

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

García, B., Hernández, M., & Frías, S. (2017). *DNA Damage as a driver for growth delay: chromosome instability syndromes with intrauterine growth retardation*. BioMed Research International, 2017.

**Resumen.** El ADN está constantemente expuesto a estímulos endógenos y exógenos mutagénicos capaces de producir diversas lesiones. Con el fin de proteger la integridad del material genético, una amplia gama de sistemas de reparación del ADN se han desarrollado, los cuales pueden dirigirse a cada lesión específica.

A pesar de la disponibilidad de varias vías de reparación, se estimula un programa general común conocido como respuesta al daño del ADN (DDR, por sus siglas en inglés) para promover la detección, señalización y reparación de lesiones con el fin de mantener la integridad genética. Los genes que participan en estas vías están sujetos a la mutación; una pérdida en su función provocaría una reparación del ADN deficiente e inestabilidad genómica.

Cuando la DDR se altera constitucionalmente, cada célula del organismo, a partir del desarrollo, mostrará daño al ADN y la subsiguiente inestabilidad genómica. La respuesta celular a esto es la proliferación incontrolada y la desregulación del ciclo celular que ocasiona el crecimiento excesivo, o la apoptosis y senescencia que producen hipoplasia tisular. Estas anomalías de crecimiento divergentes se pueden traducir clínicamente como cáncer o retraso del crecimiento; ambos rasgos se pueden encontrar en los síndromes de inestabilidad cromosómica (CIS, por sus siglas en inglés). El análisis de los fenotipos clínicos, celulares y moleculares de los CIS con retraso del crecimiento intrauterino permite inferir que la alteración de la replicación es su característica unificadora.

**Abstract.** DNA is constantly exposed to endogenous and exogenous mutagenic stimuli that are capable of producing diverse lesions. In order to protect the integrity of the genetic material, a wide array of DNA repair systems that can target each specific lesion has evolved.

Despite the availability of several repair pathways, a common general program known as the DNA damage response (DDR) is stimulated to promote lesion detection, signaling, and repair in order to maintain genetic integrity. The genes that participate in these pathways are subject to mutation; a loss in their function would result in impaired DNA repair and genomic instability.

When the DDR is constitutionally altered, every cell of the organism, starting from development, will show DNA damage and subsequent genomic instability. The cellular response to this is either uncontrolled proliferation and cell cycle deregulation that ensues overgrowth, or apoptosis and senescence that result in tissue hypoplasia. These diverging growth abnormalities can clinically translate as cancer or growth retardation; both features can be found in chromosome instability syndromes (CIS). The analysis of the clinical, cellular, and molecular phenotypes of CIS with intrauterine growth retardation allows inferring that replication alteration is their unifying feature.