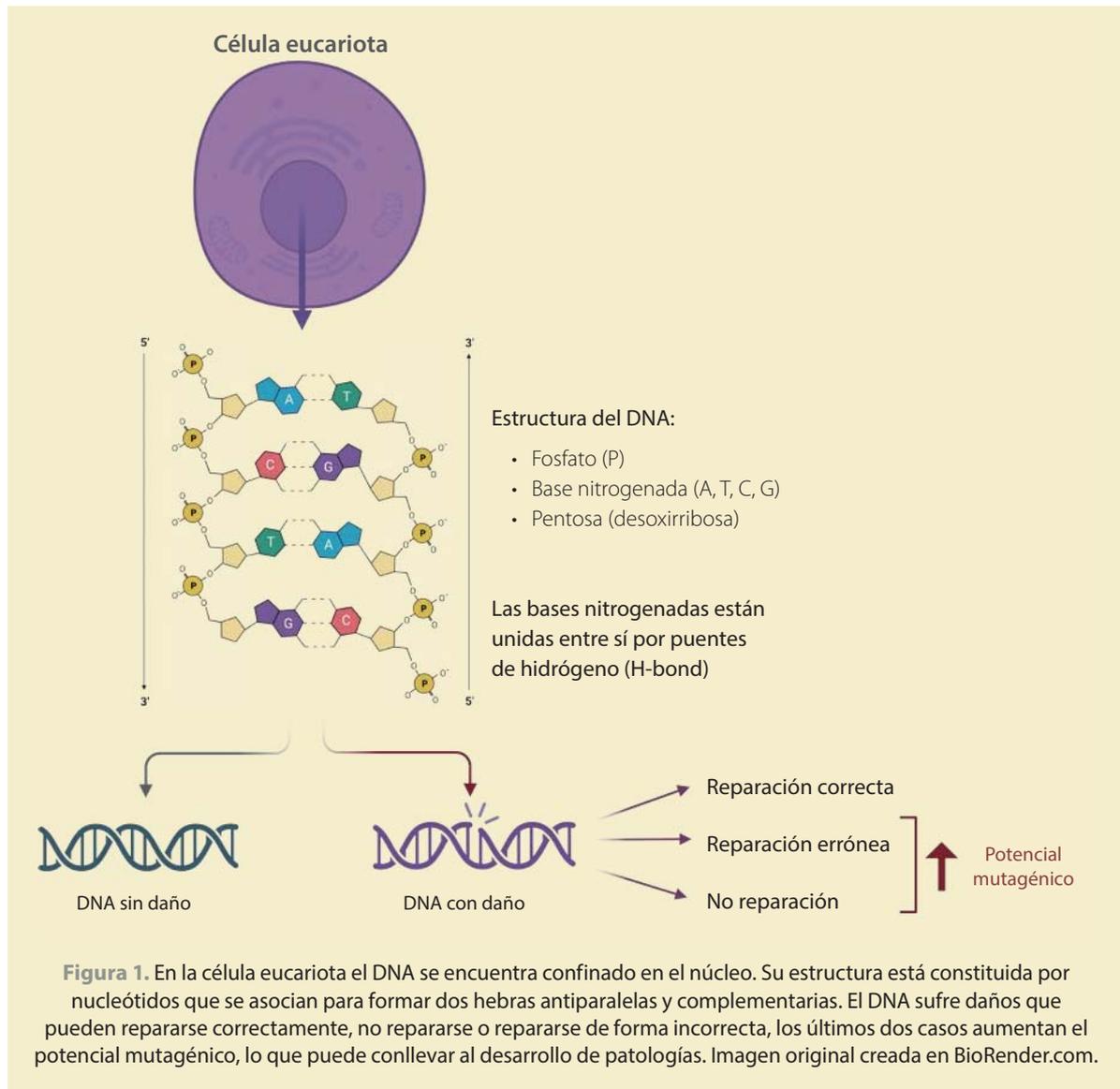
El DNA en las células eucariotas está confinado en el núcleo celular y representa a la unidad básica de la herencia. Es una molécula intrínsecamente reactiva y altamente susceptible a modificaciones químicas por parte de agentes endógenos y exógenos¹.

Se calcula que el cuerpo humano tiene un total aproximado de 10×10^{13} células (es decir 10 billones) y cada una de ellas sufre miles de lesiones del DNA al día², las estimaciones indican que cada célula sufre de 10,000 a 100,000 daños espontáneos por célula por día³. En principio, estas lesiones pueden interferir con procesos celulares importantes como la replicación y la transcripción genética, es por ello que la célula cuenta con diversos mecanismos que le permiten reparar los daños; sin embargo, si no se reparan o se reparan de manera incorrecta, estas lesiones pueden generar mutaciones o aberraciones que amenacen la viabilidad celular o, en mayor escala, la vida del organismo² (**figura 1**).

FUENTES Y TIPOS DE DAÑO QUE PUEDE SUFRIR EL DNA

Actualmente, se conoce una miríada de agentes que pueden ser los causantes del daño a esta biomolécula. En función de su origen se clasifican en dos clases principales: agentes endógenos o exógenos¹.

La mayor parte del daño endógeno se debe a que el DNA interactúa con moléculas que están presentes de forma natural en la célula como el agua y las especies reactivas de oxígeno¹. Entre las fuentes endógenas se encuentran los procesos fisiológicos (por ejemplo, la actividad anormal de las topoisomerasas durante la replicación del DNA), reacciones



hidrolíticas y metilaciones no enzimáticas, acción de los radicales libres que son subproductos de la respiración oxidante y de la actividad de células del sistema inmune como los neutrófilos y macrófagos². Por otra parte, el daño exógeno al DNA se produce debido a la interacción con agentes ambientales, físicos y químicos¹. Estos pueden ser *difíciles de evitar* como es el caso de la radiación (rayos UV y radiación ionizante), los isótopos radiactivos naturales (como el potasio 40: ⁴⁰K), los carcinógenos que se encuentran en el aire (por ejemplo los hi-

drocarburos policíclicos aromáticos), carcinógenos presentes en la dieta (como el carbamato de etilo o el estragol); los que *son parcialmente evitables* como los productos de pirólisis de los alimentos (ejemplo las arilaminas y los compuestos nitrosos), exposición a tóxicos en el ambiente laboral (como al cloruro de vinilo) y carcinógenos en el ambiente (como es el caso del fumador pasivo); por último están los *evitables* como las exposiciones voluntarias (tabaquismo y algunas exposiciones relacionadas al trabajo) y las drogas terapéuticas (como la quimioterapia)⁴.

El DNA puede sufrir una amplia gama de tipos de daño, entre ellos: rompimientos de cadena doble, rompimientos de cadena sencilla, entrecruzamientos intracatenarios, cruzamientos intercatenarios, aductos, dímeros de pirimidina, sitios abásicos, oxidación de bases, bases malapareadas, inserciones, deleciones, rearrreglos cromosómicos numéricos y rearrreglos cromosómicos estructurales.

Fuentes de daño endógeno¹

- 1. Errores de replicación.** Cada vez que una célula se replica, las polimeras de alta fidelidad copian un aproximado de 3,000'000,000 de bases. La fidelidad con la que lo hacen permite la conservación de la secuencia genética y, por ende, las características de la célula. Sin embargo, el proceso es falible a los errores, las polimerasas pueden poner un nucleótido equivocado u omitir alguno, lo que se manifiesta como inserciones o deleciones, las cuales son una importante fuente de mutaciones espontáneas.
- 2. Desaminación espontánea de bases nitrogenadas.** La desaminación de bases es una fuente importante de mutagénesis espontánea en células humanas, donde la citosina (C), la adenina (A), la guanina (G) y la 5-metil citosina (5mC) en el DNA pierden su amina exocíclica para convertirse en uracilo (U), hipoxantina, xantina y timina (T), respectivamente. En el caso de la desaminación de la citosina, por ejemplo, el emparejamiento nativo de bases C:G se altera a un par de bases U:A en la primera ronda de replicación, lo que en la siguiente ronda de replicación resulta en una mutación CG-TA. Esta mutación es tan importante que está presente en un tercio de las enfermedades hereditarias humanas.
- 3. Sitios abásicos.** Los sitios abásicos o AP (apurínicos/apirimídicos) se crean continuamente en el DNA y se producen cuando se escinde una base nitrogenada del nucleótido. Los sitios abásicos son intrínsecamente inestables y se convierten fácilmente en rupturas de cadena sencilla (RCS). En una célula humana se producen aproximadamente 10,000 sitios AP por día.
- 4. Metilación del DNA.** La S-adenosilmetionina (SAM), que es utilizada como metildonador

por las metiltransferasas durante las reacciones normales de metilación, también puede generar espontáneamente residuos metilados de bases nitrogenadas, los que pueden ser altamente mutagénicos. Si no se reparan, las bases metiladas del DNA son una fuente importante de daño espontáneo.

Fuentes de daño exógeno¹

- 1. Radiación ionizante (RI).** La radiación infrarroja, compuesta por rayos alfa, beta, gamma, neutrones y rayos X, es abundante en nuestro entorno y se produce a partir de diversas fuentes que van desde las rocas, el suelo y el radón, hasta la radiación cósmica y los dispositivos médicos. La radiación ionizante puede dañar el DNA directamente o por medios indirectos, como la radiólisis del agua circundante para generar un grupo de radicales hidroxilo altamente reactivos (-OH). La presencia de oxígeno y otras especies reactivas en el entorno también potencia la formación de otros radicales libres reactivos del DNA por IR. De hecho, el daño indirecto al DNA por radicales (-OH) representa alrededor del 65% del daño al DNA inducido por la radiación. Por este motivo, la IR produce un espectro de lesiones en las bases similar al generado por las especies reactivas de oxígeno. Una lesión particularmente importante, inducida por la radiación, es la rotura de la doble cadena, formada por múltiples sitios dañados situados estrechamente en ambas cadenas de DNA.
- 2. Radiación ultravioleta.** La radiación UV procedente del sol es la principal causa de cáncer de piel en humanos. Normalmente, la radiación UV se clasifica en tres clases en función de la longitud de onda: UV-C (190-290 nm), UV-B (290-320 nm) y UV-A (320-400 nm). El DNA absorbe el máximo de radiación UV a 260 nm, a partir de los cuales la fotoabsorción disminuye drásticamente. La luz solar está compuesta por un 5.1% de UV-A, un 0.3% de UV-B, un 62.7% de luz visible y un 31.9% de infrarrojos, ya que la capa de ozono filtra la mayor parte de la peligrosa radiación UV-C. Los efectos de la radiación UV en la materia se diseminan de

dos maneras: en primer lugar, si la radiación UV es absorbible, las moléculas de la materia se excitan y se produce su alteración fotoquímica. En segundo lugar, si los rayos UV no pueden absorberse directamente, la transferencia de energía desde moléculas cercanas denominadas fotosensibilizadores, afecta indirectamente a la materia. Los estudios de laboratorio han demostrado que la radiación UV-C daña el DNA, principalmente provocando enlaces covalentes entre dos pirimidinas adyacentes. En este caso, los dos fotoproductos principales son los dímeros de ciclobutano pirimidina y los fotoproductos de pirimidina (6-4) pirimidona.

3. **Agentes alquilantes.** Los agentes alquilantes exógenos se producen principalmente a partir de componentes dietéticos, humo de tabaco, combustión de biomasa, procesamiento industrial y agentes quimioterapéuticos, estos reaccionan con el DNA y generan lesiones mutagénicas y carcinogénicas. Otros ejemplos clásicos de agentes alquilantes son el azufre y las mostazas nitrogenadas, utilizadas por primera vez en la Primera Guerra Mundial y en muchos otros conflictos desde entonces. Estos agentes provocan reacciones que bloquean la actividad metabólica del DNA y estas propiedades se han explotado en su uso como agentes quimioterapéuticos alquilantes. Un agente alquilante clínicamente relevante para la quimioterapia es la ciclofosfamida utilizada en el tratamiento de linfomas, leucemias y tumores sólidos.
4. **Aminas aromáticas.** Las aminas aromáticas se producen principalmente a partir del humo del cigarrillo, combustible, carbón, tintes industriales, plaguicidas y por cocinar a altas temperaturas. Tras su activación por el sistema de monooxigenasas P450, las aminas aromáticas se convierten en agentes alquilantes carcinogénicos (éster y sulfato) que atacan la posición C8 de la guanina. Los ejemplos más estudiados de aminas aromáticas son el 2-aminofluoreno y su derivado acetilado N-acetil-2-aminofluoreno, que se utilizaron originalmente como insecticidas hasta que fueron retirados del mercado debido a sus propiedades cancerígenas. Se sabe

que las lesiones de C8-guanina formadas a partir de aminofluorenos forman lesiones persistentes que, en última instancia, dan lugar a sustituciones de bases y mutaciones.

5. **Hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPA).**

Los HPA son compuestos de carbono con dos o más anillos aromáticos y, en general, se sabe que son carcinógenos inertes, no polares y ampliamente distribuidos en el medio ambiente. Las fuentes más comunes son el humo del tabaco, los gases de escape de los automóviles, los alimentos carbonizados y la combustión incompleta de materia orgánica y combustibles fósiles. La carcinogenicidad de estos compuestos se documentó por primera vez en 1775, seguida de su aislamiento del alquitrán de hulla y la posterior elucidación de su mecanismo de acción. Los HPA dependen del sistema P-450 del hígado para generar intermediarios reactivos que reaccionan con el DNA. También se sabe que la fotooxidación, la oxidación de un electrón, la oxidación múltiple y las vías de reducción del nitrógeno activan los HAP. Ejemplos destacados de HAP son naftaleno, antraceno, pireno, 1-hidroxipireno, 1-nitropireno, benzo(a)-pireno y dibenzo[a,l]pireno. De todos ellos, el más estudiado es el benzo(a)pireno y también es el HPA más potente y representa un importante riesgo de cáncer para los humanos.

6. **Electrófilos reactivos.** Las nitrosaminas, que son potentes carcinógenos, son subproductos del humo del tabaco y también se encuentran en las carnes en conserva. Las N-nitrosaminas se han relacionado con el desarrollo de cáncer de esófago, estómago y nasofaringe, ya que forman aductos covalentes con el C8 o N2 de la guanina, y el N6 de la adenina. Además, generan estrés oxidante que da lugar a la lesión de la 8-hidroxiguanina, todo lo cual contribuye significativamente a la rotura de la cadena y a la carcinogénesis oral.

7. **Toxinas.** Las toxinas naturales constituyen una clase de compuestos genotóxicos y cancerígenos, que normalmente son utilizados por microorganismos u hongos en respuestas de defensa. Los seres humanos y los animales están expuestos a

estas toxinas a través de cereales, semillas oleaginosas, especias, frutos secos, leche y productos lácteos contaminados. Por ejemplo, las aflatoxinas son toxinas naturales de *Aspergillus flavus* y *A. parasiticus*, de las cuales la aflatoxina B1 es el carcinógeno hepático más potente. Tras difundirse pasivamente en las células, la aflatoxina B1 se metaboliza por el complejo P-450 a su forma activa. Este electrófilo reactivo se aduce con el N7 de la guanina lo que debilita el enlace glicosídico resultando en depurinación.

- 8. Estrés ambiental.** Se ha demostrado que las fuentes ambientales de estrés, como el frío extremo, la hipoxia y el estrés oxidante, causan daños en el DNA de las células humanas.

Fuente de daño endógeno y exógeno

Daño oxidante. Las especies reactivas de oxígeno y los radicales libres se forman continuamente en los organismos vivos aerobios por el metabolismo intracelular normal y por fuentes exógenas como las radiaciones ionizantes, la radiación UV, los agentes cancerígenos, los contaminantes ambientales, entre otras fuentes⁵. En el entorno celular y en concentraciones bajas, las ERO (Especies Reactivas de oxígeno) y los RL (Radicales Libres) desempeñan importantes funciones celulares, como servir de mensajeros celulares en las reacciones de señalización redox y llevar a cabo respuestas de defensa frente a patógenos invasores por parte del sistema inmunitario. Sin embargo, en exceso, las ERO y los RL pueden causar más de 100 tipos de lesiones oxidantes en las bases nitrogenadas y modificaciones de la desoxirribosa¹.

El metabolismo del oxígeno genera radical hidroxilo ($\bullet\text{OH}$), radical superóxido ($\text{O}_2\bullet$) y H_2O_2 que es una especie reactiva de oxígeno. El radical hidroxilo es altamente reactivo y reacciona con las biomoléculas provocándoles modificaciones químicas. El radical hidroxilo reacciona con el DNA, dañando a las bases del DNA y a la fracción de azúcar mediante diversos mecanismos. Dentro de los principales productos inducidos por la oxidación de bases del DNA se encuentra la 8-hidroxi guanina, la timina glicol, la citosina glicol y la 2-hidroxi adenina, entre una larga lista⁵. Además de atacar a las

bases del DNA, los radicales también comprometen al esqueleto azúcar-fosfato y se estima que causan 2,300 rompimientos de cadena sencilla por hora en cada célula¹.

Si el daño producido por los radicales libres en el DNA no se repara, puede dar lugar a inestabilidad genética y, por tanto, a procesos patológicos como la carcinogénesis⁵.

RESPUESTA AL DAÑO DEL DNA

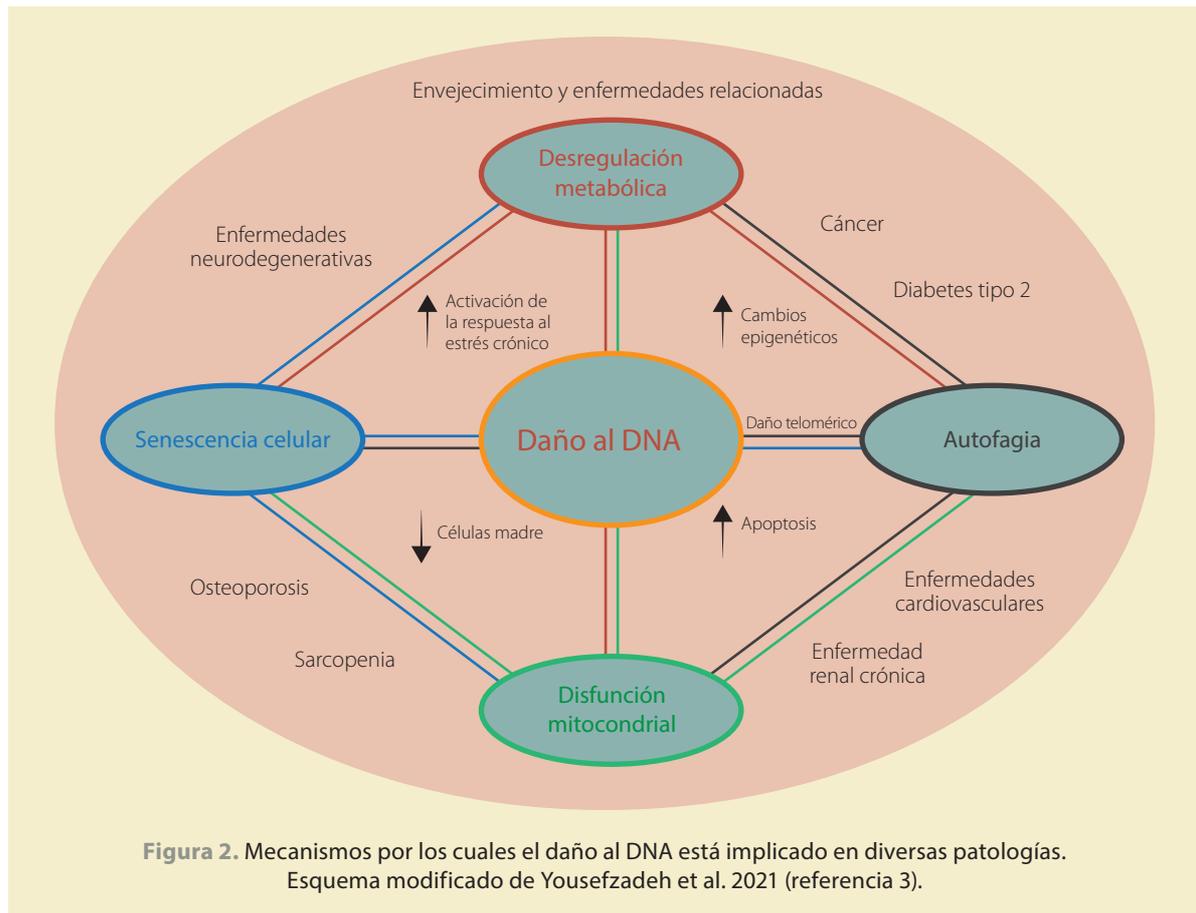
Cuando en la célula hay daño al DNA, la primera opción es la reparación, así que se activan las vías que remueven el daño de manera específica, este mecanismo se conoce como respuesta de daño al DNA (DNA *damage response*: DDR).

Vías de reparación del DNA⁶:

- Reparación por excisión de bases (BER: *base excision repair*). Se activa para la reparación de rompimientos de cadena sencilla.
- Reparación por excisión de nucleótidos (NER: *nucleotid excision repair*). Se activa para la reparación de rompimientos de cadena sencilla.
- Reparación de discordancias (MMR: *mismatch repair*). Se activa para la reparación de rompimientos de cadena sencilla.
- Recombinación homóloga (HR: *homologous recombination*). Se activa para la reparación de rompimientos de cadena doble.
- Unión de extremos no homólogos (NHEJ: *non-homologous end joining*). Se activa para la reparación de rompimientos de cadena doble.
- Reparación de entrecruzamientos (ICL: *interstrand crosslink repair*).

El éxito de la reparación depende de varios factores, entre ellos: cuánto daño ha sufrido el DNA y qué tipo de daño es. De acuerdo con eso, la célula tiene opción de reparar el daño con diferentes grados de fidelidad, pero también puede suceder que el tipo de daño sea imposible de reparar y que se manifieste en forma de aberraciones cromosómicas, las cuales se pueden manifestar en forma de remanencias nucleares conocidas como micronúcleos (MN).

Cuando la reparación no es posible, la opción que toma la célula es la tolerancia, y si el daño no se



puede tolerar, entonces lo ideal es activar las vías de muerte celular. La función colectiva de estos pasos es reducir el efecto nocivo del daño con el fin de garantizar la sobrevivencia global.

Sin embargo, a pesar de todos los mecanismos que tiene la célula para mitigar los efectos adversos, es posible que la célula sobreviva y que el daño cause inestabilidad genética y este aumente el potencial mutagénico y carcinogénico de la célula comprometida⁶.

CONSECUENCIAS DEL DAÑO AL DNA

Los fallos en la reparación de las lesiones del DNA o la reparación que se lleva a cabo de manera inadecuada llevan a la inestabilidad genómica y causan cambios en la regulación de las funciones celulares⁶. El daño al material genético está relacionado con diversas patologías, que se resumen en la **figura 2**.

IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DEL DAÑO AL DNA

Debido a la peligrosidad potencial que representa el daño al material genético celular, ha sido imperativo idear técnicas para detectar agentes que causen daños al DNA, ya que la aprobación y registro de nuevos fármacos y medicamentos, así como la identificación de agentes peligrosos a los que están expuestas las poblaciones requiere la evaluación exhaustiva del potencial tóxico y las pruebas de genotoxicidad son una parte integral de esta evaluación; sin embargo, ninguna prueba de manera individual es capaz de detectar todos los daños genotóxicos relevantes, por lo que las agencias reguladoras (como la Food and Drug Administration, FDA) recomiendan realizar una batería de pruebas para detectar daño al DNA⁷.

Los estudios actuales señalan que la asociación

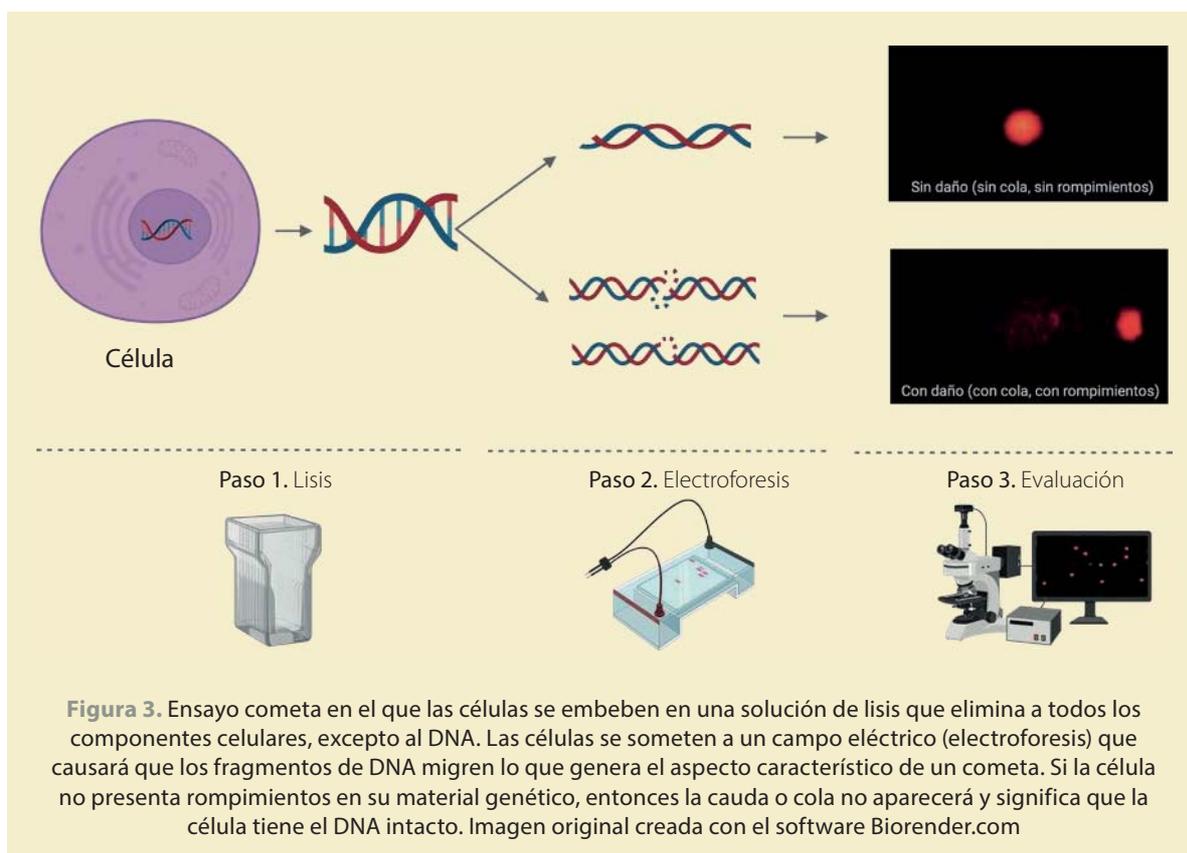


Figura 3. Ensayo cometa en el que las células se embeben en una solución de lisis que elimina a todos los componentes celulares, excepto al DNA. Las células se someten a un campo eléctrico (electroforesis) que causará que los fragmentos de DNA migren lo que genera el aspecto característico de un cometa. Si la célula no presenta rompimientos en su material genético, entonces la cauda o cola no aparecerá y significa que la célula tiene el DNA intacto. Imagen original creada con el software Biorender.com

entre el Ensayo Cometa y la técnica de Micronúcleos con naranja de acridina es, en conjunto, la mejor batería de pruebas para evaluar el potencial genotóxico ya que ambas técnicas son altamente sensibles y permiten evaluar de manera amplia el espectro de daños que puede sufrir el DNA como consecuencia de la exposición a agentes que lo dañan (genotoxinas)⁷.

Ensayo cometa

Esta técnica fue desarrollada por Singh y colaboradores en 1988 como una técnica sencilla para cuantificar niveles bajos de daño en el DNA de células individuales⁸. Con ella se puede medir la longitud de la migración del material genético debido a los rompimientos que estén presentes (a su vez debidos a las fuentes que fueron descritas con anterioridad). El término "cometa" fue propuesto posteriormente y describe la forma que toma el DNA en los gels de agarosa cuando está roto. Esta técnica cuantifica rompimientos, entre

más rompimientos mayor es la cola del cometa. La técnica se ejemplifica en la **figura 3**.

Ensayo de micronúcleos con naranja de acridina

En el campo de la genotoxicidad se prefiere al ensayo de micronúcleos *in vivo* sobre otros criterios de valoración toxicológica. Este ensayo es una prueba citogenética *in vivo* que utiliza eritrocitos de la médula ósea para detectar daño cromosómico o en el aparato mitótico de las células. En el momento en que los eritroblastos se convierten en reticulocitos, el núcleo principal se expulsa, por lo que cualquier micronúcleo (MN) que se haya formado durante la eritropoyesis puede quedar rezagado en el citoplasma. Los micronúcleos pueden contener fragmentos cromosómicos o cromosomas completos y son fácilmente identificables al microscopio (**figura 4**). El aumento en la frecuencia de reticulocitos micronucleados es un indicio inequívoco de genotoxicidad⁹.

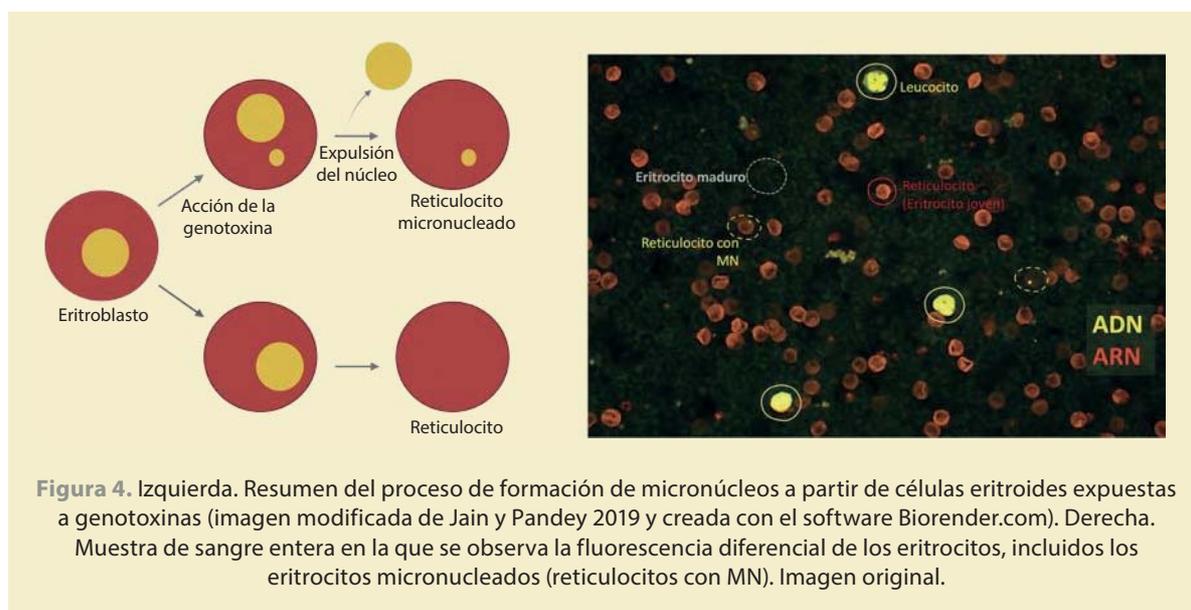


Figura 4. Izquierda. Resumen del proceso de formación de micronúcleos a partir de células eritroides expuestas a genotoxinas (imagen modificada de Jain y Pandey 2019 y creada con el software Biorender.com). Derecha. Muestra de sangre entera en la que se observa la fluorescencia diferencial de los eritrocitos, incluidos los eritrocitos micronucleados (reticulocitos con MN). Imagen original.

CONCLUSIONES

El DNA está expuesto de manera cotidiana y continua a sufrir daños en su estructura, lo que se conoce como daño genotóxico. Este tipo de daño puede ser causado por agentes que produce la misma célula (agentes endógenos) o por agentes ajenos a ella (agentes exógenos). Por fortuna, la célula cuenta con una amplia gama de mecanismos que le permiten reparar el daño en su material genético, pero si este paso falla, puede incluso tolerarlo y, en el último de los casos, morir. Sin embargo, la célula es susceptible a los fallos en sus mecanismos de reparación, tolerancia y muerte, lo que representa un verdadero riesgo, ya que, debido a la inestabilidad genómica causada por los daños, puede sobrevivir y malignizarse.

Es por eso que evaluar el daño al material genético permite comprender mejor los procesos que sufre la célula que pueden terminar en la aparición de enfermedades mortales como el cáncer, lo que también nos acerca a entender cuáles son los factores que participan en el detrimento de la salud humana, hecho que se vuelve más evidente conforme avanza el tiempo.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Armando Zepeda Rodríguez y Francisco Pasos Nájera por la adquisición y edición de las imágenes en microscopía de fluorescencia. ●

REFERENCIAS

1. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen.* 2017;58(5):235-263.
2. Jackson PS, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature.* 2009;22(461):1071-1078.
3. Yousefzadeh M, Henpita C, Soto-Palma C, Robbins P, Niedernhofer L. (2021). DNA damage—how and why we age? *eLife.* 2021;10:e62852.
4. Gupta RC, Lutz WK. Background DNA damage for endogenous and unavoidable exogenous carcinogens: a basis for spontaneous cancer incidence? *Mutat Res.* 1999;424(1-2):1-8.
5. Dizdaroglu M, Jaruga P. Mechanisms of free radical-induced damage to DNA. *Free Radic Res.* 2012;46(4):382-419.
6. Rahimian E, Amini A, Alikarami F, Pezeshki SMS, Saki N, Safa M. DNA repair pathways as guardians of the genome: Therapeutic potential and possible prognostic role in hematologic neoplasms. *DNA Repair (Amst).* 2020;96:102951.
7. Araldi RP, de Melo TC, Mendes TB, de Sá Júnior PL, Nozima BH, Ito ET, de Carvalho RF, de Souza EB, de Cassia Stocco R. Using the comet and micronucleus assays for genotoxicity studies: A review. *Biomed Pharmacother.* 2015;72:74-82.
8. Singh NP, McCoy MT, Tice RR, Schneider EL. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp Cell Res.* 1988;175(1):184-91.
9. Jain AK, Pandey AK. In Vivo Micronucleus Assay in Mouse Bone Marrow. *Methods Mol Biol.* 2019;2031:135-146.