

16

ALTERACIONES DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

El término mutación fue introducido en 1902 por el botánico holandés Hugo de Vries refiriéndose a los cambios hereditarios bruscos que aparecían en la hierba del asno (*Oenothera*). Posteriormente se supo que tan solo 2 de los alrededor de 2000 cambios observados por de Vries eran auténticas mutaciones. En general se denomina **mutación** a cualquier cambio en la cantidad o estructura del material hereditario de un organismo, que tiene como resultado un cambio de las características hereditarias de dicho organismo. Bajo este concepto de mutación se agrupan tanto los cambios hereditarios que afectan a un solo gen, denominados mutaciones puntuales, como los que afectan al número o estructura de los cromosomas, llamados cambios cromosómicos. No debe confundirse el concepto de mutación con el de **modificación**, que se refiere a los cambios fenotípicos debidos al medio o al uso.

Las mutaciones pueden clasificarse atendiendo a criterios muy diversos: por su origen pueden ser espontáneas (si no interviene ningún factor físico o químico externo) o inducidas; por las células en que se localizan pueden ser gaméticas (si se produce en las células de la línea germinal) o somáticas; por su expresión pueden ser dominantes o recesivas; por su efecto pueden ser neutras, beneficiosas, patológicas (causan enfermedades), teratológicas (causan malformaciones) o letales; ...

Criterio	Tipos de mutaciones
Células afectadas	Somáticas (no se transmiten a la descendencia)
	Germinales (se transmiten a la descendencia)
Causa	Naturales o espontáneas
	Inducidas por agentes mutagénicos
Efectos	Neutras
	Beneficiosas
	Perjudiciales:
	Letales (producen la muerte, como mínimo, del 90% de los individuos que las poseen) Subletales (mueren menos del 10% de los individuos que las padecen) Patológicas (producen enfermedades) Teratológicas (provocan malformaciones)
Tipo de expresión genética	Dominantes (respecto al alelo normal no mutado)
	Recesivas (respecto al alelo normal no mutado)
Alteración provocada	Génicas (afectan a la secuencia nucleotídica de un gen)
	Cromosómicas (se altera la estructura de los cromosomas)
	Genómicas (cambia el número de cromosomas)

La clasificación que sigue se basa en la naturaleza de la alteración que provoca, según lo cual podemos distinguir mutaciones cromosómicas, numéricas o estructurales, y mutaciones génicas.

CAMBIOS CROMOSÓMICOS NUMÉRICOS: MUTACIONES GENÓMICAS

Cada especie biológica se caracteriza por su cariotipo, en el que el número y la morfología de los cromosomas es constante. En la mayoría de los organismos superiores, las células somáticas son diploides y los gametos (formados por meiosis) son haploides. La mitosis y la meiosis (con la consiguiente fecundación) son los mecanismos biológicos que aseguran la constancia en el número de cromosomas de las células, sin embargo, si se producen anomalías en cualquiera de estos dos procesos se pueden formar células que presentan un número anormal de cromosomas.

La **euploidía** es una alteración del número de cromosomas que afecta a juegos completos. Los organismos que presentan más de dos juegos completos de cromosomas se denominan poliploides. La poliploidía puede deberse a la unión de genomas de una misma especie, en cuyo caso se conoce como **autopoliploidía**, o a la unión de genomas de especies diferentes, conocido como **alopoliploidía**.

Existen varios mecanismos de formación de autopoliploides pero los más frecuentes son la fecundación de un óvulo por más de un espermatozoide y la formación de gametos diploides por un error durante la meiosis. En los animales la autopoliploidía es rara, y suele conllevar la muerte del individuo. En los vegetales sin embargo es relativamente frecuente y los individuos poliploides son de mayor tamaño y más vigorosos que los normales diploides.

La **aneuploidía** es una anomalía numérica que afecta a uno o varios cromosomas, pero no a todo el genoma. La aneuploidía se origina por la no disyunción de una o varias parejas de cromosomas homólogos durante la meiosis.

Algunos de los gametos resultantes tendrán cromosomas de más y otros, en cambio, los tendrán de menos. Al ser fecundados estos gametos por otros normales originarán cigotos con cromosomas de más o bien con cromosomas de menos. Los organismos aneuploides presentan, generalmente, anomalías fenotípicas características y son poco viables. Los casos más frecuentes de aneuploidia son aquellos en los que aparece un cromosoma sin homólogo (**monosomía**) y los que presentan un cromosoma extra en una pareja cromosómica (**trisomía**) (también se conocen casos de individuos tetrasómicos, doble trisómicos y nulisómicos). Algunos ejemplos de aneuploidías en el hombre:

ANEUPLOIDÍAS HUMANAS MÁS FRECUENTES				
Alteración		Síndrome	Frecuencia	Cuadro clínico
Autosomopatías	Trisomía 21	Down	1,5 / 1000 nacidos	Retraso mental. Braquicefalia. Rasgos faciales mongoloides. Alteraciones diversas (oculares, cardíacas, etc.).
	Trisomía 18	Edwards	1 / 6.766	Deficiencia mental profunda. Malformaciones renales y cardíacas.
	Trisomía 13	Patau	1 / 4.600	Deficiencia mental profunda. Malformaciones cardíacas, genitales, cerebrales y dactilares.
Gonosomopatías	XX (mujeres)X	Triple X	1 / 1.000	Retraso mental moderado. Alteraciones neuropsíquicas.
	X0 (mujeres)	Turner	0,3 / 1.000	Genitales infantiles. Esterilidad. Estatura baja.
	XXY (varones)	Klinefelter	1,4 / 1.000	Genitales pequeños. Falta de espermatogénesis. Retraso mental moderado.
	XYY (varones)	Duplo Y	1 / 2.000	Trastornos de conducta (agresividad). Estatura elevada.

CAMBIOS CROMOSÓMICOS ESTRUCTURALES: MUTACIONES CROMOSÓMICAS

Estas alteraciones se deben a la pérdida, ganancia o reordenación de determinadas regiones de un cromosoma. El origen de estos cambios está en errores que pueden producirse durante la mitosis o la meiosis que consisten en la ruptura de una cromátida que puede ir seguida de la pérdida del fragmento roto o bien de la fusión equivocada de este fragmento. Existen cuatro tipos de cambios estructurales:

- Las **Inversiones** son cambios del orden lineal de los genes en un cromosoma.
- Las **translocaciones** son intercambios o transferencias de fragmentos cromosómicos entre cromosomas no homólogos.
- Las deficiencias o **deleciones** son pérdidas de fragmentos de cromosomas.
- Las **duplicaciones** consisten en la repetición de un fragmento en un cromosoma.

Si bien la mayoría de estas alteraciones suelen provocar defectos que disminuyen la viabilidad de los individuos que las portan se admite que algunas duplicaciones pueden ser útiles en la evolución, ya que algunos genes repetidos pueden mutar hacia formas nuevas sin que ello suponga una pérdida de adaptabilidad.

MUTACIONES GÉNICAS O PUNTUALES

Las mutaciones génicas son las mutaciones en sentido estricto y las responsables de la aparición de nuevos alelos de un gen. Estas alteraciones son debidas generalmente a errores no corregidos en el proceso de autoduplicación del ADN o a la acción de determinados agentes físicos o químicos que alteran el ADN. La unidad mínima de mutación, denominada **mutón**, corresponde a un par de nucleótidos de la cadena de ADN.

Se ha comprobado en repetidas ocasiones que estos errores en la duplicación del ADN se producen de una manera espontánea con cierta frecuencia. Aunque la célula tenga mecanismos de reparación de los errores que se produzcan en la autoduplicación siempre puede quedar un error que se pase por alto. Experimentalmente se ha podido determinar que uno de cada cien mil a un millón de gametos presenta una mutación en un gen determinado (mutación espontánea).

Las células cuentan con diversos mecanismos para reparar las alteraciones ocasionadas en su ADN por la mutación que implican, normalmente, la intervención de diversos grupos de enzimas, como, por ejemplo, los enzimas encargados de corregir los errores que tienen lugar en el proceso replicativo del ADN, ya sea durante la incorpora-

ción de los nucleótidos o tras la finalización de la síntesis de una nueva hebra. Otro mecanismo de reparación es el constituido por los **enzimas fotorreactivos**, que rompen los enlaces creados entre dos timinas consecutivas (dímeros de timina) originados por algunos agentes mutagénicos.

Se distinguen varios tipos de mutaciones génicas:

- **Mutaciones por sustitución de una base por otra distinta.** Se dividen en dos tipos: las denominadas **transiciones**, cuando una base púrica es reemplazada por otra base púrica o una base pirimidínica es sustituida por otra base pirimidínica, y las **transversiones**, si se produce el cambio de una base púrica por una base pirimidínica, o viceversa. Estas sustituciones son posibles porque algunos de los átomos de hidrógeno de cada una de las cuatro bases pueden cambiar sus posiciones, para originar formas tautoméricas (isómeros que se originan por la emigración intramolecular de un átomo pequeño) distintas a las usuales, en una proporción muy baja (10^{-4}). Estos tautómeros permiten apareamientos atípicos de bases en la doble hélice y provocan, en la replicación, la formación de secuencias nucleotídicas erróneas. Los cambios de bases nitrogenadas pueden ser producidos, así mismo, por agentes mutagénicos que originan su desaminación, la rotura del enlace entre una base púrica con la desoxirribosa (despurización) o la formación de dímeros de timina.
- **Mutaciones por pérdida e inserción de bases.** Estas mutaciones son más graves que las anteriores, ya que, a partir del punto de delección o de adición, todos los tripletes de bases estarán cambiados y, por tanto, el mensaje codificado será totalmente distinto. Se producen por un emparejamiento anómalo durante la replicación entre la hebra molde y la que se está sintetizando, o cuando ciertos compuestos, como los colorantes de acridina, se intercalan en las cadenas polinucleotídicas.
- **Mutaciones por cambios de lugar de algunos segmentos del ADN (transposiciones).** El desplazamiento de secuencias de la cadena nucleotídica provoca la aparición de nuevos tripletes, lo que modificará el mensaje genético.

AGENTES MUTAGÉNICOS

Las mutaciones que se producen por la acción de un factor ambiental, físico o químico, se conocen como **mutaciones inducidas**. Estos factores que provocan la aparición de mutaciones se denominan **mutágenos**.

Entre los **mutágenos físicos** están las radiaciones, tanto ionizantes (rayos X o rayos gamma) como las no ionizantes (ultravioletas). Las radiaciones ultravioleta tienen un efecto más suave que las ionizantes, por tener un menor poder de penetración. En general las radiaciones provocan roturas y alteraciones en la molécula de ADN.

Los **mutágenos químicos** pueden ser algunas moléculas de estructura parecida a la de las bases nitrogenadas que forman el ADN u otros productos que reaccionan con los componentes de los nucleótidos alterando su estructura. Tanto en un caso como en otro se producen fallos en la complementariedad que originan incorporaciones erróneas cuando el ADN se duplica.

Por último, entre los **mutágenos biológicos** podemos mencionar a ciertos virus, que pueden producir cambios en la expresión de algunos genes (como los retrovirus, los adenovirus o el virus de la hepatitis B humana, entre otros) y los transposones, que son segmentos móviles de ADN que pueden cambiar de posición, trasladándose a otro lugar distinto dentro del mismo cromosoma o incluso a otro cromosoma.

GENES LETALES

Algunas mutaciones pueden ser beneficiosas y, por lo tanto, favorecer la selección natural de los individuos que las portan. Otras no determinan cambios beneficiosos ni perjudiciales en los individuos que las llevan, es decir, son mutaciones neutras. Pero muchas mutaciones afectan negativamente a la viabilidad de un organismo.

Se designa como **valor biológico** de una mutación al incremento, positivo o negativo, que experimenta la viabilidad de los mutantes respecto a la de la raza originaria. El valor biológico más bajo (viabilidad nula) corresponde a las mutaciones que han originado **genes letales**.

Los factores o genes letales son aquellos cuya manifestación provoca la muerte del individuo antes de que éste alcance la madurez reproductiva. Cuando no producen la muerte, pero tiene efectos negativos en el individuo, disminuyendo su capacidad para sobrevivir o reproducirse, se denominan deletéreos.

Los genes letales dominantes desaparecen con la muerte del individuo en el que han aparecido. Sin embargo, los letales recesivos se mantienen en pequeñas proporciones en las poblaciones, manifestándose solamente en los homocigotos.

En algunas ocasiones los cigotos que llevan un gen letal en homocigosis no llegan a desarrollarse, por lo que su presencia sólo se detecta por la alteración de las frecuencias fenotípicas en la descendencia. Tal es el caso de la

herencia del color del pelaje en los ratones. Como ejemplos de factores letales en la especie humana podemos citar la ictiosis congénita y la hemofilia.

MUTACIONES Y EVOLUCIÓN

Los cambios producidos en el material genético constituyen el motor de la evolución de las especies. La actuación de los mecanismos evolutivos de selección natural requiere la existencia previa de variabilidad entre los individuos que integran una población, considerada actualmente la unidad evolutiva por excelencia en lugar del individuo aislado, ya que son las proporciones en que se encuentran los diversos individuos de una población las que cambian a lo largo del tiempo. Los principales agentes de la variabilidad de las poblaciones son la recombinación genética y las mutaciones.

La **recombinación genética** consiste en una reordenación de los genes ya existentes en la población, que puede traducirse en la aparición de nuevos genotipos pero no de nuevo material hereditario. Las **mutaciones**, por el contrario, permiten la aparición de genes que antes no existían, por lo cual las posibilidades biológicas se amplían enormemente. No hay que olvidar, sin embargo, que la mayoría de las mutaciones son negativas.

Las mutaciones beneficiosas suelen pasar inadvertidas en un primer momento, por lo que las ventajas evolutivas se manifiestan lentamente. No obstante, si el gen mutado proporciona algún beneficio a los individuos que lo lleven, irá sustituyendo paulatinamente al gen original en la población, ya que la proporción de los individuos portadores irá aumentando. Se produce así una evolución molecular que se reflejará en las características biológicas de los individuos.

Evolutivamente, las mutaciones más importantes son las que actúan de forma repetida sobre un determinado gen (mutaciones génicas recurrentes) y favorecen cambios rápidos (a escala evolutiva).

La importancia de las mutaciones se pone de manifiesto en particular durante la adaptación de una población a un entorno nuevo, ya sea como consecuencia de importantes cambios medioambientales en el lugar donde vive o porque se coloniza una nueva área geográfica. En estos casos, la presión selectiva aumenta extraordinariamente y favorece la supervivencia de aquellos individuos que portan las mutaciones adaptativas más favorables.

Las **mutaciones cromosómicas** poseen también un gran interés en los procesos evolutivos. Por ejemplo, parece demostrado que la duplicación y posterior mutación de fragmentos cromosómicos han hecho posible la aparición de las diversas cadenas de hemoglobinas (α , β , δ , y γ), y de la mioglobina humana y de los primates, a partir de una única globina ancestral.

Las **mutaciones genómicas** contribuyen, así mismo, a la evolución, fundamentalmente de las especies vegetales, que las toleran mejor que los animales. Con frecuencia los vegetales poliploides tienen órganos más desarrollados que los diploides, razón por la que muchas de las especies utilizadas por el ser humano son de ese tipo.

Como un proceso intermedio entre las mutaciones cromosómicas y las genómicas se puede incluir la unión de cromosomas, que también posee una enorme importancia evolutiva. Así, el cromosoma 2 del ser humano parece que procede de la fusión de dos cromosomas telocéntricos (que aún se encuentran en los primates superiores actuales) de una especie ancestral.

Las mutaciones también han desempeñado un importante papel en el desarrollo de la genética, ya que las mutaciones inducidas en algunos organismos (como en *Drosophila*) han sido un inmejorable material de trabajo para muchos genetistas durante este siglo.

MUTACIONES Y CÁNCER

El cáncer es causado por mi proceso de división celular sin control que provoca una multiplicación rápida y desorganizada de las células que conduce a la destrucción del tejido afectado e, incluso, a la invasión de otros órganos (metástasis).

Aunque en el desencadenamiento de un proceso cancerígeno intervienen diversos factores, hoy día queda fuera de toda duda la relación que existe entre determinados cambios en el material genético y la aparición de células cancerosas, ya que con frecuencia se observa en ellas la presencia de alteraciones cromosómicas, como deleciones, translocaciones y roturas o uniones cromosómicas. Por otra parte, ciertos agentes mutagénicos también son cancerígenos, como, por ejemplo, las radiaciones ionizantes y no ionizantes, ciertos virus y determinados productos químicos (como las anilinas que aparecen en colorantes comerciales, las nitrosaminas que se encuentran en el humo del tabaco, los benzopirenos que también aparecen en el humo del tabaco o en los alimentos quemados, el asbesto de ciertos materiales aislantes, ...).

No se conoce totalmente el proceso por el que una célula normal se transforma en cancerosa, pero se han logrado progresos importantes en su investigación. Básicamente se producen defectos en determinados genes que parti-

cipan en la regulación de la división celular, por lo que ésta se descontrola y se vuelve caótica. En este proceso intervienen dos tipos de genes:

- **Oncogenes** (del griego *onkos*, «tumor», y *genos*, «origen»). Provocan un aumento de las señales que estimulan la división celular, sin que estén presentes los estímulos normales para ello. De esta forma, se promueve la proliferación continua de las células. Hasta la fecha se han descubierto más de cincuenta oncogenes en varias especies, entre ellas la humana.
Actualmente se cree que los oncogenes proceden de otros genes, denominados protooncogenes, que codifican proteínas implicadas en determinadas etapas de la división celular (factores de transcripción, factores extracelulares estimulantes o receptores de membrana para estos últimos). La alteración de los protooncogenes por agentes mutagénicos originaría los oncogenes activos.
- **Genes supresores de tumores** La mutación de estos genes, que codifican proteínas inhibidoras de la división celular, estimula un aumento del ritmo reproductor de las células.

Así, los agentes mutagénicos podrían actuar en ambos sentidos y es probable que para que se desarrolle un tumor sean necesarias varias mutaciones en diversos genes.

Existen indicios, así mismo, de que en el proceso de transformación cancerosa de una célula intervienen otros agentes que la potenciarían favoreciendo la expresión de los oncogenes.

Por otra parte, la mutación de los genes implicados en la corrección de errores del ADN evitaría la reparación de éstos tras la acción del agente mutagénico, en las primeras fases del proceso, y contribuiría notablemente al desarrollo definitivo del tumor.