



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Reparación del ADN y farmacorresistencia en cáncer de pulmón

DNA Repair and Drug Resistance in Lung Cancer

Pedro Medina Vico

Catedrático del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I. Universidad de Granada.

Jefe de Grupo. Centro Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO).

email: pedro.medina@genyo.es

Trabajo ganador del Premio CINFA en el Concurso Científico RANFE 2025

Recibido el 4 de noviembre 2025; aceptado el 12 de diciembre de 2025

Disponibile en internet el 30 de junio de 2026

PALABRAS CLAVE

Cáncer de pulmón
Polimorfismos de
reparación del ADN
Recombinación ho-
móloga
Resistencia al trata-
miento
Medicina personali-
zada

RESUMEN

El cáncer de pulmón continúa siendo la principal causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial, en gran medida debido a la capacidad de las células tumorales para desarrollar resistencia, tanto intrínseca como adquirida, frente a terapias que inducen daño en el ADN. En este contexto, la respuesta celular al daño genómico y, en particular, la eficiencia de los sistemas de reparación de roturas de doble cadena, emergen como determinantes clave de la sensibilidad terapéutica y de la evolución clínica de la enfermedad.

En los últimos años, el estudio de la red de reparación del ADN ha evolucionado desde el análisis de genes individuales hacia una visión integrada de la respuesta al daño genético (DNA damage response, DDR), en la que procesos como la recombinación homóloga, la unión de extremos no homólogos y la protección de la horquilla de replicación actúan de manera coordinada para mantener la estabilidad genómica. Alteraciones en estos mecanismos no solo favorecen la tumorigénesis, sino que también condicionan la respuesta a tratamientos basados en daño genotóxico, incluyendo derivados del platino, inhibidores de topoisomerasas y terapias dirigidas como los inhibidores de PARP. Estudios iniciales, incluyendo análisis de polimorfismos funcionales en genes de recombinación homóloga como XRCC3, NBS1 y BRCA2, han sugerido que la variabilidad genética en estos sistemas puede modular la acumulación de daño inducido por carcinógenos y la aparición de firmas mutacionales características, como las transversiones asociadas al tabaco en el gen TP53. En particular, variantes en NBS1 se han relacionado con una mayor carga mutacional y con alteraciones en la estabilidad cromosómica, apoyando la hipótesis de que la eficiencia de la reparación del ADN influye directamente en la evolución molecular del tumor.

Más recientemente, estos hallazgos se han integrado en el concepto de deficiencia en recombinación homóloga (HRD), que ha adquirido un papel central como biomarcador predictivo de respuesta a terapias dirigidas y como base para estrategias de letalidad sintética. Sin embargo, la plasticidad de los

DOI: <https://doi.org/10.53519/analesranf>.

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2026 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto



sistemas de reparación del ADN y la aparición de mecanismos adaptativos de resistencia, como la restauración funcional de la recombinación homóloga o la estabilización de la horquilla de replicación, limitan la eficacia sostenida de estas terapias.

KEYWORDS

Lung cancer
DNA repair
polymorphisms
Homologous
recombination
Treatment
resistance
Personalized
medicine

ABSTRACT

Lung cancer remains the leading cause of cancer-related mortality worldwide, largely due to the ability of tumor cells to develop both intrinsic and acquired resistance to therapies that induce DNA damage. In this context, the cellular response to genotoxic stress, particularly the efficiency of DNA double-strand break repair, has emerged as a key determinant of therapeutic response and disease progression.

In recent years, the study of DNA repair has evolved from a gene-centric perspective to a more integrated view of the DNA damage response (DDR), where pathways such as homologous recombination, non-homologous end joining, and replication fork protection act in a coordinated manner to preserve genomic stability. Disruptions in these processes not only contribute to tumorigenesis but also critically influence the response to DNA-damaging agents, including platinum-based chemotherapy, topoisomerase inhibitors, and targeted therapies such as PARP inhibitors.

Early studies, including analyses of functional polymorphisms in homologous recombination genes such as XRCC3, NBS1, and BRCA2, have suggested that genetic variability within these pathways may modulate the accumulation of carcinogen-induced DNA damage and shape characteristic mutational signatures, such as tobacco-associated transversions in the TP53 gene. In particular, variants in NBS1 have been associated with increased mutational burden and chromosomal instability, supporting the notion that DNA repair capacity directly influences tumor evolution.

More recently, these findings have been incorporated into the concept of homologous recombination deficiency (HRD), which has gained a central role as a predictive biomarker for targeted therapies and as the basis for synthetic lethality-based strategies. However, the dynamic nature of DNA repair systems and the emergence of adaptive resistance mechanisms, including restoration of homologous recombination function and replication fork stabilization, limit the long-term efficacy of these treatments.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón continúa siendo la principal causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial, en gran medida debido a la elevada capacidad de las células tumorales para desarrollar resistencia, tanto intrínseca como adquirida, frente a terapias que inducen daño en el ADN. A pesar de los avances en cirugía, radioterapia, terapias dirigidas e inmunoterapia, la mayoría de los pacientes con enfermedad avanzada experimenta progresión, lo que pone de manifiesto la necesidad de comprender en

profundidad los mecanismos biológicos que subyacen a la farmacoresistencia. En este contexto, los sistemas de mantenimiento del genoma desempeñan un papel fundamental en la prevención de la acumulación de alteraciones genéticas y en la modulación de la respuesta a los tratamientos antitumorales (1). Una característica central de la biología del cáncer de pulmón es la acumulación progresiva de alteraciones genómicas impulsadas tanto por carcinógenos exógenos, especialmente los derivados del humo del tabaco, como por fuentes endógenas de daño asocia-

das al estrés replicativo y a la inestabilidad cromosómica. En este escenario, la respuesta celular al daño en el ADN no constituye únicamente un mecanismo pasivo de mantenimiento genómico, sino un proceso dinámico que condiciona la evolución tumoral, la heterogeneidad clonal y la adaptación a presiones selectivas, incluyendo las terapias antineoplásicas (2).

En los últimos años, el estudio de la reparación del ADN ha evolucionado desde un enfoque centrado en genes individuales hacia una visión integrada de la respuesta al daño genético (DNA damage response, DDR). Esta red engloba múltiples vías coordinadas, entre ellas la recombinación homóloga (HR), la unión de extremos no homólogos (NHEJ), los puntos de control del ciclo celular y los mecanismos de protección de la horquilla de replicación, que actúan conjuntamente para preservar la estabilidad genómica. Alteraciones en estos sistemas no solo favorecen la tumorigénesis, sino que también determinan la sensibilidad o resistencia a agentes terapéuticos que inducen daño genotóxico, incluyendo los compuestos de platino, la radioterapia y diferentes estrategias dirigidas contra vulnerabilidades de reparación del ADN (3,4). Este marco conceptual se resume en la Figura 1.

Dentro de este contexto, estudios iniciales centrados en la variabilidad genética de genes reparadores, incluyendo polimorfismos funcionales en componentes de la recombinación homóloga como XRCC3, NBS1 y BRCA2, han aportado evidencias de que la eficiencia de la reparación del ADN puede modular la acumulación de daño inducido por carcinógenos y contribuir a la configuración del paisaje mutacional tumoral (5). Estos trabajos sugieren que alteraciones sutiles en la capacidad de reparación pueden influir tanto en la susceptibilidad al cáncer como en la respuesta a tratamientos basados en daño genómico.

Más recientemente, estos hallazgos se han integrado en el concepto de deficiencia en recombinación homóloga (HRD), que ha adquirido un papel central como biomarcador

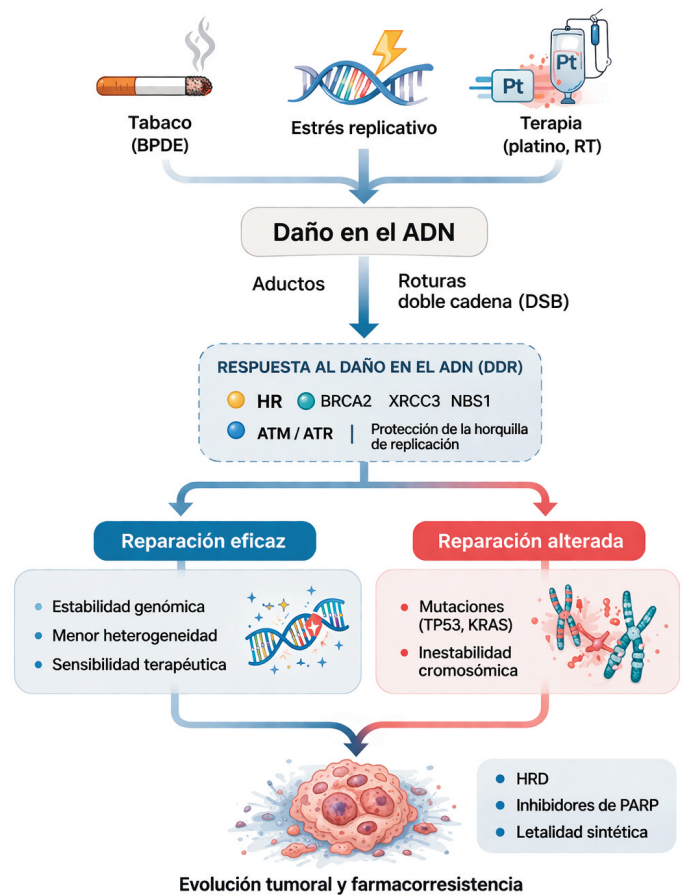


Figura 1. Modelo conceptual del papel de la respuesta al daño en el ADN (DDR) en la evolución tumoral y la resistencia terapéutica en cáncer de pulmón. Las células tumorales están expuestas a múltiples fuentes de daño genómico, incluyendo carcinógenos del tabaco, estrés replicativo y tratamientos oncológicos que inducen lesiones en el ADN. La activación de la DDR, que integra vías como la recombinación homóloga (HR), la unión de extremos no homólogos (NHEJ) y la protección de la horquilla de replicación, determina el destino celular. Una reparación eficaz favorece la estabilidad genómica y la sensibilidad terapéutica, mientras que una reparación alterada conduce a la acumulación de mutaciones, inestabilidad cromosómica y desarrollo de resistencia. Este equilibrio dinámico sustenta conceptos clínicos como la deficiencia en recombinación homóloga (HRD) y la vulnerabilidad a terapias basadas en letalidad sintética, incluyendo los inhibidores de PARP.

predictivo de respuesta terapéutica y como base biológica de estrategias de letalidad sintética. Sin embargo, la plasticidad de los sistemas de reparación del ADN y la aparición de mecanismos adaptativos de resistencia, como la restauración funcional de la recombinación homóloga o la estabilización de la horquilla de replicación, limitan la eficacia sostenida de estas aproximaciones terapéuticas (4).

2. CÁNCER DE PULMÓN COMO ENFERMEDAD DE INESTABILIDAD GENÓMICA Y CONTEXTO TERAPÉUTICO

El cáncer de pulmón constituye un grupo heterogéneo de neoplasias que, desde el punto de vista clínico y biológico, se clasifican principalmente en dos grandes entidades: el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), que representa aproximadamente el 80-85% de los casos, y el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), caracterizado por una mayor agresividad biológica y una elevada tasa de proliferación (6,7). (Figura 2).

El NSCLC engloba distintos subtipos histológicos, principalmente adenocarcinoma, carcinoma escamoso y carcinoma de células grandes, que presentan diferencias en su ori-

gen celular, perfil molecular y respuesta terapéutica. En las últimas décadas, la caracterización genética de estos tumores ha permitido identificar alteraciones oncogénicas recurrentes, como mutaciones en EGFR, reordenamientos en ALK o alteraciones en KRAS, lo que ha impulsado el desarrollo de terapias dirigidas. Sin embargo, a pesar de estos avances, la aparición de resistencia terapéutica sigue siendo prácticamente inevitable, reflejando la capacidad adaptativa de las células tumorales (7).

Por su parte, el SCLC se caracteriza por una elevada carga mutacional, una marcada inestabilidad genómica y una fuerte asociación con el consumo de tabaco. A nivel molecular, estos tumores presentan con frecuencia alteraciones en TP53 y RB1, así como una alta dependencia de mecanismos de respuesta al daño en el ADN, lo que los convierte en un modelo paradigmático de tumor impulsado por estrés genotóxico (8).

A pesar de sus diferencias, ambos subtipos comparten una característica fundamental: la exposición continua a presiones selectivas, tanto ambientales como terapéuticas, que favorecen la selección de clones tumorales con mayor capacidad de tolerar o reparar el daño en el ADN. En este contexto, los tratamientos

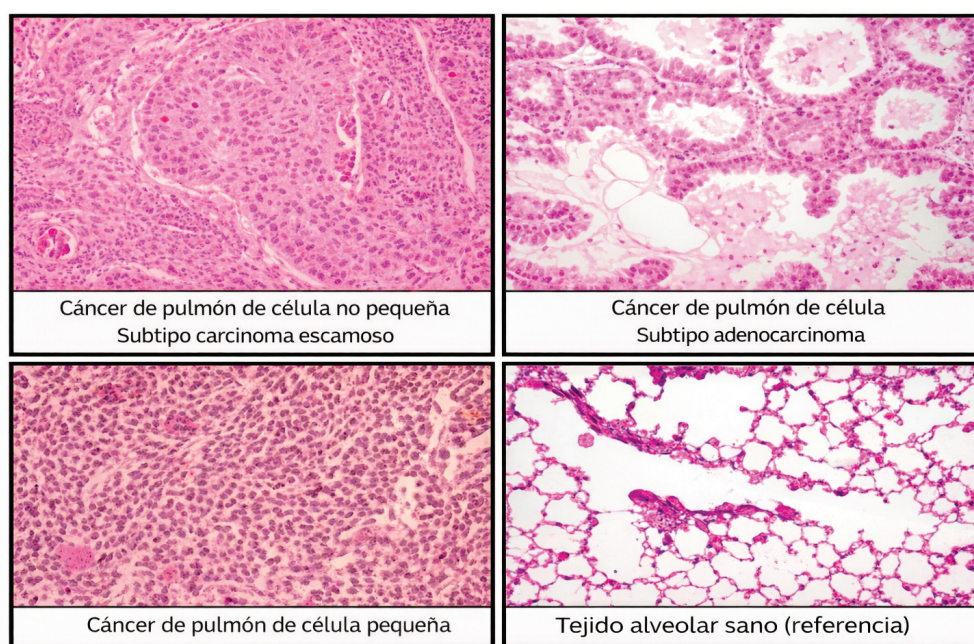


Figura 2. Subtipos histológicos del cáncer de pulmón



estándar, especialmente aquellos basados en agentes que inducen roturas de doble cadena, como los compuestos de platino o la radioterapia, actúan como potentes fuerzas evolutivas que modelan la composición clonal del tumor.

Así, la interacción entre daño genómico, mecanismos de reparación del ADN y presión terapéutica define un proceso dinámico de evolución tumoral. La capacidad de las células cancerosas para modular la actividad de las vías de reparación, incluyendo la recombinación homóloga y la unión de extremos no homólogos, no solo condiciona la eficacia inicial de los tratamientos, sino también la aparición de resistencia adquirida y la progresión de la enfermedad (4).

3. DAÑO GENÓMICO INDUCIDO POR TABACO Y FIRMAS MUTACIONALES

El humo del tabaco constituye la principal fuente de exposición a carcinógenos en el cáncer de pulmón, conteniendo miles de compuestos químicos, entre los cuales destacan los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) y las nitrosaminas específicas del tabaco. Estos compuestos, tras su activación metabólica mediada por enzimas del citocromo P450, generan metabolitos altamente reactivos capaces de formar aductos covalentes con el ADN, interfiriendo con la correcta replicación y estabilidad del material genético (9).

La formación de estos aductos representa uno de los mecanismos iniciales clave en la carcinogénesis inducida por el tabaco. En condiciones normales, estos daños son reconocidos y eliminados por los sistemas de reparación del ADN. Sin embargo, cuando la reparación es ineficiente o incompleta, los aductos persisten y pueden dar lugar a errores durante la replicación, generando mutaciones puntuales características. Entre ellas, las transversiones G T constituyen una firma mutacional distintiva del daño inducido por carcinógenos del tabaco, particularmente en genes supresores tumorales como TP53 (10,11).

Este patrón mutacional refleja la acción directa de compuestos como el benzopireno diol-epóxido sobre residuos de guanina, generando lesiones que, si no son eliminadas por los sistemas de reparación del ADN, se traducen en sustituciones de bases específicas. Como se muestra en la Figura 3, existe una relación directa entre la formación de aductos en el ADN, la aparición de transversiones características y la localización de hotspots mutacionales en el gen TP53, lo que evidencia la conexión entre daño químico directo y selección de mutaciones funcionalmente relevantes.

En este contexto, los análisis genómicos han permitido integrar estos patrones dentro del concepto de firmas mutacionales, que reflejan tanto la historia de exposición a carcinógenos como la actividad de los sistemas de reparación del ADN. En el cáncer de pulmón asociado al tabaco, la denominada “Signature 4” se caracteriza por un predominio de transversiones C>A y se asocia de manera directa con la exposición a carcinógenos del humo del tabaco (12,13). La comparación entre tumores de fumadores y no fumadores revela diferencias claras en la distribución de tipos de mutaciones, lo que subraya el impacto de los factores ambientales en la configuración del paisaje mutacional tumoral (Figura 3).

Además de inducir mutaciones puntuales, los carcinógenos del tabaco pueden generar formas más complejas de daño genómico, incluyendo roturas de doble cadena, consideradas una de las lesiones más críticas para la integridad del genoma. La incapacidad para reparar adecuadamente estas lesiones contribuye a la inestabilidad cromosómica, favoreciendo la acumulación de alteraciones estructurales y promoviendo la progresión tumoral.

En este marco, la eficiencia de los sistemas de reparación del ADN emerge como un factor determinante en la acumulación de daño genómico inducido por el tabaco. Estudios iniciales centrados en polimorfismos funcionales en genes implicados en la recombinación homó-

loga, como XRCC3, NBS1 y BRCA2, han demostrado que la variabilidad genética en estos sistemas puede modular la aparición de mutaciones características, incluyendo las transversiones en TP53 asociadas al tabaquismo (5). Estos hallazgos sugieren que diferencias interindividuales en la capacidad de reparación del ADN no solo influyen en la susceptibilidad al cáncer, sino también en la configuración del paisaje mutacional y en la respuesta a terapias basadas en daño genómico.

4. VÍAS DE RESPUESTA AL DAÑO EN EL ADN (DNA DAMAGE RESPONSE, DDR)

La respuesta al daño en el ADN (DNA damage response, DDR) constituye una red altamente integrada de mecanismos celulares encargados de detectar, señalar y reparar las lesiones genómicas, así como de coordinar la progresión del ciclo celular en respuesta a dicho daño. Esta red incluye múltiples vías de reparación del ADN, sistemas de control del ciclo celular y mecanismos de tolerancia al daño que actúan de manera coordinada para preservar la estabilidad genómica (1,3).

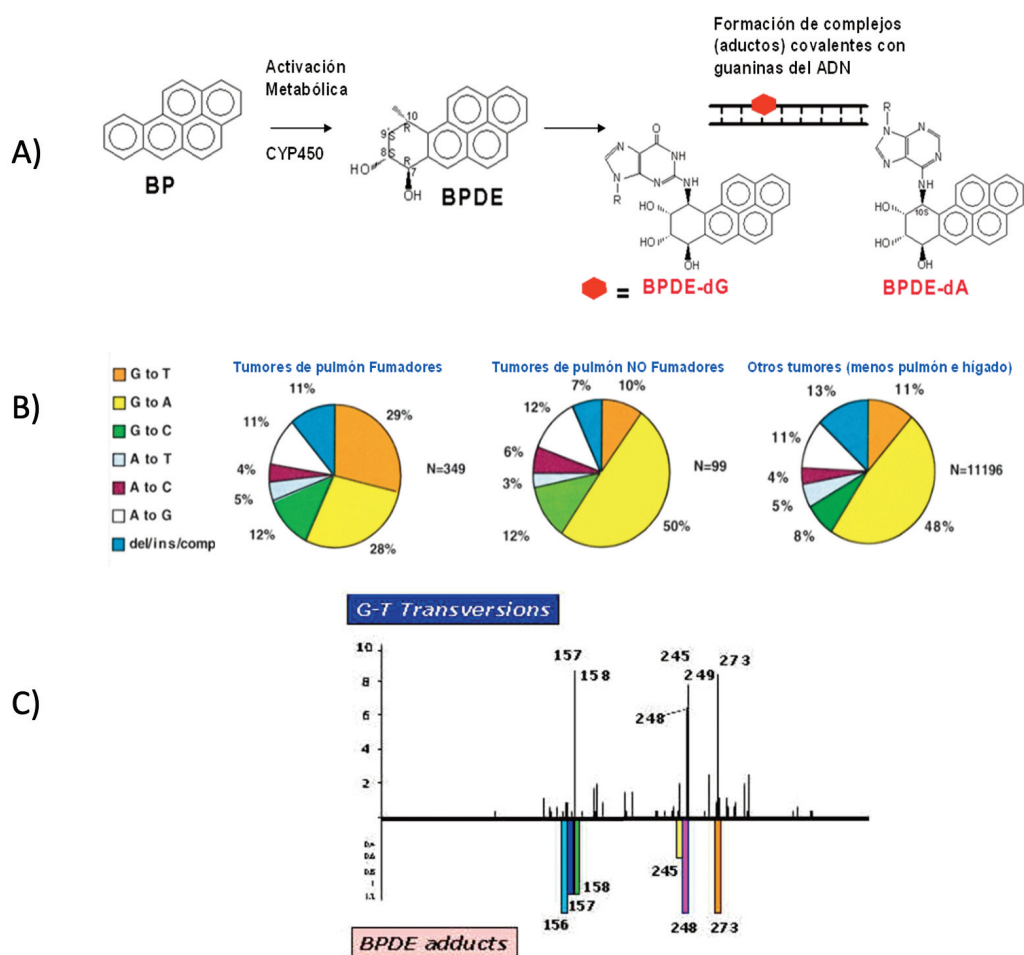


Figura 3. Daño inducido por carcinógenos del tabaco y consecuencias mutacionales en cáncer de pulmón. (A) Activación metabólica de hidrocarburos aromáticos policíclicos como el benzopireno y formación de aductos covalentes con el ADN. (B) Distribución de tipos de mutaciones en tumores de pulmón de fumadores y no fumadores, evidenciando el predominio de transversiones asociadas al tabaco. (C) Distribución de transversiones en el gen TP53 y su correspondencia con regiones preferenciales de formación de aductos, mostrando la relación entre daño químico directo y hotspots mutacionales.

Entre las distintas formas de daño genómico, las roturas de doble cadena representan una de las lesiones más críticas, debido a su potencial para generar inestabilidad cromosómica y alteraciones estructurales del genoma. Para su reparación, las células disponen principalmente de dos mecanismos: la recombinación homóloga y la unión de extremos no homólogos, que difieren tanto en su fidelidad como en su regulación (1).

La recombinación homóloga es un proceso de alta fidelidad que utiliza una secuencia homóloga, generalmente la cromátida hermana, como molde para reparar la lesión de manera precisa. Este mecanismo implica una serie de eventos coordinados que incluyen la detección del daño, el procesamiento de los extremos del ADN y la formación de complejos nucleoproteicos que permiten la búsqueda de homología y la síntesis de ADN (Figura 4). A nivel molecular, este proceso depende de proteínas clave como BRCA1, BRCA2, RAD51 y sus parálogos, incluyendo XRCC3, así como del complejo MRN, que actúa en las fases iniciales del reconocimiento del daño.

Por el contrario, la unión de extremos no homólogos es un mecanismo más rápido pero propenso al error, que no requiere una secuencia homóloga y que puede introducir pequeñas inserciones o deleciones en los puntos de unión. Este sistema es activo a lo largo de todo el ciclo celular y constituye una vía fundamental en células no proliferativas, aunque su uso reiterado puede contribuir a la inestabilidad genómica.

La elección entre estas vías está regulada por factores del ciclo celular y por la señalización mediada por quinasas como ATM y ATR, que actúan como nodos centrales de la DDR. Estas proteínas coordinan la activación de puntos de control del ciclo celular, la reparación del ADN y, en casos de daño irreparable, la activación de programas de muerte celular (4).

Además, mecanismos como la protección de la horquilla de replicación han emergido como elementos clave en la respuesta al estrés ge-

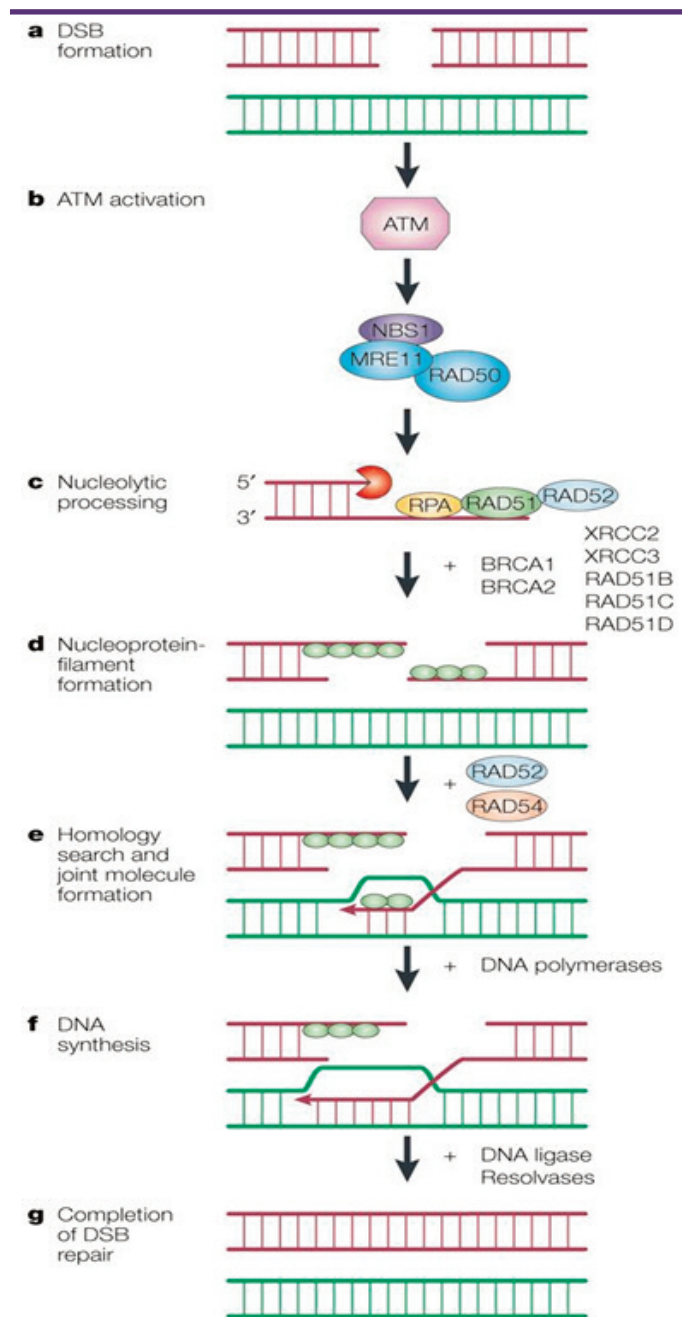


Figura 4. Reparación de roturas de doble cadena mediante recombinación homóloga (HR). (A) Generación de una rotura de doble cadena en el ADN. (B) Activación de la respuesta al daño mediante ATM y reclutamiento del complejo MRN (MRE11-RAD50-NBS1). (C) Procesamiento nucleolítico de los extremos del ADN y generación de extremos 3' monocatenarios. (D) Formación del filamento nucleoproteico mediado por RAD51 y proteínas asociadas, incluyendo BRCA1, BRCA2 y parálogos como XRCC3. (E) Búsqueda de homología e invasión de cadena en la cromátida hermana. (F) Síntesis de ADN utilizando la secuencia homóloga como molde. (G) Resolución de la estructura intermedia y finalización de la reparación (van Gent, et al. 2001).



notóxico, especialmente en células tumorales con alta proliferación. La desregulación de estos procesos contribuye a la acumulación de daño en el ADN y favorece la evolución tumoral.

En este contexto, las alteraciones en la DDR no solo participan en la iniciación del cáncer, sino que también determinan la respuesta a terapias basadas en daño genómico. Defectos en la recombinación homóloga generan vulnerabilidades específicas que pueden ser explotadas mediante estrategias de letalidad sintética, como el uso de inhibidores de PARP (3,4).

5. DE POLIMORFISMOS EN GENES DE REPARACIÓN A DEFICIENCIA EN RECOMBINACIÓN HOMÓLOGA (HRD)

Los estudios iniciales sobre la variabilidad genética en genes implicados en la reparación del ADN se centraron en el análisis de polimorfismos funcionales en componentes de la recombinación homóloga, como *XRCC3*, *NBS1* y *BRCA2*. Estas variantes fueron inicialmente investigadas como posibles determinantes de susceptibilidad tumoral y moduladores de la respuesta celular al daño genómico.

En este contexto, trabajos pioneros demostraron que determinadas variantes genéticas podían influir en la acumulación de daño inducido por carcinógenos y en la aparición de patrones mutacionales específicos. En particular, el análisis de polimorfismos en genes de recombinación homóloga en pacientes con cáncer de pulmón reveló una asociación significativa entre la variante *NBS1-185Gln* y la presencia de mutaciones en *TP53*, especialmente transversiones características del daño inducido por el tabaco (5). Estos hallazgos aportaron evidencia temprana de que la eficiencia de los sistemas de reparación del ADN puede modular tanto la estabilidad genómica como la naturaleza del paisaje mutacional tumoral.

Sin embargo, los enfoques basados en genes individuales resultaron insuficientes para capturar la complejidad funcional de la respuesta al daño en el ADN (DDR). En los últimos años, este paradigma ha evolucionado hacia el concepto de deficiencia en recombinación homóloga (HRD), que integra alteraciones en múltiples componentes de la vía en un estado funcional común (Figura 5).

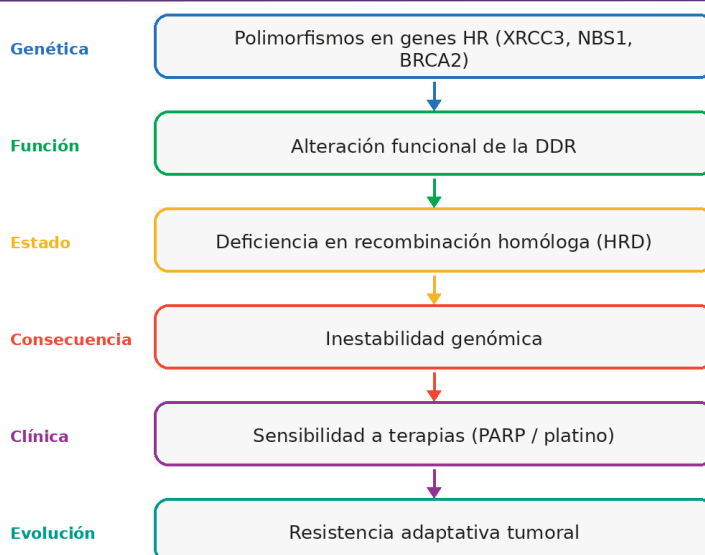


Figura 5. Transición conceptual desde polimorfismos en genes de reparación del ADN hacia un estado funcional de deficiencia en recombinación homóloga (HRD). Los polimorfismos en genes clave de la recombinación homóloga pueden generar alteraciones funcionales en la respuesta al daño en el ADN (DDR), que convergen en un estado de HRD. Este estado se asocia con inestabilidad genómica, condiciona la sensibilidad a terapias basadas en daño en el ADN y favorece la aparición de mecanismos de resistencia adaptativa.



La HRD se caracteriza por una incapacidad de las células tumorales para reparar de manera eficiente las roturas de doble cadena mediante recombinación homóloga, lo que conduce a la acumulación de alteraciones genómicas específicas, incluyendo inestabilidad cromosómica y firmas mutacionales características. Es importante destacar que la HRD no se limita a mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2*, sino que puede surgir como consecuencia de alteraciones en diversos genes o de mecanismos regulatorios que afectan a la funcionalidad global de la vía.

Desde el punto de vista clínico, la HRD ha adquirido un papel central como biomarcador predictivo de respuesta a terapias basadas en daño en el ADN. La incapacidad para reparar adecuadamente estas lesiones genera una dependencia de vías alternativas de reparación, lo que puede ser explotado mediante estrategias de letalidad sintética, como el uso de inhibidores de PARP (3,4).

No obstante, esta vulnerabilidad no es estática. Las células tumorales pueden desarrollar mecanismos de resistencia mediante la restauración parcial de la recombinación homóloga, mutaciones reversoras o la estabilización de la horquilla de replicación. Estos procesos reflejan la plasticidad de la DDR y su papel central en la adaptación tumoral frente a la presión terapéutica.

En este contexto, los estudios iniciales basados en polimorfismos, incluyendo los realizados en genes como *NBS1*, *XRCC3* y *BRCA2*, pueden reinterpretarse como aproximaciones tempranas a la identificación de estados funcionales de deficiencia en la reparación del ADN. Así, la variabilidad genética en estos genes no solo influye en la susceptibilidad tumoral, sino también en la respuesta terapéutica y en la evolución de la enfermedad.

6. REPARACIÓN DEL ADN COMO VULNERABILIDAD TERAPÉUTICA EN CÁNCER DE PULMÓN

La dependencia de las células tumorales de mecanismos específicos de reparación del ADN constituye una vulnerabilidad terapéutica

clave que ha sido ampliamente explotada en oncología en los últimos años. En el cáncer de pulmón, caracterizado por una elevada carga mutacional y exposición a daño genómico, las alteraciones en la respuesta al daño en el ADN (DDR) no solo contribuyen a la carcinogénesis, sino que también generan oportunidades terapéuticas basadas en la explotación de estas deficiencias.

Uno de los ejemplos más paradigmáticos es el uso de compuestos de platino, como cisplatino o carboplatino, que inducen enlaces cruzados en el ADN y generan roturas de doble cadena durante la replicación. La eficacia de estos tratamientos depende en gran medida de la capacidad de las células tumorales para reparar dicho daño mediante recombinación homóloga. En este contexto, los tumores con deficiencia en recombinación homóloga (HRD) presentan una mayor sensibilidad a estos agentes, lo que ha sido ampliamente demostrado en diferentes tipos tumorales, incluyendo el cáncer de pulmón (3,15).

El desarrollo de inhibidores de PARP (poly ADP-ribose polymerase) ha supuesto un avance significativo en la explotación terapéutica de la DDR. PARP1 desempeña un papel fundamental en la reparación de roturas de cadena simple, y su inhibición conduce a la acumulación de lesiones que, durante la replicación, se convierten en roturas de doble cadena. En células con una recombinación homóloga funcional, estas lesiones pueden ser reparadas; sin embargo, en células con HRD, la incapacidad para resolver este daño conduce a la muerte celular, un fenómeno conocido como letalidad sintética (16,17).

Además de PARP, otras dianas de la DDR han emergido como estrategias terapéuticas prometedoras. Entre ellas destacan las quinasas ATR y CHK1, que desempeñan un papel central en la respuesta al estrés replicativo. La inhibición de estas proteínas puede potenciar el daño en el ADN y aumentar la eficacia de tratamientos citotóxicos, especialmente en tumores con alta proliferación y alteraciones en los puntos de control del ciclo celular (18).



No obstante, la eficacia de estas estrategias está condicionada por la plasticidad de los sistemas de reparación del ADN. Las células tumorales pueden desarrollar múltiples mecanismos de resistencia, incluyendo la restauración parcial de la recombinación homóloga mediante mutaciones reversoras en genes como BRCA1 o BRCA2, la pérdida de factores que regulan la elección de la vía de reparación o la estabilización de la horquilla de replicación (17). Estos mecanismos limitan la eficacia a largo plazo de las terapias dirigidas a la DDR y subrayan la necesidad de estrategias combinadas.

En este contexto, la integración de biomarcadores funcionales, como el estado HRD o las firmas mutacionales, resulta esencial para optimizar la selección de pacientes y mejorar la eficacia terapéutica. Como se ilustra en la Figura 6, la interacción entre deficiencias en la reparación del ADN, tratamiento y adaptación

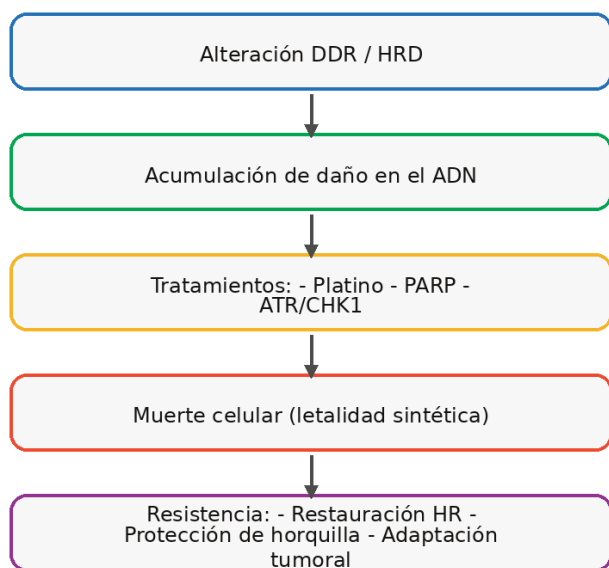


Figura 6. Explotación terapéutica de la deficiencia en reparación del ADN y desarrollo de resistencia. Las alteraciones en la respuesta al daño en el ADN generan vulnerabilidades que pueden ser explotadas mediante tratamientos como compuestos de platino, inhibidores de PARP o inhibidores de ATR/CHK1. En tumores con deficiencia en recombinación homóloga, estas estrategias inducen letalidad sintética. Sin embargo, la plasticidad tumoral permite la aparición de mecanismos de resistencia que limitan la eficacia terapéutica.

tumoral define un proceso dinámico que condiciona tanto la respuesta inicial como la aparición de resistencia.

7. MECANISMOS DE RESISTENCIA A TERAPIAS DIRIGIDAS A LA DDR

A pesar del éxito inicial de las terapias dirigidas a la respuesta al daño en el ADN (DDR), la aparición de resistencia constituye una limitación significativa para su eficacia a largo plazo. Los tumores presentan una notable capacidad de adaptación frente a la presión terapéutica, lo que conduce a la reprogramación de los mecanismos de reparación del ADN y a la restauración de la viabilidad celular.

Uno de los mecanismos más relevantes es la restauración funcional de la recombinación homóloga. En tumores con alteraciones en genes como BRCA1 o BRCA2, se han descrito mutaciones reversoras que permiten recuperar parcialmente la actividad de estas proteínas, reduciendo la sensibilidad a inhibidores de PARP y a compuestos de platino (17). De forma similar, la pérdida de factores reguladores de la elección de la vía de reparación puede favorecer el uso de recombinación homóloga en lugar de mecanismos alternativos más propensos al error.

Otro mecanismo clave es la estabilización de la horquilla de replicación. Las células tumorales pueden adquirir la capacidad de proteger las estructuras replicativas frente al colapso inducido por estrés genotóxico, evitando así la generación de roturas de doble cadena y reduciendo la dependencia de la recombinación homóloga (18). Este proceso representa una vía alternativa de resistencia que no implica necesariamente la restauración directa de la HR.

Además, la activación de vías compensatorias de reparación del ADN, así como cambios en la regulación del ciclo celular, pueden contribuir a la tolerancia al daño genómico. La sobreexpresión de proteínas implicadas en la DDR o la alteración de puntos de control del ciclo celular permiten a las células tumorales sobrevivir en condiciones de daño persistente.

8. IMPLICACIONES CLÍNICAS Y MEDICINA PERSONALIZADA

La creciente comprensión de la DDR y de la deficiencia en recombinación homóloga (HRD) ha tenido un impacto significativo en el desarrollo de estrategias de medicina personalizada en oncología. La identificación de biomarcadores funcionales que reflejen el estado de los sistemas de reparación del ADN resulta clave para optimizar la selección de pacientes y mejorar la eficacia de los tratamientos.

En este contexto, el estado HRD ha emergido como un biomarcador predictivo de respuesta a terapias basadas en daño genómico, incluyendo compuestos de platino e inhibidores de PARP. Sin embargo, su evaluación presenta desafíos importantes, ya que la HRD no depende exclusivamente de mutaciones en genes específicos, sino de la funcionalidad global de la vía de recombinación homóloga.

El análisis de firmas mutacionales, patrones de inestabilidad genómica y alteraciones en múltiples genes de la DDR está siendo incorporado progresivamente en la práctica clínica para una caracterización más precisa de los tumores. En el cáncer de pulmón, donde la heterogeneidad molecular es elevada, este enfoque integrado resulta especialmente relevante.

Asimismo, la integración de datos genómicos, transcriptómicos y funcionales permitirá en el futuro una mejor estratificación de los pacientes y la identificación de combinaciones terapéuticas más eficaces. En este sentido, los estudios iniciales basados en polimorfismos en genes de reparación del ADN pueden considerarse precursores de las actuales estrategias de caracterización molecular.

No obstante, la implementación clínica de estos enfoques requiere la estandarización de métodos de análisis, la validación de biomarcadores y la integración de estos datos en la toma de decisiones clínicas.

9. CONCLUSIONES

El cáncer de pulmón representa un modelo paradigmático de tumor caracterizado por una elevada inestabilidad genómica y una fuerte dependencia de los sistemas de reparación del ADN. La interacción entre exposición a carcinógenos, generación de daño genómico y eficiencia de la respuesta al daño en el ADN (DDR) define tanto la evolución tumoral como la respuesta a los tratamientos.

Los estudios iniciales sobre polimorfismos en genes de recombinación homóloga, incluyendo *XRCC3*, *NBS1* y *BRCA2*, proporcionaron evidencias tempranas del papel de la variabilidad genética en la modulación de la respuesta al daño en el ADN y en la configuración del paisaje mutacional tumoral. Estos hallazgos han evolucionado hacia el concepto de deficiencia en recombinación homóloga (HRD), que integra alteraciones funcionales de la DDR en un marco conceptual común con importantes implicaciones clínicas.

La explotación terapéutica de estas vulnerabilidades, mediante el uso de compuestos de platino, inhibidores de PARP y otras estrategias dirigidas a la DDR, ha abierto nuevas oportunidades en el tratamiento del cáncer de pulmón. Sin embargo, la plasticidad tumoral y la aparición de mecanismos de resistencia representan desafíos significativos que requieren un enfoque integrado y dinámico.

En este contexto, el desarrollo de biomarcadores funcionales y la implementación de estrategias de medicina personalizada serán esenciales para optimizar la eficacia terapéutica y mejorar el pronóstico de los pacientes. La comprensión profunda de los mecanismos de reparación del ADN y su interacción con la farmacorresistencia constituye, por tanto, un elemento clave en el avance hacia una oncología de precisión.



10. REFERENCIAS

1. Hoeijmakers JHJ. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 2001;411:366-74.
2. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov* 2022;12:31-46.
3. Helleday T, Petermann E, Lundin C, Hodgson B, Sharma RA. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2008;8:193-204.
4. Lord CJ, Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy. *Nature* 2012;481:287-94.
5. Medina PP, Ahrendt SA, Pollan M, Fernandez P, Sidransky D, Sanchez-Cespedes M. Screening of homologous recombination gene polymorphisms in lung cancer patients reveals an association of the NBS1-185Gln variant and p53 gene mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:699-704.
6. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 2015;10:1243-60.
7. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature* 2018;553:446-54.
8. George J, Lim JS, Jang SJ, Cun Y, Ozretic L, Kong G, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* 2015;524:47-53.
9. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3:733-44.
10. Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene* 2002;21:7435-51.
11. Pfeifer GP, Hainaut P. On the origin of G->T transversions in lung cancer. *Mutat Res* 2003;526:39-43.
12. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SAJR, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500:415-21.
13. Alexandrov LB, Ju YS, Haase K, Van Loo P, Martincorena I, Nik-Zainal S, et al. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science* 2016;354:618-22.
14. van Gent DC, Hoeijmakers JH, Kanaar R. Chromosomal stability and the DNA double-strand break connection. *Nat Rev Genet* 2001;2:196-206.
15. O'Connor MJ. Targeting the DNA damage response in cancer. *Mol Cell* 2015;60:547-60.
16. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt ANJ, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005;434:917-21.
17. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic. *Science* 2017;355:1152-8.
18. Lecona E, Fernandez-Capetillo O. Targeting ATR in cancer. *Nat Rev Cancer* 2018;18:586-95.

Si desea citar nuestro artículo:
**Reparación del ADN y farmacorresistencia
en cáncer de pulmón**

Pedro Medina Vico

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 92. nº 2 (2026) · pp. 227-238

DOI:<http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2026.92.01.06>