

Capítulo 4

RAD51 en la reparación del ADN: potencial biomarcador y blanco terapéutico en el cáncer

Marco Antonio Popoca Cuaya, Monserrat Pérez Ramírez, Claudia Guadalupe López León

Resumen

De acuerdo con la Organización panamericana de la salud (OPS), se proyecta que para el 2045, se tendrán cada año alrededor de 6.7 millones de nuevos casos nuevos de cáncer en América Latina y el Caribe. Por lo que se requiere implementar acciones de prevención y tratamiento. El uso de biomarcadores moleculares es una herramienta fundamental para el diagnóstico y tratamiento del cáncer. La recombinasa RAD51 es la proteína central involucrada en la reparación homóloga del ADN. La expresión de RAD51 es regulada a nivel transcripcional y mediante cambios epigenéticos y su funcionalidad enzimática es regulada por modificaciones postraduccionales. Diversos estudios han reportado que la sobreexpresión de RAD51 se presenta en diferentes tipos de cáncer, y desempeña un papel importante en la transición epitelio-mesénquima (EMT). En algunos casos se asocia con un mal pronóstico, una mayor agresividad tumoral debido a que el daño inducido en el ADN es reparado con mayor eficiencia a través de la recombinación homóloga confiriéndole al tumor resistencia a la quimioterapia y radioterapia. En este trabajo describimos la función e importancia de RAD51 como un biomarcador en cáncer, así como también las últimas estrategias y resultados obtenidos de diversos estudios con la finalidad de disminuir su expresión mejorando así la respuesta terapéutica en diferentes tipos de cáncer.

Palabras clave:

ADN;
Mutación;
Cáncer;
Gen;
Terapia.

Popoca Cuaya, M. A., Pérez Ramírez, M., & López León, C. G. (2025). RAD51 en la reparación del ADN: potencial biomarcador y blanco terapéutico en el cáncer. En G. Barreno, (Coord). *Salud Pública y Medicina en Contexto Latinoamericano: Análisis Interdisciplinarios, Experiencias Locales y Soluciones Innovadoras para Problemas Globales (Volumen I)*. (pp. 82-107). Religación Press. <http://doi.org/10.46652/religacionpress.360.c646>



Introducción

De acuerdo con el reporte de GLOBOCAN, en el 2020, en los países de América latina y el Caribe se registró un total de 1 551 060 de nuevos casos de cáncer y 749 242 muertes. Los tipos de cáncer diagnosticados con mayor frecuencia en ambos sexos fueron: próstata (14.6%), mama (14.2%), colorrectal (9.4%), pulmón (6.8%), estómago (4.8%) y otros (50.3%). La proyección del cáncer en los próximos años aumentará significativamente, debido al crecimiento y envejecimiento de la población, además de los factores de riesgo, según la organización panamericana de la salud (OPS) los valores podrían ser de hasta 6.7 millones el número de casos en 2045 (Word Health Organization (WHO) 2020; Camargo et al., 2023).

El cáncer es una enfermedad multifactorial, que es consecuencia de alteraciones genéticas y epigenéticas lo cual afecta la expresión de genes que controlan procesos celulares fundamentales como: proliferación, apoptosis, diferenciación, metabolismo, reparación del ADN, migración e invasión. La identificación de genes y proteínas diferencialmente expresados en células tumorales con respecto a las células sanas ha sido fundamental para identificar biomarcadores en distintas patologías, estos se pueden encontrar en la sangre, fluidos corporales o tejidos. Los biomarcadores pueden ser proteínas como enzimas, hormonas, antígenos, receptores y genes. El análisis de los genes proporciona información que permite identificar mutaciones, amplificaciones o translocaciones a nivel de un solo gen o de perfiles genéticos (con la ayuda de algunas herramientas como los microarreglos) que conforman una firma genética única para cada tipo de cáncer. Un biomarcador ideal debe ser específico, reproducible, confiable y rentable, su uso es una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de enfermedades, especialmente en la oncología. A pesar de que se han identificado numerosos genes y proteínas candidatos con potencial para el uso clínico, su aprobación enfrenta diversos desafíos. No obstante, pocas moléculas han superado la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para

implementarse en la práctica clínica. Esto subraya la necesidad de realizar más investigaciones para identificar moléculas que cumplan con los criterios mencionados y que puedan tener un impacto significativo en el uso clínico (Ferlier & Coulouarn, 2022; Passaro et al., 2024; Zhou et al., 2024).

La reparación del ADN es un proceso fundamental para evitar inestabilidad genómica y acumulación de mutaciones, por lo que la reparación defectuosa del ADN es un hallmark (sello distintivo) del cáncer (Hanahan, 2022). Las mutaciones acumuladas afectan la regulación de la expresión genética y promueven la progresión tumoral, metástasis y resistencia a la terapia anticancerígena que daña al ADN (Elbakry & Löbrich, 2021). La recombinación homologa (RH) juega un papel crucial en la reparación del ADN cuando ocurre rompimiento de doble cadena del ADN; una de las proteínas clave involucradas en este mecanismo es la recombinasa RAD51, por lo que en este capítulo se analizará la función, regulación, así como su uso como potencial biomarcador en el diagnóstico, pronóstico y terapéutico en diferentes tipos de cáncer.

Rol de RAD51 en la reparación del ADN

El rompimiento de doble cadena del ADN (DSB, por sus siglas en inglés) se originan por la escisión de enlaces fosfodiéster, es decir cuando las dos hebras complementarias de la doble hélice se rompen simultáneamente en sitios lo suficientemente cercanos entre sí, de modo que el emparejamiento de bases y la estructura de la cromatina son insuficientes para mantener los dos extremos de la doble hélice yuxtapuestos (Cannan & Pederson, 2016). Los DSBs representan una de las lesiones más citotóxicas en el ADN, debido a que ponen en peligro la integridad del genoma y la supervivencia de las células, estas lesiones pueden ser ocasionadas principalmente por la exposición a diferentes agentes genotóxicos, pero también se pueden originar durante la recombinación V(D)J de los linfocitos B y T en las regiones que codifican para la región variable de los receptores de antígeno y

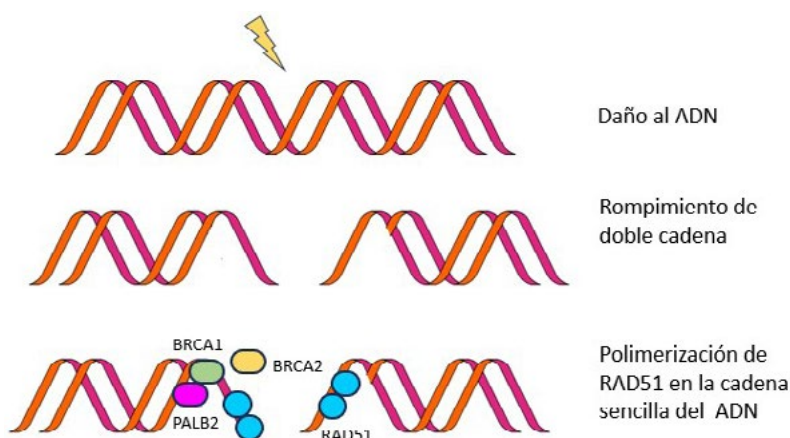
en la meiosis (Khan & Ali, 2017). La acumulación de DBSs en el genoma, puede ocasionar deleciones cromosómicas y reordenamientos en el ADN, los cuales no solo afectarán a las funciones celulares, sino que también aumenta el riesgo de errores durante la replicación afectando la segregación de cromosomas, estos efectos se han relacionado con la generación de trastornos inmunológicos, neurológicos, transformación celular durante la carcinogénesis y en última instancia inducir la muerte celular (Myler et al., 2017; Liu et al., 2024; Yang et al., 2024).

La reparación de los DBSs ocurre mediante dos vías principales, la unión de extremos no homólogos (NHEJ) y HR. El mecanismo de reparación por NHEJ se basa en una homología mínima de las secuencias. Este proceso inicia cuando el dímero Ku70-Ku80 (Ku) reconocen a las DBSs, posteriormente se reclutan las proteínas que tienen afinidad por los extremos ADN-Ku, finalmente son sellados por el complejo ligasa IV-XRCC4, (Keijzers, 2016; Her & Bunting, 2018), este mecanismo es propenso a errores debido a que se pueden eliminar nucleótidos o pueden ocurrir reordenamientos en la información genética.

Por otro lado, la reparación por RH es considerado como la vía más precisa, en la cual participan diferentes proteínas del grupo epis-tático RAD52 conformado por RAD51, RAD52, RAD54, RAD55, junto con el complejo MRN (Mre11-Rad50-Nbs1). La RH comienza con la detección y unión del complejo MRN a los extremos del ADN roto, lo que activa a la cinasa de ataxia telangiectasia (ATM) que a su vez fosforila a la variante de histona H2AX en la serina 139 en las proximidades de la rotura (Wright et al., 2018), el complejo MRN recluta a la exonucleasa 1 (Exo1), cuya función es cortar los extremos libres del ADN para generar largos salientes de 3'. Estos salientes quedan recubiertos por la proteína de replicación A (RPA) para protegerlos de la degradación. Posteriormente BRCA1 es fosforilada y se une a PALB2 para reclutar a BRCA2 en los extremos del ADN de cadena sencilla (ssADN), los salientes recubiertos por RPA sirven de anda-

mio para la recombinasa RAD51, la cual desplaza a RPA para formar un nucleofilamento de ssADN. Este nucleofilamento invade al ADN de doble cadena (dsADN) de la cromátide hermana para encontrar la secuencia complementaria, un proceso crucial para la formación de las uniones de holliday que garantizan una reparación fiel del daño (Song et al., 2022; Kwon et al., 2023). La figura 1 muestra el proceso inicial de la recombinación homóloga, cuya regulación por proteínas como BRCA1 es fundamental para prevenir la inestabilidad genómica y el desarrollo de enfermedades como el cáncer.

Figura 1. La reparación del ADN por recombinación homóloga.



Fuente: tomada y modificada de Orhan et al. (2021).

Nota. Recurso visual: Bioicons. El complejo BRCA1/PALB2 recluta a BRCA2, el cual carga RAD51 en el ADN de cadena sencilla (ssADN). RAD51 cataliza la invasión de la cromátide homóloga para utilizarla como molde para una reparación de alta fidelidad.

Regulación de RAD51 y sus Parálogos

En el genoma humano RAD51 se localiza en el cromosoma 15 en la posición q15.1, interesantemente esta región muestra pérdida de la heterocigosidad en diferentes tipos de cáncer entre los que se han documentado, pulmón, colorrectal y mama (Bonilla et al., 2020).

RAD51 no solo es fundamental para la reparación del ADN por RH, también desempeña un papel importante durante la división celular, tanto en la mitosis y meiosis (Lose et al., 2006), otras funciones de RAD51 descritas son; la protección de las horquillas de replicación contra la degradación, el reinicio de las bifurcaciones del ADN estancadas y también puede favorecer la inversión de la bifurcación durante la replicación (Qin et al., 2022), previene la rotura en los centrómeros en la fase G1 del ciclo celular o células inactivas y además previene la reparación mutagénica no conservadora al inhibir el complemento de cadena sencilla del ADN (Orhan et al., 2021).

A nivel transcripcional se han encontrado regiones activadoras y represoras en el promotor del gen de RAD51. En un estudio se evaluó la actividad del promotor al fusionarse con un gen reportero, se observó que la expresión de RAD51 es de hasta 850 veces en células cancerosas con respecto a células normales. En el promotor del gen se han identificado elementos de respuesta a diferentes factores de transcripción (FT) que regulan su expresión, así como elementos cis y trans que operan a nivel transcripcional para la estimulación oncogénica (Thomas et al., 2023), se ha descrito que el FT; EGR1 es un regulador positivo mientras que p53 es un regulador negativo, adicionalmente se han caracterizado diversos FTs como: CDK12/CDK13, E2F1 y FOXM1 los cuales pueden unirse directamente al promotor y transactivar la expresión de RAD51 y los factores de transcripción E2F7, E2F4 como represores (Hine et al., 2014). El factor de transcripción HMGA1 pertenece a la familia de proteínas de alta movilidad del grupo A1, este se puede unir directamente a secuencias ricas en A/T en el promotor como activador, este FT se sobreexpresa en diferentes tumores malignos, además de conferir radioresistencia en el colangiocarcinoma (tumores poco frecuentes pero agresivos de los conductos biliares) (Wang et al., 2022).

Por otro lado, la expresión de RAD51 puede ser regulada por mecanismos epigenéticos, como la hipermetilación del promotor, que generalmente se asocia con una disminución en la expresión del

gen. Un estudio experimental en modelo murino ha demostrado que la exposición a ciertos compuestos, como el fluoruro, puede inducir cambios en los patrones de metilación del ADN en tejido cerebral (Dey Bhowmik et al., 2020). De manera más específica en humanos, un estudio en biopsias de pacientes con adenocarcinoma gástrico se analizaron los patrones de metilación del promotor de RAD51, en este análisis se reportaron alteraciones en la metilación, así como de otros genes clave en la reparación del ADN como BRCA1 y BRCA2. Estas modificaciones epigenéticas sugieren un mecanismo que contribuye a la invasión perineural y también se ha asociado con un pronóstico más desfavorable para los pacientes (Song et al., 2021).

La función de RAD51 también es regulada por modificaciones postraduccionales como la fosforilación y ubiquitinación en aminoácidos específicos. Estas modificaciones conducen tanto a la activación e inactivación de la función enzimática, se han identificado diferentes sitios de fosforilación en la proteína de RAD51 y pueden involucrar residuos de serina, treonina o tirosina por cinasas como la proteína cinasa CK2 y Plk1 (Polo-like kinase 1), lo cual facilita el reclutamiento de RAD51 a los sitios dañados, mejorando así la resistencia celular al estrés genotóxico (Pádua et al., 2024). c-MET es un receptor de tirosina cinasa (RTK), capaz de fosforilar a la proteína RAD51, suele estar sobreexpresado en diferentes tipos de cáncer, sin embargo, estudios *in vitro* han demostrado que la fosforilación de RAD51 por c-MET conduce a un aumento del estado de polimerización de la recombinasa (Zhou et al., 2017; Chabot et al., 2019).

Por otro lado, la degradación de RAD51 depende de ubiquitina y SUMO (Small Ubiquitin-like Modifier). La ubiquitinación es mediada por múltiples enzimas E3 (incluidas las ligasas de ubiquitina dirigidas por SUMO), lo cual afecta la capacidad de RAD51 para formar y desensamblar focos de reparación del ADN. Este proceso altera la viabilidad celular en levaduras debido a la reorganización incontrolada del genoma, mientras que en células humanas afecta la progresión del ciclo celular y la viabilidad en condiciones de estrés genotóxico, lo

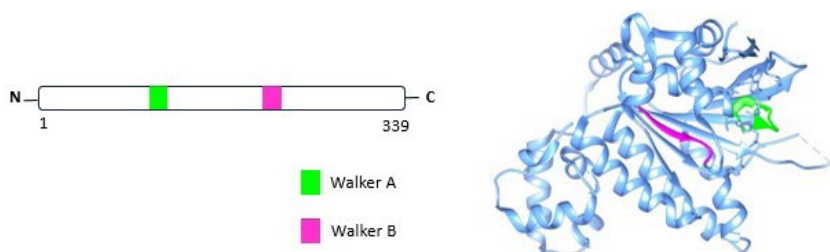
que puede contribuir al desarrollo de cáncer y enfermedades genéticas (Afshar et al., 2021; Antoniuk-Majchrzak et al., 2023).

Las recombinasas, se han conservado evolutivamente en los tres dominios de la vida: RecA en Bacterias, RadA en Arqueas y RAD51/DMC1 en Eucariotas. Los parálogos de RAD51 en los eucariotas surgieron a partir de duplicaciones del gen ancestral RadA de las arqueas, estos eventos de duplicación génica, seguidos de una diversificación funcional, dieron lugar a proteínas con roles especializados que regulan la función de RAD51 (Sullivan & Bernstein, 2018). Los genes parálogos de la familia de RAD51 han conservado funciones superpuestas o redundantes y, por lo tanto, comparten una secuencia similar a RAD51. En mamíferos, se han descrito 5 genes parálogos canónicos: RAD51B, RAD51C, RAD51D, XRCC2 y XRCC3, estos comparten entre un 20% y un 30% de identidad de secuencia de los aminoácidos con RAD51. Las proteínas de la familia RecA poseen un dominio central conservado de ~230 aminoácidos que participa en la unión e hidrólisis del ATP a través de los motivos Walker A y B los cuales permiten la unión e hidrólisis del ATP (Bhattacharya et al., 2022; Thrasher et al., 2024) (Figura 2). En los últimos años SWSAP1, fue identificado como un parálogo de RAD51 no clásico, a pesar de que tiene una homología limitada con RAD51, presenta los motivos Walker A y B.

Los parálogos de RAD51 interactúan entre sí para formar dos complejos distintos y también pueden formar complejos con proteínas accesorias. SWSAP1 forma un complejo con SWS1 conocido como complejo Shu el cual participa en la regulación de la recombinación. La función específica de los parálogos no se conoce con exactitud debido a que la expresión es baja en líneas celulares humanas y la inestabilidad de sus proteínas, aunque algunos estudios han demostrado que los parálogos de RAD51 realizan varias funciones como el mantenimiento de la horquilla de replicación del ADN y a su vez progresión del ciclo celular, en la reparación del ADN, también llevan a cabo la detección de complejos de reparación, estabilización de los

focos nucleares y reclutamiento de RAD51 en el ssADN, otras funciones de los parálogos que se han descrito son; el mantenimiento de los telómeros y la segregación cromosómica (Compton et al., 2010).

Figura 2. Motivos Walker A y B en RAD51.



Fuente: tomada y modificada de Orhan et al. (2021). Recurso de la estructura terciaria: elaborada con el software USCF-Chimera (Pettersen et al., 2004).

Nota. Los motivos Walker A (verde) y Walker B (magenta) poseen actividad ATPasa que promueve la recombinación del ADN.

Estudios en modelos celulares se ha demostrado que la pérdida de la función de los genes parálogos de RAD51 ocasiona anomalías cromosómicas, defectos de crecimiento y alteraciones en los focos de recombinación, también se ha observado sensibilidad a los inhibidores de PARP (Poli (ADP-ribosa) Polimerasa), cuya función principal es la detección del daño en el ADN. Además, se ha reportado que las células deficientes en parálogos de RAD51 muestran sensibilidad a agentes que inducen entrecruzamientos en el ADN y una sensibilidad leve a la radiación ionizante. De igual forma, la alteración en la expresión de los parálogos se ha asociado con la predisposición al cáncer y a la anemia de Fanconi (Suwaki et al., 2011; Rein et al., 2021).

La polimerización de la proteína RAD51 sobre el ADN de cadena sencilla es un mecanismo clave en la RH, en este proceso se forman filamentos de nucleoproteína que son cruciales para la búsqueda y localización de secuencias homólogas. La polimerización de RAD51 es regulada por diversos mediadores, como BRCA1, BRCA2, RAD52,

SFR1, SWS1 y los cinco parálogos de RAD51 (incluido XRCC3). Además, RAD51 interactúa directamente con proteínas como RAD55-RAD57, RAD52 Y RAD54. Estas interacciones activan y potencian la actividad de RAD51, lo que optimiza la recombinación homóloga (Qing et al., 2011). Otras proteínas que regulan la actividad de RAD51 son la endonucleasa XPG, que se asocia con BRCA2, RAD51 y PALB2, durante la reparación y la helicasa FBH1, que interactúa con el filamento de nucleoproteína RAD51 (Masuda-Ozawa et al., 2013; Trego et al., 2016). Entre estas proteínas, BRCA1 y BRCA2 son de particular importancia, ya que participan en múltiples etapas de la respuesta al daño del ADN y en la RH, se ha demostrado que la pérdida de la función de estos genes contribuye directamente en el inicio y progresión tumoral (Cousineau et al., 2005; Wu et al., 2010).

Si bien se sabe que los parálogos de RAD51 participan en varios procesos, es necesario contar con más estudios para determinar la función precisa y específica de cada uno de ellos. La regulación de RAD51, a nivel transcripcional, traduccional y de estabilidad proteica, junto con sus múltiples interacciones proteicas, lo convierte en un blanco de estudio accesible. La función de RAD51 se ha dilucidado a través de diferentes estudios, que incluyen experimentos *in vitro*, el uso de modelos celulares, murinos y el análisis de biopsias de pacientes. Su expresión y actividad pueden ser evaluadas por técnicas como PCR cuantitativa (qPCR), Western blot y secuenciación de nueva generación (NGS).

RAD51 un prometedor Biomarcador en cáncer

Un biomarcador se puede definir como un indicador de procesos biológicos, patógenos o respuestas a una exposición o intervención, estos pueden ser proteínas, metabolitos, tipos celulares e incluso variables fisiológicas (Califf, 2018). En el caso del cáncer los biomarcadores son de gran utilidad en la investigación, el descubrimiento de fármacos y su uso en la clínica, estos se pueden evaluar directamente en biopsias tumorales embebidas en parafina o en fluidos corpora-

les. Los biomarcadores moleculares proporcionan información valiosa para el diagnóstico y evolución del tratamiento, estos, pueden ser detectados mediante diferentes tecnologías que permiten analizar y cuantificar proteínas o transcritos, alteraciones epigenéticas, como la identificación de polimorfismos de un solo nucleótido, así como moléculas que tienen función supresora de tumor u oncogénica (Das et al., 2023; Chang & Ojcius, 2025).

Algunos biomarcadores moleculares han sido recomendados y aprobados por la Food and Drug Administration (FDA), estos se utilizan de manera rutinaria en la práctica clínica particularmente en el diagnóstico, pronóstico y la toma de decisiones, en el caso del cáncer de mama se toma en cuenta el análisis del receptor estrógenos (RE), el receptor de progesterona (RP) y el receptor 2 del Factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) (Iweala et al., 2024). Para el cáncer de próstata se ha utilizado la detección del antígeno prostático específico (PSA) en sangre, pero en algunos casos los valores pueden estar elevados en ausencia de cáncer (Sanders et al., 2024). En los últimos años se ha implementado el uso del gen del antígeno de cáncer de próstata 3 (PCA3), un ARN largo no codificante (ARNlnc) que es de utilidad para evaluar el riesgo de cáncer (Chunhua et al., 2018; Udager & Tomlins, 2018). La evaluación de la expresión de HER2, el ligando de muerte programada 1 (PD-L1) y la inestabilidad de microsatélites (MSI) se realiza rutinariamente a través de pequeñas biopsias endoscópicas para valorar el cáncer gástrico (Sun et al., 2025).

Se ha demostrado que la regulación negativa de RAD51 en células normales reduce la reparación por RH lo cual puede ocasionar trastornos de inestabilidad genética y promover procesos oncogénicos, por el contrario la sobreexpresión de RAD51 tiene como consecuencia la hiperrecombinación homóloga lo cual resulta en un exceso de daño al ADN ocasionado inestabilidad genética y a su vez promueve que las células normales sufran transformación neoplásica lo cual contribuye a la resistencia a la radiación, agentes quimioterapéuticos, alteraciones en el sistema inmune y un pronóstico desfavorable

en diferentes tipos de cáncer. De acuerdo con lo anterior la evaluación de la expresión de RAD51 desempeñan un papel crítico en la decisión del destino celular en la carcinogénesis.

El incremento del nivel del ARNm y proteína de RAD51 se ha asociado con un aumento en la expresión de Ki67, un marcador de proliferación celular en tejido de pacientes con cáncer de tiroides en comparación con tejido sano no afectado, esto sugiere que RAD51 participa en la progresión del cáncer de tiroides (Sarwar et al., 2017). La transición epitelio-mesenquimal (EMT) permite la migración y metástasis de las células tumorales además de adquirir resistencia a la apoptosis, en un estudio se utilizaron varias líneas celulares de cáncer humano en el que se demostró que los factores de transcripción de los genes que promueven la EMT también se pueden unir al promotor de RAD51 para estimular su expresión y de este modo facilitar la respuesta al daño del ADN por HR (Rajabi et al., 2024).

En los últimos años, las ciencias ómicas como la genómica, la transcriptómica, la proteómica, la epigenómica entre otras, han desempeñado un papel fundamental en el descubrimiento de nuevos mecanismos celulares y algunas moléculas como biomarcadores potenciales en diversas enfermedades además de desarrollar estrategias de detección y monitoreo, también se ha podido identificar la interacción de genes así como mutaciones en diferentes tipos de cáncer, esto ha sido posible gracias al desarrollo de diferentes tecnologías como por ejemplo la secuenciación de nueva generación (NGS), espectrometría de masas, entre otras que han permitido identificar y cuantificar la expresión de diferentes moléculas (Compadre et al., 2023; Chang & Ojcius, 2025).

Interesantemente un estudio transcriptómico pan-cáncer, mostró el análisis de sobreexpresión de ARN de RAD51 en diferentes tipos de cáncer en comparación con los tejidos normales, lo cual se asoció con una baja supervivencia global, supervivencia libre de progresión y supervivencia específica de la enfermedad. Las secuencias de ARN y los datos clínicos se obtuvieron de la base de datos del Atlas

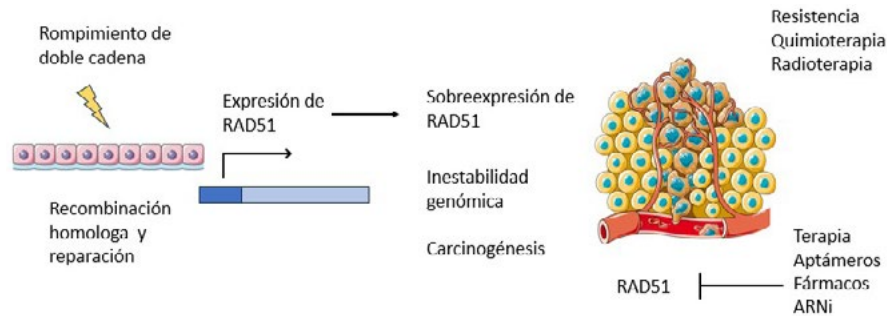
del Genoma del Cáncer (TCGA). Los datos del perfil genético de tejidos humanos normales se obtuvieron de Genotipo-Expresión Tisular (GTEx), los tumores analizados fueron en carcinoma urotelial de vejiga (BLCA), carcinoma invasivo de mama (BRCA), carcinoma de células escamosas cervicales, adenocarcinoma endocervical (CESC), colangiocarcinoma (CHOL), adenocarcinoma de colon (COAD), carcinoma esofágico (ESCA), glioblastoma multiforme (GBM), carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSC), carcinoma de células papilares renales de riñón (KIRP), carcinoma de células claras renales de riñón (KIRC), carcinoma hepatocelular de hígado (LIHC), adenocarcinoma de pulmón (LUAD), carcinoma de células escamosas de pulmón (LUSC), adenocarcinoma de próstata (PRAD), adenocarcinoma de estómago (STAD), carcinoma de tiroides (THCA) y carcinosarcoma uterino (UCEC) (Lu et al., 2022). Los datos mostrados anteriormente, así como de otros estudios revisados, indican que la sobreexpresión de RAD51 es un evento común en la mayoría de los cánceres, por lo que su detección representa una estrategia prometedora para su uso como biomarcador.

RAD51 como potencial blanco terapéutico

Además de ser un potencial biomarcador, en los últimos años se han desarrollado diversas estrategias, utilizando diferentes modelos de estudio en cáncer con la finalidad de inhibir la sobreexpresión de RAD51 para este objetivo se ha utilizado fármacos, ARN interferente (ARNi) y aptámeros con lo que se pretende aumentar la sensibilidad de diferentes tratamientos tanto de quimioterapia y radioterapia para obtener mejores resultados (Liao et al., 2022). En la figura 3 se muestra la expresión de RAD51 una vez que ha ocurrido daño al ADN, la sobreexpresión y su participación en la carcinogénesis, también se observa que la quimioterapia combinada con inhibidores de RAD51 tiene un gran potencial como agente terapéutico, estos tratamientos pueden inducir inestabilidad genómica y aumentar el número de células con daño en el ADN, lo que resulta en la inhibición del crecimiento de células tumorales.

Con respecto al ARNi, estos se han diseñado para suprimir la expresión de genes de manera selectiva, existen diferentes investigaciones tanto *in vitro* como *in vivo* en los cuales se ha silenciado diferentes genes oncogénicos. En un estudio se analizó el efecto del ARNi contra RAD51 utilizando como vector al virus Sendai (HVJ), también se realizó un tratamiento con cisplatino (CDDP) en líneas celulares de cáncer de páncreas, pulmón, próstata, mama y cáncer de cuello uterino, en todos los casos se observó un aumento en la sensibilidad al CDDP debido a que el ARNi suprimió eficazmente la expresión de RAD51, también se utilizó un modelo *in vivo* en ratones los cuales fueron inyectados intradérmicamente con células de cáncer de cuello uterino (HeLa), posteriormente se trataron con ARNi de RAD51 y CDDP, lo que provocó la regresión tumoral en ratones (Ito et al., 2005).

Figura 3. RAD51 como potencial blanco terapéutico.



Fuente: elaboración propia a partir de la revisión bibliográfica.

Nota. RAD51 es clave en la Recombinación Homóloga, el principal mecanismo de reparación de las roturas de doble cadena del ADN. La sobreexpresión está vinculada a la carcinogénesis y se asocia con resistencia a la quimioterapia y radioterapia, por lo que diversas estrategias se centran en la inhibición de RAD51 como blanco terapéutico.

En otro estudio se analizaron células troncales cancerosas (CSC), estas se les han descrito como responsables de la progresión tumoral, la metástasis, la resistencia a la terapia y recurrencia tumoral. En células CSC derivadas de células HeLa se inhibió la expresión

de RAD51 por medio de ARNi, el efecto observado fue la sensibilización al tratamiento con el agente quimioterápico (etopósido VP16), de igual forma las CSC también se trataron con resveratrol (antioxidante con múltiples actividades) y se detectó una disminución en la viabilidad celular y la inducción de apoptosis, estos hallazgos son relevantes debido a la importancia que tienen las CSC en cáncer, por lo que el resveratrol o el ARNi junto con los tratamientos convencionales representan una alternativa terapéutica para inhibir la función de las CSC (Ruíz et al., 2018). En el caso del cáncer de mama triple negativo (TNBC) el cual es considerado como el más agresivo y el de peor pronóstico debido a la falta de expresión de los receptores de estrógeno, progesterona y HER2. Experimentalmente se utilizó ARNi diseñado para el ARNm RAD51 en células de TNBC, este inhibió su expresión y sensibilizó el tratamiento con doxorubicina (DOX), además suprimió significativamente la proliferación y metástasis de células, inducción de apoptosis y la inhibición de la transición epitelial a mesenquimal (EMT), en ese mismo estudio se analizaron dos modelos murinos de TNBC de xenoinjerto ortotópico, la combinación del ARNi contra RAD51 con DOX disminuyó significativamente la carga tumoral primaria y la metástasis pulmonar además se observó la alteración de la expresión de proteínas relacionadas con la apoptosis y la EMT. En otro estudio se realizó un análisis inmunohistoquímico en tumores de pacientes con cáncer de mama TNBC el cual mostró que la expresión de RAD51 se correlaciona con la agresividad debido a que la expresión aumentó durante la progresión, metástasis ganglionares y cerebrales, en comparación con el tumor primario, la inhibición de RAD51 por acción del ARNi redujo la migración celular *in vitro*, y redujo el crecimiento tumoral en un modelo murino singénico con xenoinjertos humanos (Wiegmans et al., 2014; Jie et al., 2025; Wu et al., 2021). Por otro lado, se han desarrollado nuevos fármacos contra el cáncer con enfoques terapéuticos dirigidos contra RAD51, algunos ejemplos se describen a continuación el primero es el inhibidor químico de la recombinación homóloga: 3-chloro-1-(3,4-dichlorophenyl)-4-(4-morpholinyl)-1H-pyrrole-2,5-dione, mejor conocido como RI-1 el cual se une covalentemente a la proteína

de RAD51 evitando la formación de nucleofilamentos de este modo se inhibe la RH. Los resultados *in vitro* mostraron que el tratamiento con RI-1 inhibió la proliferación celular de líneas celulares de cáncer cervical (HeLa y SiHa), así mismo, en modelos de xenoinjerto en ratones administrados con las células antes mencionadas a través del peritoneo junto con el tratamiento con RI-1 suprimió la formación de tumores de cáncer cervical (Budke et al., 2012; Chen et al., 2017). Por otro lado el inhibidor B02 (E)-3-bencil-2-(2-(piridin-3-il) vinil) quinazolin-4(3H)-ona, es una pequeña molécula que selectivamente inhibe a la proteína RAD51 y a su vez la RH, en células humanas mostro la capacidad de sensibilizar al tratamiento de fármacos quimioterapéuticos tanto *in vitro* como *in vivo*, el isómero de B02 (B02-iso) también mostro inhibición de la RH con una eficacia significativamente mayor, en concentraciones no tóxicas y aumentó la potencia de la actividad antiproliferativa al sensibilizar a la polimerasas PARP, el cual juega un papel en la reparación del ADN (Huang et al., 2011; Shkundina et al., 2021). Otro estudio demostró que el 2-(bencilsulfonil)-1-(1H-indol-3-il)-1,2-dihidroisoquinolina (IBR2) es una molécula pequeña que inhibe la RH mediada por RAD51 debido a que interrumpe la polimerización de RAD51, promoviendo la degradación mediada por el proteasoma, reduciendo así la formación de focos de RAD51 en respuesta a la radiación ionizante, también inhibió el crecimiento de células primarias de Leucemia mieloide crónica (LMC) resistentes a Imatinib, un fármaco frecuentemente utilizado en leucemias, el tratamiento con IBR2 indujo apoptosis, tanto *in vitro* como *in vivo*, de igual forma se observó la disminución de la proliferación, migración e invasión celular y promovió la apoptosis y daño del ADN en líneas celulares de hepatoma (Zhu et al., 2013; Pan et al., 2023). Los aptámeros son oligonucleótidos cortos de ARN o ADN de cadena sencilla estos se pueden unir a diferentes blancos moleculares, en los últimos años estos han generado interés como herramientas en el tratamiento de diversas enfermedades. En un estudio se llevó a cabo el diseño *in silico* de aptámeros para RAD51, con longitudes entre 12 y 15 bases, el aptámero candidato fue probado *in vitro* y este mostro alta afinidad por RAD51, modulo selectivamente

el reclutamiento nuclear, compitió con BRCA2 por el mismo sitio de interacción lo cual se confirmó mediante interferometría de biocapa (BLI) y microscopía de imágenes de tiempo de vida de fluorescencia (FLIM), la interferencia con la conformación cuaternaria de RAD51 sugiere un mecanismo por el cual este aptámero interactúa con áreas específicas dentro de la proteína que son críticas para su oligomerización, adicionalmente se probó en células de cáncer de páncreas e impidió la localización nuclear de RAD51 y su vez la RH, aumentando así el daño al ADN. El aptámero potenció la citotoxicidad del Olaparib el cual es un inhibidor de PARP e interfiere con la vía de reparación del ADN induciendo así letalidad sintética (SL) para inducir la muerte celular. Otro análisis mostro el uso de aptámeros de ADN, dirigidos contra RAD51 de humano los cuales fueron obtenidos a partir de bibliotecas combinatorias mediante una estrategia de selección *in vitro* denominada Evolución sistemática de ligandos por enriquecimiento exponencial (SELEX), se seleccionaron 3 aptámeros de entre 60 y 95 nucleótidos específicos con la capacidad de impedir la polimerización de RAD51 en el ADN y a su vez la disociación del ADN del complejo ATP/RAD51/ADN afectando la actividad recombinasa, lo anterior fue demostrado por absorbancia en dicroísmo circular. También se observó que los aptámeros adoptaron estructuras terciarias mediante enlaces intermoleculares específicos para interactuar de forma específica y diferente con RAD51 (Martinez et al., 2010; Milordini et al., 2025).

Conclusión

La proteína RAD51 participa en diferentes procesos celulares, siendo el mantenimiento de la homeostasis celular su función más destacada a través de la recombinación homóloga, un mecanismo fundamental en la reparación de rupturas de doble cadena del ADN. De acuerdo con diferentes investigaciones en diferentes modelos de estudio RAD51 se sobreexpresa en la mayoría de canceres lo cual contribuye a la inestabilidad genómica, a la EMT, resistencia a la qui-

mioterapia y radioterapia. En la práctica clínica existen biomarcadores que han demostrado utilidad en el diagnóstico, pronóstico y monitoreo. Tomando en cuenta varios criterios, RAD51 se posiciona como un biomarcador predictivo y en algunos casos con mal pronóstico, además se le ha considerado como un blanco farmacológico en el tratamiento del cáncer. De hecho, diversas investigaciones tanto *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la inhibición de la expresión de RAD51 incrementa la sensibilidad a la quimioterapia y radioterapia, lo que consolida a las terapias dirigidas contra RAD51 como una alternativa terapéutica prometedora. Actualmente los ensayos clínicos presentan diferentes desafíos que se deben tomar en cuenta, estos incluyen la estabilidad de las moléculas o fármacos, vías de administración óptimas, monitoreo de la respuesta y posibles efectos secundarios los cuales pueden variar considerablemente según el tipo y la etapa específica del cáncer.

Referencias

- Afshar, N., Argunhan, B., Palihati, M., Taniguchi, G., Tsubouchi, H., & Iwasaki, H. (2021). A novel motif of Rad51 serves as an interaction hub for recombination auxiliary factors. *ELife*, 10. <https://doi.org/10.7554/eLife.64131>
- Antoniuk-Majchrzak, J., Enkhbaatar, T., Długajczyk, A., Kaminska, J., Skoneczny, M., Klionsky, D. J., & Skoneczna, A. (2023). Stability of Rad51 recombinase and persistence of Rad51 DNA repair foci depends on post-translational modifiers, ubiquitin and SUMO. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1870(7). <https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2023.119526>
- Bhattacharya, D., Sahoo, S., Nagraj, T., Dixit, S., Dwivedi, H. K., & Nagaraju, G. (2022). RAD51 paralogs: Expanding roles in replication stress responses and repair. *Current Opinion in Pharmacology*, 67. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102313>
- Bonilla, B., Hengel, S. R., Grundy, M. K., & Bernstein, K. A. (2020). RAD51 Gene Family Structure and Function. *Annual Review of Genetics*, 54(1), 25–46. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-021920-092410>
- Budke, B., Logan, H. L., Kalin, J. H., Zelivianskaia, A. S., Cameron McGuire, W., Miller, L. L., Stark, J. M., Kozikowski, A. P., Bishop, D. K., & Connell, P. P. (2012). RI-1: a chemical inhibitor of RAD51 that disrupts homologous recombination in human cells. *Nucleic Acids Research*, 40(15), 7347–7357. <https://doi.org/10.1093/nar/gks353>
- Califf, R. M. (2018). Biomarker definitions and their applications. *Experimental Biology and Medicine*, 243(3), 213–221. <https://doi.org/10.1177/1535370217750088>
- Camargo, M. C., Feliu, A., Stern, M. C., Villarreal-Garza, C., Ferreccio, C., & Espina, C. (2023). The Latin America and the Caribbean Code Against Cancer: an opportunity for empowerment and progress. *The Lancet Regional Health - Americas*, 28. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100644>
- Cannan, W. J., & Pederson, D. S. (2016). Mechanisms and Consequences of Double-Strand DNA Break Formation in Chromatin. *Journal of Cellular Physiology*, 231(1), 3–14. <https://doi.org/10.1002/jcp.25048>
- Chabot, T., Defontaine, A., Marquis, D., Renodon-Corniere, A., Courtois, E., Fleury, F., & Cheraud, Y. (2019). New Phosphorylation Sites of Rad51 by c-Met Modulates Presynaptic Filament Stability. *Cancers*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/cancers11030413>

- Chang, Y.-S., & Ojcius, D. M. (2025). Advancing cancer diagnosis and treatment: Integrating molecular biomarkers and emerging technologies. *Biomedical Journal*, 48(1). <https://doi.org/10.1016/j.bj.2025.100831>
- Chen, Q., Cai, D., Li, M., & Wu, X. (2017). The homologous recombination protein RAD51 is a promising therapeutic target for cervical carcinoma. *Oncology Reports*, 38(2), 767–774. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5724>
- Chunhua, L., Zhao, H., Zhao, H., Lu, Y., Wu, J., Gao, Z., Li, G., Zhang, Y., & Wang, K. (2018). Clinical Significance of Peripheral Blood PCA3 Gene Expression in Early Diagnosis of Prostate Cancer. *Translational Oncology*, 11(3), 628–632. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2018.02.019>
- Compton, S. A., Özgür, S., & Griffith, J. D. (2010). Ring-shaped Rad51 Paralog Protein Complexes Bind Holliday Junctions and Replication Forks as Visualized by Electron Microscopy. *Journal of Biological Chemistry*, 285(18), 13349–13356. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.074286>
- Compadre, A. J., van Biljon, L. N., Valentine, M. C., Llop-Guevara, A., Graham, E., Fashemi, B., Herencia-Roperro, A., Kotnik, E. N., Cooper, I., Harrington, S. P., Kuroki, L. M., McCourt, C. K., Hagemann, A. R., Thaker, P. H., Mutch, D. G., Powell, M. A., Sun, L., Mosammaparast, N., Serra, V., & Mullen, M. M. (2023). RAD51 Foci as a Biomarker Predictive of Platinum Chemotherapy Response in Ovarian Cancer. *Clinical Cancer Research*, 29(13), 2466–2479. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-3335>
- Cousineau, I., Abaji, C., & Belmaaza, A. (2005). BRCA1 Regulates RAD51 Function in Response to DNA Damage and Suppresses Spontaneous Sister Chromatid Replication Slippage: Implications for Sister Chromatid Cohesion, Genome Stability, and Carcinogenesis. *Cancer Research*, 65(24), 11384–11391. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2156>
- Das, S., Dey, M. K., Devireddy, R., & Gartia, M. R. (2023). Biomarkers in Cancer Detection, Diagnosis, and Prognosis. *Sensors*, 24(1). <https://doi.org/10.3390/s24010037>
- Dey Bhowmik, A., Podder, S., Mondal, P., Shaw, P., Bandyopadhyay, A., Das, A., Bhattacharjee, P., Chakraborty, A., Sudarshan, M., & Chattopadhyay, A. (2020). Chronic exposure to environmentally relevant concentration of fluoride alters Ogg1 and Rad51 expressions in mice: Involvement of epigenetic regulation. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 202. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110962>

- Elbakry, A., & Löbrich, M. (2021). Homologous Recombination Subpathways: A Tangle to Resolve. *Frontiers in Genetics*, 12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.723847>
- Ferlier, T., & Coulouarn, C. (2022). Regulation of Gene Expression in Cancer—An Overview. *Cells*, 11(24). <https://doi.org/10.3390/cells11244058>
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
- Her, J., & Bunting, S. F. (2018). How cells ensure correct repair of DNA double-strand breaks. *Journal of Biological Chemistry*, 293(27), 10502–10511. <https://doi.org/10.1074/jbc.TM118.000371>
- Hine, C. M., Li, H., Xie, L., Mao, Z., Seluanov, A., & Gorbunova, V. (2014). Regulation of Rad51 promoter. *Cell Cycle*, 13(13), 2038–2045. <https://doi.org/10.4161/cc.29016>
- Huang, F., Motlekar, N. A., Burgwin, C. M., Napper, A. D., Diamond, S. L., & Mazin, A. V. (2011). Identification of Specific Inhibitors of Human RAD51 Recombinase Using High-Throughput Screening. *ACS Chemical Biology*, 6(6), 628–635. <https://doi.org/10.1021/cb100428c>
- Ito, M., Yamamoto, S., Nimura, K., Hiraoka, K., Tamai, K., & Kaneda, Y. (2005). Rad51 siRNA delivered by HVJ envelope vector enhances the anti-cancer effect of cisplatin. *The Journal of Gene Medicine*, 7(8), 1044–1052. <https://doi.org/10.1002/jgm.753>
- Iweala, E. E. J., Amuji, D. N., & Nnaji, F. C. (2024). Protein biomarkers for diagnosis of breast cancer. *Scientific African*, 25. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2024.e02308>
- Jie, H., Ma, W., & Huang, C. (2025). Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Triple-Negative Breast Cancer: A Review. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 17, 265–274. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S516542>
- Keijzers, G. (2016). The Ku70 80 ring in Non-Homologous End-Joining easy to slip on hard to remove. *Frontiers in Bioscience*, 21(3), 440–456. <https://doi.org/10.2741/4406>
- Khan, F. A., & Ali, S. O. (2017). Physiological Roles of DNA Double-Strand Breaks. *Journal of Nucleic Acids*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/6439169>

- Kwon, Y., Rösner, H., Zhao, W., Selemenakis, P., He, Z., Kawale, A. S., Katz, J. N., Rogers, C. M., Neal, F. E., Badamchi Shabestari, A., Petrosius, V., Singh, A. K., Joel, M. Z., Lu, L., Holloway, S. P., Burma, S., Mukherjee, B., Hromas, R., Mazin, A., ... Sung, P. (2023). DNA binding and RAD51 engagement by the BRCA2 C-terminus orchestrate DNA repair and replication fork preservation. *Nature Communications*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36211-x>
- Liao, C., Talluri, S., Zhao, J., Mu, S., Kumar, S., Shi, J., Buon, L., Munshi, N. C., & Shammash, M. A. (2022). RAD51 Is Implicated in DNA Damage, Chemoresistance and Immune Dysregulation in Solid Tumors. *Cancers*, 14(22). <https://doi.org/10.3390/cancers14225697>
- Liu, G., Huang, K., Liu, S., Xie, Y., Huang, J., Liang, T., & Zhang, P. (2024). RAD51 plays critical roles in DNMT1-mediated maintenance methylation of genomic DNA by dually regulating the ubiquitin ligase UHRF1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 121(50). <https://doi.org/10.1073/pnas.2410119121>
- Lose, F., Lovelock, P., Chenevix-Trench, G., Mann, G. J., Pupo, G. M., & Spurdle, A. B. (2006). Variation in the RAD51 gene and familial breast cancer. *Breast Cancer Research*, 8(3). <https://doi.org/10.1186/bcr1415>
- Lu, H., Li, Z., Liu, L., Tao, Y., Zhou, Y., Mao, X., Zhu, A., Wu, H., & Zheng, X. (2022). A Pan-Cancer Analysis of the Oncogenic Roles of RAD51 in Human Tumors. *Advanced Gut & Microbiome Research*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/1591377>
- Martinez, S. F., Renodon-Cornière, A., Nomme, J., Eveillard, D., Fleury, F., Takahashi, M., & Weigel, P. (2010). Targeting human Rad51 by specific DNA aptamers induces inhibition of homologous recombination. *Biochimie*, 92(12), 1832–1838. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2010.08.006>
- Masuda-Ozawa, T., Hoang, T., Seo, Y.-S., Chen, L.-F., & Spies, M. (2013). Single-molecule sorting reveals how ubiquitylation affects substrate recognition and activities of FBH1 helicase. *Nucleic Acids Research*, 41(6), 3576–3587. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt056>
- Milordini, G., Zacco, E., Armaos, A., Di Palma, F., Masi, M., Gilodi, M., Rupert, J., Broglia, L., Varignani, G., Oneto, M., Scotto, M., Marotta, R., Girotto, S., Cavalli, A., & Tartaglia, G. G. (2025). Computationally-designed aptamers targeting RAD51-BRCA2 interaction inhibit RAD51 nuclear recruitment. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2025.01.20.633558>

- Myler, L. R., Gallardo, I. F., Soniat, M. M., Deshpande, R. A., Gonzalez, X. B., Kim, Y., Paull, T. T., & Finkelstein, I. J. (2017). Single-Molecule Imaging Reveals How Mre11-Rad50-Nbs1 Initiates DNA Break Repair. *Molecular Cell*, 67(5), 891-898. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.08.002>
- Orhan, E., Velazquez, C., Tabet, I., Sardet, C., & Theillet, C. (2021). Regulation of RAD51 at the Transcriptional and Functional Levels: What Prospects for Cancer Therapy? *Cancers*, 13(12). <https://doi.org/10.3390/cancers13122930>
- Pádua, J. D. B., Mariano, C. F. A., Fabro, A. T., Lizarte Neto, F. S., Zuliani, R. L., Sares, C. T. G., Santos, J. S. dos, Sankarankutty, A. K., Tirapelli, D. P. da C., Silveira, V. da S., Molfetta, G. A. de, Júnior, W. A. da S., & Brunaldi, M. O. (2024). mRNA Expression and Methylation of the RAD51, ATM, ATR, BRCA1, and BRCA2 Genes in Gastric Adenocarcinoma. *Biomarker Insights*, 19. <https://doi.org/10.1177/11772719231225206>
- Pan, M., Sha, Y., Qiu, J., Chen, Y., Liu, L., Luo, M., Huang, A., & Xia, J. (2023). RAD51 Inhibition Shows Antitumor Activity in Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9). <https://doi.org/10.3390/ijms24097905>
- Passaro, A., Al Bakir, M., Hamilton, E. G., Diehn, M., André, F., Roy-Chowdhuri, S., Mountzios, G., Wistuba, I. I., Swanton, C., & Peters, S. (2024). Cancer biomarkers: Emerging trends and clinical implications for personalized treatment. *Cell*, 187(7), 1617–1635. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.02.041>
- Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., & Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera—A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 25(13), 1605–1612. <https://doi.org/10.1002/jcc.20084>
- Qin, J., Huang, T., Wang, J., Xu, L., Dang, Q., Xu, X., Liu, H., Liu, Z., Shao, C., & Zhang, X. (2022). RAD51 is essential for spermatogenesis and male fertility in mice. *Cell Death Discovery*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41420-022-00921-w>
- Qing, Y., Yamazoe, M., Hirota, K., Dejsuphong, D., Sakai, W., Yamamoto, K. N., Bishop, D. K., Wu, X., & Takeda, S. (2011). The Epistatic Relationship between BRCA2 and the Other RAD51 Mediators in Homologous Recombination. *PLoS Genetics*, 7(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002148>

- Rajabi, F., Smith, R., Liu-Bordes, W.-Y., Schertzer, M., Huet, S., & Londoño-Vallejo, A. (2024). DNA damage-induced EMT controlled by the PARP-dependent chromatin remodeler ALC1 promotes DNA repair efficiency through RAD51 in tumor cells. *Molecular Biology of the Cell*, 35(12). <https://doi.org/10.1091/mbc.E24-08-0370>
- Rein, H. L., Bernstein, K. A., & Baldock, R. A. (2021). RAD51 paralog function in replicative DNA damage and tolerance. *Current Opinion in Genetics & Development*, 71, 86–91. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2021.06.010>
- Ruíz, G., Valencia-González, H. A., León-Galicia, I., García-Villa, E., García-Carrancá, A., & Gariglio, P. (2018). Inhibition of RAD51 by siRNA and Resveratrol Sensitizes Cancer Stem Cells Derived from HeLa Cell Cultures to Apoptosis. *Stem Cells International*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/2493869>
- Sanders, J. L., Iczkowski, K. A., & Shah, G. V. (2024). Predicting the Diagnosis of Prostate Cancer with a Novel Blood-Based Biomarker: Comparison of Its Performance with Prostate-Specific Antigen. *Cancers*, 16(15). <https://doi.org/10.3390/cancers16152619>
- Sarwar, R., Sheikh, A. K., Mahjabeen, I., Bashir, K., Saeed, S., & Kayani, M. A. (2017). Upregulation of RAD51 expression is associated with progression of thyroid carcinoma. *Experimental and Molecular Pathology*, 102(3), 446–454. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2017.05.001>
- Shkundina, I. S., Gall, A. A., Dick, A., Cocklin, S., & Mazin, A. V. (2021). New RAD51 Inhibitors to Target Homologous Recombination in Human Cells. *Genes*, 12(6). <https://doi.org/10.3390/genes12060920>
- Song, J., Cui, D., Wang, J., Qin, J., Wang, S., Wang, Z., Zhai, X., Ma, H., Ma, D., Liu, Y., Jin, B., & Liu, Z. (2021). Overexpression of HMGA1 confers radioresistance by transactivating RAD51 in cholangiocarcinoma. *Cell Death Discovery*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00721-8>
- Song, Q., Hu, Y., Yin, A., Wang, H., & Yin, Q. (2022). DNA Holliday Junction: History, Regulation and Bioactivity. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17). <https://doi.org/10.3390/ijms23179730>
- Sullivan, M. R., & Bernstein, K. A. (2018). RAD-ical New Insights into RAD51 Regulation. *Genes*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/genes9120629>
- Sun, Y., Puspanathan, P., Lim, T., & Lin, D. (2025). Advances and challenges in gastric cancer testing: the role of biomarkers. *Cancer Biology & Medicine*, 22, 1–19. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0386>
- Suwaki, N., Klare, K., & Tarsounas, M. (2011). *RAD51 paralogs: Roles in DNA damage signalling, recombinational repair and tumorigenesis*. Seminar.

RAD51 in DNA Repair: A Potential Biomarker and Therapeutic Target in Cancer **RAD51 no Reparo do DNA: Potencial Biomarcador e Alvo Terapêutico no Câncer**

Marco Antonio Popoca Cuaya

Universidad Autónoma de Campeche | Campeche | México

<https://orcid.org/0000-0001-9315-8349>

mapopoca@uacam.mx

Gene1.mark@gmail.com

Doctor en ciencias en la especialidad de Genética y Biología Molecular, ha investigado sobre el oncogén E6 del HPV16 en ratones transgénicos, actualmente trabaja en las líneas de investigación de biología molecular del cáncer y bioinformática.

Montserrat Pérez Ramírez

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo | Hidalgo | México

<https://orcid.org/0000-0001-9985-6586>

monserrat_perez@uaeh.edu.mx

monserratpr2006@yahoo.com.mx

Doctora en Ciencias Biológicas por la UNAM. Ha impartido las cátedras de Genética, Métodos de Investigación y Biología Molecular. Su principal línea de investigación se centra en tumores de sistema nervioso central.

Claudia Guadalupe López León

Universidad Autónoma de Campeche | Campeche | México

al065779@uacam.mx

Estudiante del programa educativo de Biología en la Facultad de Ciencias Químico-Biológicas de la Universidad Autónoma de Campeche.

Abstract

According to the Pan American Health Organization (PAHO), it is projected that by 2045, there will be approximately 6.7 million new cancer cases annually in Latin America and the Caribbean. This necessitates the implementation of prevention and treatment actions. The use of molecular biomarkers is a fundamental tool for cancer diagnosis and treatment. The RAD51 recombinase is the central protein involved in homologous DNA repair. RAD51 expression is regulated at the transcriptional level and through epigenetic changes, and its enzymatic functionality is regulated by post-translational modifications. Various studies have reported that RAD51 overexpression occurs in different cancer types and plays an important role in the epithelial-mesenchymal transition (EMT). In some cases, it is associated with a poor prognosis and increased tumor aggressiveness because DNA damage is repaired more efficiently through homologous recombination, conferring resistance to chemotherapy and radiotherapy on the tumor. In this work, we describe the function and importance of RAD51 as a biomarker in cancer, as well as the latest strategies and results obtained from various studies aimed at reducing its expression to thereby improve the therapeutic response in different cancer types.

Keywords: DNA; Mutation; Cancer; Gene; Therapy.

Resumo

De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), projeta-se que, até 2045, haverá aproximadamente 6,7 milhões de novos casos de câncer anualmente na América Latina e no Caribe. Portanto, é necessário implementar ações de prevenção e tratamento. O uso de biomarcadores moleculares é uma ferramenta fundamental para o diagnóstico e tratamento do câncer. A recombinase

RAD51 é a proteína central envolvida no reparo homólogo do DNA. A expressão de RAD51 é regulada em nível transcricional e por meio de mudanças epigenéticas, e sua funcionalidade enzimática é regulada por modificações pós-traducionais. Diversos estudos relataram que a superexpressão de RAD51 está presente em diferentes tipos de câncer e desempenha um papel importante na transição epitélio-mesênquima (TEM). Em alguns casos, está associada a um mau prognóstico e a uma maior agressividade tumoral, porque o dano induzido no DNA é reparado com maior eficiência por meio da recombinação homóloga, conferindo ao tumor resistência à quimioterapia e à radioterapia. Neste trabalho, descrevemos a função e a importância da RAD51 como um biomarcador no câncer, bem como as últimas estratégias e resultados obtidos de diversos estudos com a finalidade de diminuir sua expressão, melhorando assim a resposta terapêutica em diferentes tipos de câncer.

Palavras-chave: DNA; Mutação; Câncer; Gene; Terapia.