



Anexo Mendel a la carta (Nº8)

Mutaciones

Se denomina mutación a cualquier cambio en la secuencia del ADN. La mayoría de las mutaciones no son observables citogenéticamente. Es decir, que no se observan en el cariotipo cuando se realiza una preparación al microscopio. Son cambios en las secuencias del ADN de escasa extensión sin repercusión a la observación cuando dicho ADN es empacado en los cromosomas. Otras, sin embargo, afectan a extensiones de secuencias de ADN muy extensas, incluso a cromosomas completos o dotaciones genómicas completas, que pueden ponerse de manifiesto al realizar un cariotipo ya que cambia la morfología o el patrón de bandas de los cromosomas.

Las repercusiones fisiológicas sobre los individuos que las portan no tienen relación directa con la extensión del cambio mutacional. Una mutación en un solo nucleótido de la secuencia del ADN de un gen puede tener mayor trascendencia que una duplicación de todo el genoma por indicar solo un ejemplo. Podríamos decir que la “calidad” de la mutación es más trascendente que su “cantidad”.

Las causas que provocan mutaciones son múltiples y variadas. Para simplificar su clasificación podemos indicar que en algunos casos son **endógenas** (los propios mecanismos fisiológicos celulares pueden cometer errores); **exógenas** (agentes físico-químicos que, de alguna forma, se arreglan para cambiar directamente la secuencia génica) o **mixtas** (agentes externos que inducen alteraciones sobre la fisiología celular encargada de la preservación del mensaje genético).

Podemos indicar a este respecto que, de forma natural y estadísticamente, en la replicación del ADN celular, se produce una mutación de un nucleótido por cada mil millones de nucleótidos que replica correctamente (a pesar de que la célula tiene agentes “revisores” y “correctores” de errores en el ADN; que por otro lado, ese dato anterior, nos indica la extraordinaria eficiencia de los mecanismos biológicos). Esto supone de que cada vez que una célula humana se divide, sus células hijas van a diferenciarse de la madre en $2 \times 3,2 = 6,4$ nucleótidos de los 3.200.000.000 que posee cada genoma. Si hacemos cálculos y acumulamos el nº de veces que las células de una persona han sido objeto de división desde el cigoto (célula original) hasta su estado actual (se calcula que una persona está compuesta de 40 billones de células, en la que han tenido lugar prácticamente el mismo número total de divisiones celulares) poseeremos 240 billones de mutaciones -eso sí, repartidas y según las líneas celulares- en el conjunto de nuestras células, tejidos, órganos, aparatos y sistemas corporales. Todos somos mutantes ambulantes y, a pesar de todo, sólo ocasionalmente esas alteraciones

provocan consecuencias trágicas. Por otro lado este hecho demuestra la extraordinaria adaptabilidad de la estructura genómica a los cambios: como los grandes boxeadores que encajan muy bien los golpes.

Por lo que llevamos indicado hasta el momento, una forma de clasificar las mutaciones sería la siguiente:

MUTACIONES NO OBSERVABLES CITOGENÉTICAMENTE (no se ven al microscopio óptico)

Mutaciones **puntuales**: sólo se produce un cambio en un solo nucleótido

- *Sustituciones*: uno o varios nucleótidos son sustituidos por otros respecto a la secuencia original.

Mutaciones **de muy pequeña extensión**

- *Deleciones*: uno o varios nucleótidos desaparecen de la secuencia original.
- *Duplicaciones*: uno o varios nucleótidos se añaden a la secuencia a continuación.
- *Inserciones*: aparecen uno o varios nucleótidos nuevos en la secuencia original.
- *Inversiones*: varios nucleótidos seguidos se colocan a continuación o en otro lugar del ADN pero con su secuencia invertida.
- *Translocaciones*: uno o varios nucleótidos se van de un sitio a otro del ADN.

MUTACIONES CROMOSÓMICAS (observable el cariotipo al microscopio óptico)

Mutaciones cromosómicas numéricas

- *Aneuploidías*: falta o sobra un cromosoma del conjunto $2n$: $2n-2$, $2n-1$, $2n+1$, $2n+2$, $2n+3$...

Según el tipo de cromosomas afectados:

- *Aneuploidía de los cromosomas sexuales*: la aneuploidía de los cromosomas sexuales humanos se tolera mejor que la de los cromosomas autosómicos.
- *Aneuploidía autosómica*: entre los seres humanos los sujetos aneuploides autosómicos nacidos vivos son menos frecuentes que los aneuploides de los cromosomas sexuales, tal vez porque no existe un mecanismo de compensación de la dosis en los cromosomas autosómicos. La mayoría de los aneuploides autosómicos aborta en forma espontánea, con excepción de los aneuploides de algunos autosomas pequeños, como el cromosoma 21. Dado el tamaño de estos cromosomas y que portan menos genes la presencia de copias adicionales es menos perjudicial.

Según el número de cromosomas ganados o perdidos:

- *Nulisomía*: aquella en la que falta un par de cromosomas homólogos ($2n-2$ cromosomas), donde no se refiere al número haploide de cromosomas. Un individuo humano nulisómico poseería 44 cromosomas.
 - *Monosomía*: es la pérdida de un solo cromosoma, ($2n-1$ cromosomas). Una persona monosómica tiene 45 cromosomas. Un ejemplo de ello es el síndrome de Turner cuya dotación cromosómica sería $45, X0$, siendo el fenotipo de una mujer.
 - *Disomía*: $2n$ cromosomas. Lo normal y habitual. No es mutación.
 - *Trisomía*: es la ganancia de un solo cromosoma, ($2n+1$ cromosomas). Una persona trisómica posee 47 cromosomas, existen tres copias homólogas de un cromosoma. Las trisomías más frecuentes en los seres humanos son:
 - Síndrome de Klinefelter ($47, XXY$), que da lugar a hombres altos, con físico ligeramente feminizado, cociente intelectual algo reducido, disposición femenina del vello del pubis, atrofia testicular y desarrollo mamario. Tienen una mezcla de ambos sexos (individuos ginandromorfos).
 - Síndrome del XYY (síndrome del superhombre) ($47, XYY$).
 - Síndrome del triple X ($47, XXX$), que presenta tres cromosomas X.
 - Síndrome de Down ($47, XX$ o $XY, +21$), que es la aneuploidía más viable, con un 0,15% de individuos en la población. Es una trisomía del cromosoma 21 (aunque puede producirse por translocación), que incluye retraso mental (CI de 20-50), cara ancha y achatada, estatura pequeña, ojos con pliegue epicántico y lengua grande y arrugada.
 - Trisomía 8 ($47, XX$ o $XY, +8$). La trisomía 8 es una anomalía cromosómica que en la mayoría de los casos descritos corresponde a un mosaico. Sus características clínicas varían desde dismorfias discretas hasta malformaciones severas que, por lo general, incluyen retraso mental -leve a grave-, dismorfias faciales típicas, alteraciones esqueléticas, pliegues palmares y plantares profundos, anomalías renales y otras.
 - Trisomía 9 ($47, XX$ o $XY, +9$)
 - Síndrome de Patau ($47, XX$ o $XY, +13$)
 - Trisomía 16 ($47, XY, +16$), que es la trisomía más frecuente, ya que se da en el 1% de las concepciones, pero totalmente inviable, dando lugar a un aborto alrededor del tercer mes.
 - Síndrome de Edwards ($47, XX$ o $XY, +18$).
 - *Tetrasomía*, es la ganancia de dos cromosomas homólogos, representada como ($2n+2$ cromosomas). Una persona tetrasómica posee 48 cromosomas.
 - *Pentasomía*, ($2n+3$ cromosomas) 49 cromosomas
- Euploidias (afectan al genoma completo)
 - *Monoploidías* o *Haploidias* (solo n cromosomas). Células sexuales. Organismos haploides. No son mutaciones en estos casos.
 - *Poliploidía* ($3n, 4n, 5n...$). Frecuente en plantas pero en ellas no tiene por qué causar anomalías. Si los cromosomas pertenece a la mismas especie son autoploidios, y si son de otra especie, aloploidios

Mutaciones cromosómicas estructurales

Son las mismas que se han citado en el apartado *Mutaciones de muy pequeña extensión*, dentro de *Mutaciones no observables citogenéticamente*, pero con la diferencia de que abarcan una gran extensión en el cromosoma, apreciable a microscopio óptico.

- *Deleciones*: {falta un trozo del cromosoma}. El síndrome de deleción más frecuente es el del *Cri du chat* (maullido de gato), provocado por la pérdida del brazo corto del cromosoma 5 (*5p-*). Se acompaña de microcefalia, hipotonía muscular y retraso mental, y el lactante afectado emite un lloro característico (de ahí su nombre), debido a una alteración de la parte posterior de las cuerdas vocales verdaderas. En el síndrome de Wolf-Hirschorn (*4p-*), se produce la deleción del brazo corto del cromosoma 4. También encontramos microdeleciones como el Síndrome DiGeorge (*del22q11.2*) o el Síndrome de Prader-Willi (*del15q11*).
- *Duplicaciones*: un trozo cromosómico aparece dos veces. En ocasiones, a continuación uno del otro en el cromosoma original; en otras un trozo en su sitio y el duplicado en otro lugar diferente o de otro cromosoma. O puede que los dos se encuentren en otro lugar diferente al original. Un ejemplo de un síndrome genético provocado por duplicación es el síndrome de Pallister Killian en el cual parte del cromosoma 12 está duplicado. Los bebés que sufren este síndrome padecen muchos problemas, entre los que se incluyen retardo mental severo, falta de tonicidad muscular, facciones toscas y frente prominente. Entre otras características se pueden mencionar el labio superior muy delgado, el labio inferior más grueso y la nariz corta. Entre otros problemas de salud que ocasiona este síndrome se incluyen convulsiones, mala alimentación, rigidez en las articulaciones, cataratas (en los adultos), pérdida auditiva y defectos cardíacos. El promedio de vida de las persona que padecen síndrome de Pallister Killian es reducido, aunque pueden vivir más de 40 años.
- *Inserciones*: un segmento cromosómico cambia a otro lugar de otro cromosoma.
- *Inversiones*: Un trozo del cromosoma está en su sitio pero colocado al revés.
- *Translocaciones*: un trozo del cromosoma se ha intercambiado con otro, cambiando sus posiciones. Un ejemplo es La leucemia mieloide crónica está asociada a una translocación 9-;22, en la que un fragmento del cromosoma 9 se ha translocado al cromosoma 22, llamándose a este cromosoma 22 con información extra cromosoma Filadelfia. Una translocación 8-;14 es responsable del Linfoma de Burkitt. Un tipo particular de translocación es la translocación robertsoniana, una situación especial en la cual la rotura de los cromosomas se produce cerca del centrómero de dos cromosomas, produciéndose un cromosoma muy grande y otro muy pequeño, que con frecuencia se pierde. Los individuos afectados parecen poseer 45 cromosomas en su cariotipo. Mediante una translocación robertsoniana también se puede dar un Síndrome de Down, donde la translocación se produce entre el cromosoma 21 y el 14. Las células del individuo tendrán el brazo largo del cromosoma 21 tres veces, una de ellas, unida al brazo largo del cromosoma 14.
- *Anillos*: El anillo cromosómico implica que los extremos de un cromosoma se han unido adquiriendo éste una forma anular. Habitualmente ocurre cuando los extremos de un mismo cromosoma se deleccionan, de modo que los extremos resultantes se

unen. El efecto en la persona depende de la cantidad de material, y por lo tanto de información, que ha sido delecionada antes de que el cromosoma formara el anillo

- *Isocromosoma*: es un cromosoma que ha perdido un brazo y el otro se ha duplicado, de modo que existe una monosomía parcial debido al brazo perdido, y a una trisomía parcial, debido al brazo duplicado.

