

# Mutación

Es una alteración o cambio en la Información genética de un ser vivo

Se suele denominar **mutación al cambio que se produce a nivel de un gen (mutación génica)**. Un cambio producido en la secuencia de nucleótidos del ADN, lo es de la información genética y se puede detectar en una modificación del fenotipo.

Consideraremos también mutaciones a aquellas modificaciones que alteran los cromosomas bien sea a su número o bien a su estructura.

En los seres multicelulares, las mutaciones sólo pueden ser heredadas cuando afectan a células reproductoras

Tres niveles

1°.- Molecular

2°.- Génico

3°.- Cromosómico

|                                                                                                         |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 1º Molecular<br>o puntual<br>Afectan a un gen o locus                                                   | ● CAMBIO DE BASE                                    | ➤TRANSICIÓN                                                                                                                                                                                                                                                     | Cambio de una base púrica por otra púrica                 |
|                                                                                                         |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                 | Cambio de una base pirimidínica por otra pirimidínica     |
|                                                                                                         |                                                     | ➤TRANSVERSIÓN                                                                                                                                                                                                                                                   | Cambio de una base púrica por una pirimidínica o al revés |
|                                                                                                         |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                           |
| 2º Anomalías cromosómicas estructurales<br>afectan a una parte de los cromosomas (varios locus o genes) | ● ADICCIÓN O INSERCIÓN DE UNA BASE                  |                                                                                                                                                                                                                                                                 | CAMBIO EN LA PAUTA DE LECTURA                             |
|                                                                                                         | ● DELECCIÓN O ELIMINACIÓN DE UNA BASE               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                           |
|                                                                                                         | ●ADICCIÓN DE UNA BASE Y DELECCIÓN DE OTRA           |                                                                                                                                                                                                                                                                 | CAMBIO COMPENSATORIO                                      |
|                                                                                                         |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                           |
|                                                                                                         | ●MUTACIONES EN SITIOS DE CORTE Y EMPALME (SPLICING) |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                           |
|                                                                                                         | ● ELEMENTOS GENÉTICOS TRANSPONIBLES (TRANSPOSONES)  |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                           |
|                                                                                                         | ●DEFICIENCIA O DELECCIÓN                            | Pérdida de un fragmento más o menos grande de un cromosoma                                                                                                                                                                                                      |                                                           |
|                                                                                                         | ●DUPLICACIÓN                                        | Repetición de un fragmento de un cromosoma.<br>•La réplica puede hallarse en el mismo cromosoma<br>•La replica puede unirse a un cromosoma no homólogo<br>•En ocasiones se independiza con su propio centrómero                                                 |                                                           |
|                                                                                                         | ●INVERSIÓN                                          | Cambio de sentido de un fragmento en un cromosoma                                                                                                                                                                                                               |                                                           |
|                                                                                                         | ●TRANSLOCACIÓN                                      | •Cambio de posición de un segmento de un cromosoma<br>•La translocación se llama recíproca cuando tiene lugar entre dos cromosomas no homólogos<br>• Cuando sólo hay traslación de un segmento a otro lugar dentro del mismo cromosoma se denomina trasposición |                                                           |

|                                                                                                       |                                                                |                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3º Genómico. Anomalías numéricas</b><br>Alteración en el número de cromosomas propio de la especie | <b>● ANEUPLOIDÍA</b><br>Se ve afectado el número de cromosomas | <b>MONOSOMÍA</b> ( $2n - 1$ )<br><b>TRISOMÍA</b> ( $2n + 1$ )<br><b>TETRASOMÍA</b> ( $2n + 2$ )<br><b>NULISOMÍA</b> ( $2n - 2$ )<br><b>DOBLE MONOSÓMICO</b> ( $2n - 1 - 1$ ) |
|                                                                                                       | <b>● EUPLOIDÍA</b><br>Afecta al número de genomas básicos      | <b>MONOPOLOIDÍA O HAPLOIDÍA</b> ( $n$ )<br><br><b>POLIPLOIDÍA</b>                                                                                                            |

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Autopoliploides</b><br>Los genomas proceden de la misma especie                |
| <b>Alopoliploides</b><br>Los genomas proceden de especies distintas (hibridación) |

## Mutación molecular o puntual

Es un cambio a nivel de un gen

A pesar de que la ADN polimerasa es capaz de realizar una actividad autocorrectora y de que existen mecanismos enzimáticos de reparación como veremos posteriormente, se pueden producir espontáneamente o por inducción mediante agentes físicos o químicos, errores en la replicación del ADN

*Si en una célula madre se produce una mutación, se transmite a todas las células descendientes.*

- La frecuencia espontánea de una mutación es relativamente pequeña.
- La frecuencia de mutación es diferente para los distintos genes
- La frecuencia de mutación de un gen es diferente en los distintos tejidos e incluso en las diferentes fases del ciclo vital de un individuo.
- La mutación de un gen puede tener lugar en distintas direcciones aunque suele ocurrir preferentemente en una dirección
- Son a menudo más deletéreas que beneficiosas
- Una **mutación somática** es la que afecta a las células somáticas del individuo. Como consecuencia aparecen individuos mosaico que poseen dos líneas celulares diferentes con distinto genotipo. Una vez que una célula sufre una mutación, todas las células que derivan de ella por divisiones mitóticas heredarán la mutación (herencia celular). Un individuo mosaico originado por una mutación somática posee un grupo de células con un genotipo diferente al resto, cuanto antes se haya dado la mutación en el desarrollo del individuo mayor será la proporción de células con distinto genotipo. En el supuesto de que la mutación se hubiera dado después de la primera división del cigoto (en estado de dos células), la mitad de las células del individuo adulto tendrían un genotipo y la otra mitad otro distinto. Las mutaciones que afectan solamente a las células de la línea somática no se transmiten a la siguiente generación
- **Mutaciones en la línea germinal:** son las que afectan a las células productoras de gametos apareciendo, de este modo, gametos con mutaciones. **Estas mutaciones se transmiten a la siguiente generación** y tienen una mayor importancia desde el punto de vista evolutivo

**Solamente se transmiten a la descendencia las mutaciones que afectan a los gametos**

### Ejemplos de mutaciones génicas:

- **Mutación por sustitución de bases:** Se producen al cambiar en una posición un par de bases por otro (son las bases nitrogenadas las que distinguen los nucleótidos de una cadena). Distinguimos dos tipos que se producen por diferentes mecanismos bioquímicos:
  - **Mutaciones transicionales o simplemente transiciones,** cuando un par de bases es sustituido por su alternativa del mismo tipo. Las dos bases púricas son adenina (A) y guanina (G), y las dos pirimídicas son citosina (C) y timina (T). La sustitución de un par AT, por ejemplo, por un par GC, sería una transición.
  - **Mutaciones transversionales o transversiones,** cuando un par de bases es sustituida por otra del otro tipo. Por ejemplo, la sustitución del par AT por TA o por CG.

- **Mutaciones de corrimiento estructural, o de cambio en la pauta de lectura** cuando se añaden o se quitan pares de nucleótidos alterándose la longitud de la cadena. Si se añaden o quitan pares en un número que no sea múltiplo de tres (es decir si no se trata de un número exacto de codones), las consecuencias son especialmente graves, porque a partir de ese punto, y no sólo en él, toda la información queda alterada. Hay dos casos:
- **Mutación por pérdida o delección de nucleótidos:** en la secuencia de nucleótidos se pierde uno y la cadena se acorta en una unidad.
- **Mutación por inserción de nuevos nucleótidos:** Dentro de la secuencia del ADN se introducen nucleótidos adicionales, interpuestos entre los que ya había, alargándose correspondientemente la cadena
- **Mutaciones en los sitios de corte y empalme (Splicing).** Las mutaciones de corrimiento del marco de lectura también pueden surgir por mutaciones que interfieren con el splicing del ARN mensajero. El comienzo y final de cada intrón en un gen están definidos por secuencias conservadas de ADN. Si un nucleótido muta en una de las posiciones altamente conservada, el sitio no funcionará más, con las consecuencias predecibles para el ARNm maduro y la proteína codificada. Hay muchos ejemplos de estas mutaciones, por ejemplo, algunas mutaciones en el gen de la beta globina en la beta talasemia son causadas por mutaciones de los sitios de splicing
- **Elementos genéticos transponibles (transposones).** Los elementos genéticos transponibles son secuencias de ADN que tienen la propiedad de cambiar de posición dentro del genoma, por tal causa también reciben el nombre de elementos genéticos móviles. Por tanto, cuando cambian de posición y abandonan el lugar en el que estaban, en ese sitio, se produce una delección o pérdida de bases. Si el elemento transponible estaba insertado en el interior de un gen, puede que se recupere la función de dicho gen. De igual forma, si el elemento genético móvil al cambiar de posición se inserta dentro de un gen se produce una adición de una gran cantidad de nucleótidos que tendrá como consecuencia la pérdida de la función de dicho gen. Por consiguiente, los elementos genéticos transponibles producen mutaciones.

Su existencia fue propuesta por B. Mc Clintock (1951 a 1957) en maíz, sin embargo, su existencia no se demostró hasta mucho más tarde en bacterias. En el fenómeno de la transposición no se ha encontrado una relación clara entre la secuencia de la sede donadora (lugar en el que está el transposón) y la sede aceptora (lugar al que se incorpora el transposón). Algunos transposones muestran una preferencia por una determinada región (zona de 2000 a 3000 pares de bases), pero dentro de ella parecen insertarse al azar.

## Consecuencias de una mutación puntual.

Las consecuencias *pueden* ser variables según el lugar y la magnitud de la alteración:

- ❖ ***Afectar a una base originando un triplete que codifica para el mismo aminoácido y por lo tanto no tener ninguna consecuencia: mutación silenciosa***
- ❖ ***Inactivación de una proteína crucial, originando la muerte celular***
- ❖ ***Afectar a la `proteína en una región no crucial para su funcionamiento***
- ❖ ***Muy raramente mejorar la acción de la proteína y como consecuencia por selección natural, el gen mutado sustituya al original en la mayor parte de la población***

# Agentes mutagénicos

Existen sustancias y agentes físicos capaces de producir alteraciones en el ADN y que tienen su origen en la propia actividad humana.

El ADN es un compuesto químico que se encuentra sometido continuamente a las agresiones producidas por sustancias de su entorno celular, denominadas *mutágenos*, que pueden ser agentes físicos (temperatura, radiación, etc.) o productos químicos (metabolitos reactivos, etc.). Las que tienen lugar durante el curso natural del crecimiento y la vida de los organismos se denominan mutaciones espontáneas y en estos casos, los mutágenos son naturales.

Pero la naturaleza no es la única responsable de los repetidos ataques que intentan modificar la información génica de las células; por desgracia, tanto la técnica moderna, como los hábitos sociales y alimentarios han incrementado el número de agentes mutágenos hasta convertirlos en un verdadero ejército amenazador: tabaco, alcohol, determinados plaguicidas, radiaciones ionizantes escapadas de las centrales nucleares y un sinnúmero de sustancias subproductos de la industria y de la agricultura.

Entre todos ellos destacan los siguientes mutágenos físicos y químicos.

|                    |                                                                                                                                                                                  |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mutágenos físicos  |  <u>Fluctuaciones térmicas (despurinación y desaminación)</u>                                   |
|                    |  <u>Radiación UV procedente del Sol (dímeros de bases pirimidínicas). (Radicales libres)</u>    |
|                    |  <u>Radiaciones ionizantes: rayos <math>\gamma</math>, los rayos X, radiaciones cósmicas</u>    |
|                    |  <u>Radiación corpuscular: Partículas <math>\alpha</math> y <math>\beta</math></u>              |
| Mutágenos químicos |  <u>Metabolitos reactivos (lesiones en el ADN)</u>                                            |
|                    |  <u>Agentes alquilantes (dimetilnitrosamina, gas mostaza y otros). Alteran la replicación</u> |
|                    |  <u>Benzopireno (enlaces covalentes entre las dos hebras de ADN)</u>                          |
|                    |  <u>Ácido nitroso (desaminaciones)</u>                                                        |

## Mutágenos físicos

### >Fluctuaciones térmicas

Las células humanas, por ejemplo, por el mero hecho de encontrarse a una temperatura de 37 °C, pierden diariamente y de forma espontánea unas 5000 bases púricas (adenina y guanina) en un proceso denominado despurinación, consistente en la ruptura por efecto del calor del enlace *N-glucosídico* entre las bases púricas y la desoxirribosa.

Por la misma causa se producen también desaminaciones espontáneas, más de cien cada día, que provocan la transformación de la citosina en uracilo y de la adenina en hipoxantina.

### >Radiación ultravioleta procedente del Sol

En la radiación ultravioleta (UV) procedente del Sol se pueden distinguir dos tipos de radiaciones:

- ❖ la radiación **UVB**, más energética, cuya longitud de onda está comprendida entre los 290 y los 320 nanómetros
- ❖ la radiación **UVA**, menos energética, cuya longitud de onda se sitúa entre los 320 y los 400 nanómetros.

Los rayos UVB absorbidos por el ADN, especialmente de las células de la piel, provocan la formación de un enlace covalente entre dos bases pirimidínicas sucesivas de la misma cadena, lo que da lugar a los dímeros de timina y los dímeros de citosina, como consecuencia de ello, se rompen los puentes de hidrógeno que mantenían la unión con sus correspondientes bases complementarias y la doble hélice del ADN se desorganiza alrededor de los dímeros.

Los rayos UVA no son absorbidos directamente por el ADN, pero incrementan la producción de radicales libres, que también son mutágenos. En ambos casos, las mutaciones que provocan pueden originar cáncer de piel.

## > Radiaciones ionizantes

Con este nombre se conocen determinadas radiaciones electromagnéticas de longitud de onda muy corta y por ello altamente energéticas como **los rayos  $\gamma$** , **los rayos X** y **los flujos de neutrones y protones originados en los reactores nucleares**, que al colisionar con los átomos y las moléculas que encuentran en su trayectoria los transforman en iones y radicales muy reactivos, capaces de atacar las moléculas de ADN y causar la rotura de sus cadenas o la modificación química de alguno de sus componentes.

Un tipo de radiación ionizante de baja energía es la llamada **radiación cósmica**. Procede de las reacciones de fusión termonuclear que tienen lugar en las estrellas; su acción es más intensa en las montañas y en los vuelos que transcurren a gran altura. En determinados momentos puede aumentar la intensidad y la dosis de este tipo de radiación como consecuencia, por ejemplo de la explosión de una supernova. La radiación cósmica es uno de los agentes que provocan mutaciones espontáneas en los organismos, lo que contribuye en buena medida a la variabilidad genética de las poblaciones y, por tanto, a la evolución de las especies.

Entre las mutaciones que pueden ocasionar las radiaciones ionizantes cabe destacar las siguientes:

### ➤ *Mutaciones letales*

Las consecuencias derivadas de la acción de las radiaciones dependen de la dosis recibida, que, a su vez, depende de la intensidad y del tiempo de exposición a la radiación, pues sus efectos son acumulativos; si ésta es muy intensa, llegan a romperse los cromosomas y se produce la muerte celular.

### ➤ *Mutaciones carcinógenas*

Si la radiación no es demasiado fuerte, las mutaciones inducidas en el ADN pueden ocasionar la aparición, al cabo de los años, de un carcinoma, es decir, de un tumor cancerígeno. Así, la presencia de algún tipo de cáncer, como la leucemia, es más frecuente en aquellas poblaciones que han estado sometidas a una fuente de radiación ionizante, ya sea por la explosión de una bomba nuclear (como en Hiroshima y Nagasaki), por el escape de una central nuclear, o entre los médicos radiólogos y algunos investigadores (como *Marie Curie* al experimentar con los rayos X) que no se han protegido adecuadamente.

### ➤ *Mutaciones teratógenas*

Si la radiación afecta a una mujer embarazada, se pueden producir mutaciones en el ADN del feto, pues sus células se encuentran en proceso de mitosis. Esto puede ocasionar la aparición de malformaciones en el recién nacido conocidas con el nombre de mutaciones teratógenas; de ahí que nunca se utilicen los rayos X como método de exploración o diagnóstico en las mujeres gestantes.

## > Radiación corpuscular: Partículas $\alpha$ y $\beta$

Estas partículas se emiten en los procesos de desintegración de isótopos radioactivos y sus efectos sobre el ADN son similares a los producidos por las radiaciones o los rayos X.

Los casos más graves de exposición a éste tipo de radiación se debe a los accidentes en las centrales nucleares que generan elementos radioactivos, algunos de los cuales se incorporan a los tejidos animales a través de las cadenas tróficas (verduras, leche, carne, etc.), causan mutaciones que suelen desencadenar en la aparición de tumores cancerígenos.

Están expuestos a la radiación corpuscular, aunque con una intensidad mucho menor, los trabajadores de las minas de hierro, radio y uranio, ya que en ellas se producen emanaciones del gas radón, un gas natural que se forma por la desintegración del *radio*. También los habitantes de zonas cuyos suelos sean ricos en uranio, *torio*, *radio* o cualquier otro elemento radiactivo, ya que incorporan una pequeña dosis de estos isótopos con el agua que beben y con los alimentos.



# Sustancias químicas

## Mutágenos químicos

Constituyen una auténtica legión amenazadora de productos, habitualmente consumidos o inhalados, que aumentan cada vez más en el entorno en que vivimos. Para detectar el poder mutágeno de estas sustancias presentes en el medio natural se utiliza la prueba o test de *Aries*, que mide la cantidad de bacterias mutadas que surgen tras la exposición a un mutágeno, ya que pueden crecer en medios de cultivo en los que antes de la mutación no podían hacerlo. La mayoría de ellos son mutágenos carcinógenos y, en algunos casos, se conocen perfectamente las causas que desencadenan la mutación.

**Inducen adición o delección de nucleótidos durante la replicación.**

- El **benzopireno**, presente en los alquitranes, como producto resultante de los motores de combustión y en el humo del tabaco, es un potente carcinógeno. Es una molécula plana que experimenta biotransformación por los *enzimas detoxificantes* y se transforma en una forma epóxido altamente reactiva que se intercala entre los pares de bases y **establece puentes, mediante enlaces covalentes, entre las dos hebras del ADN.**
- Las **aflatoxinas**, que son producidas por un tipo de hongo (*Aspergillus*) que crece sobre las semillas y los frutos almacenados inadecuadamente en condiciones húmedas y cálidas.
- El **ácido nitroso** provoca la desaminación de la citosina, que se transforma en uracilo (una base que no es propia del ADN); del mismo modo, la desaminación de la adenina da lugar a la hipoxantina, que se aparea con la citosina.
- **Los agentes alquilantes (dimetilnitrosamina, gas mostaza y otros)** introducen grupos *alquilo (metilo, etilo, etc.)* en las bases del ADN y alteran la replicación. Un ejemplo es la transformación de la guanina en 6-O-metilguanina, que se aparea con la timina en vez de con la citosina.
- **Metabolitos reactivos**  
Ciertos residuos del metabolismo sobre todo los radicales libres derivados del oxígeno, son compuestos altamente reactivos y capaces de inducir lesiones en el ADN. Algunos de ellos, como los radicales peróxido e hidroxilo (OH\*), que poseen un *electrón desapareado* representado por un punto, se producen en las mitocondrias durante la formación del ATP. Los radicales libres oxidan los lípidos de las membranas, inactivan los enzimas y provocan mutaciones en el ADN del núcleo y especialmente en el de las mitocondrias, (inicio del proceso del envejecimiento). De hecho, la mitocondria es el orgánulo celular que está más expuesto a los radicales libres derivados del oxígeno, y su deterioro podría ser la causa de la progresiva pérdida de energía que acompañaría al envejecimiento.
- También se ha observado que los llamados productos lineales de glicosilación avanzada (AGE), procedentes de las combinaciones de la glucosa con los grupos amino de las proteínas y de las bases de los ácidos nucleicos, contribuyen con la edad al incremento de las alteraciones génicas, que se manifiestan por el deterioro progresivo de los mecanismos de *replicación, reparación* y transcripción del ADN

## Sistemas de reparación del ADN.

Para responder a las continuas agresiones sufridas por el ADN, las células activan un complejo sistema de defensa destinado a reparar los daños causados por los agentes mutágenos y a restablecer la integridad de la información contenida en sus genes. Los mecanismos de reparación se pueden agrupar en tres categorías:

### **Reparación directa (Fotorreactivación)**

Una de las formas de reparar la distorsión creada por los dímeros de bases pirimidínicas inducidos por la radiación ultravioleta, consiste en la activación de un enzima fotorreactivo, con la misma radiación ultravioleta que causó la lesión, capaz de romper las uniones entre las bases pirimidínicas y restablecer la configuración espacial normal del ADN

### **Reparación por escisión de bases (BER)**

La detección del daño se produce por la enzima ADN glucosidasa. La ADN glucosidasa al detectar el daño rompe el enlace N-glucosídico entre la desoxirribosa y la base, pero no rompe la cadena azúcar-fosfato del ADN; deja una desoxirribosa sin base (abásica) que debe ser eliminada. Para eliminar el azúcar hacen falta dos actividades, una endonucleasa para cortar en

el enlace fosfodiéster del lado 5', y una liasa que corta el lado 3' para eliminar el azúcar abásico. El hueco de un nucleótido es rellenado por una ADN polimerasa y una ADN ligasa

✚ **Reparación por escisión de nucleótido (NER)**, que actúa sobre una amplia gama de lesiones, normalmente de gran entidad, como la modificación de grandes grupos o distorsiones en la estructura de la doble hélice. El caso mejor estudiado son los dímeros de pirimidina que son el producto principal de las lesiones por luz ultravioleta; también son eliminados por esta vía las modificaciones químicas causadas por carcinógenos como el benzopireno y la aflatoxina, así como las bases desapareadas y pequeños lazos de ADN. La lesión es reparada por un complejo enzimático que corta a varios nucleótidos de distancia a ambos lados de la lesión.

✚ **Reparación de apareamientos incorrectos** es una forma especializada de reparación por escisión de nucleótido que elimina los errores de la replicación. En el apareamiento incorrecto no hay bases dañadas, solo una base incorrecta; el reconocimiento de los desapareamientos se basa en la distorsión de la doble hélice; se reconoce la hebra recién sintetizada y se elimina la base mal apareada. Existen varios complejos enzimáticos que reconocen los desapareamientos que cortan una sección de varios centenares de nucleótidos; el gran hueco que se forma es rellenado por la ADN polimerasa y sellado por la ADN ligasa

## Anomalías estructurales

Son aquellas que afectan a una parte de los cromosomas, pero no a cromosomas enteros, ni a un sólo gen.

En el cariotipo de la especie nos encontraríamos con  $2n$  cromosomas, pero alguno de ellos estaría afectado.

Pueden ser:

- **Intracromosómicas.** - Cuando afectan a un sólo cromosoma
  - Delección
  - Inversión
  - Duplicación
- **Intercromosómicas.** - Cuando está afectado más de un cromosoma
  - Duplicación
  - Translocación
  - Ambas a la vez

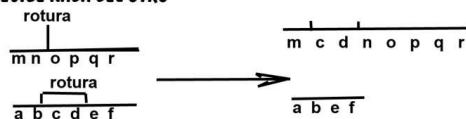
## Delección.-

**Consiste en la pérdida de un fragmento cromosómico por lo que desaparecen un número más o menos elevado de genes.**

La rotura puede ser intercalar (intermedio del cromosoma) en cuyo caso se produce en la figuras citológicas un lazo en esa región del cromosoma

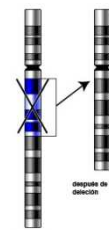
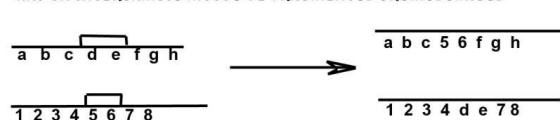
**NO RECÍPROCAS**

**INTERVIENEN CROMOSOMAS NO HOMÓLOGOS; UNO DE ELLOS SE QUEDA SIN UN TROZO Y NO RECIBE NADA DEL OTRO**



**RECÍPROCAS**

**HAY UN INTERCAMBIO MUTUO DE FRAGMENTOS CROMOSÓMICOS**



Cuando la delección afecta a un segmento terminal de un cromosoma se llama **deficiencia**

Se conocen en la especie humana casos como por ejemplo una deficiencia en el brazo corto del cromosoma 5 que da origen a un síndrome llamado *Cri - du - chat (síndrome del maullido de gato)* que se manifiesta por una detención del crecimiento, acompañado de microcefalia y un profundo retraso mental

Tiene una prevalencia estimada de aproximadamente de 1/20.000-50.000 nacimientos y predomina en las niñas

# DUPLICACIÓN

## Presencia de un segmento cromosómico repetido.

La duplicación puede ser intra o intercromosómica

**En general son perjudiciales porque desequilibran el contenido genético**

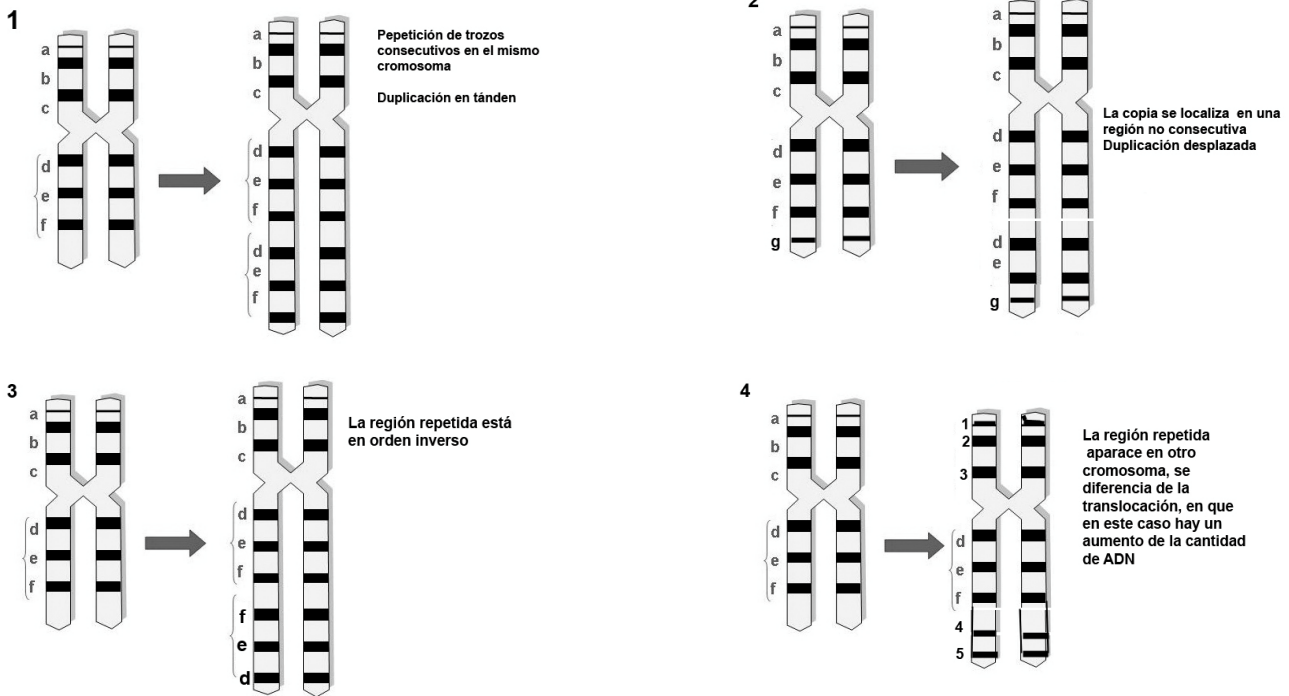
Influye el tamaño del trozo duplicado y si el individuo es homo o heterocigótico

Hay casos extraordinarios en los que una duplicación, si es viable, implica un gran potencial evolutivo, pues implica que cuando ese fragmento duplicado está presente, mientras que el fragmento original puede seguir con las funciones básicas, el fragmento duplicado puede sufrir mutaciones génicas, lo que permite diversidad de las zonas duplicadas, lo que puede resultar ventajoso para la evolución genómica, aunque los segmentos también pueden mutar desfavorablemente, de forma que obtendremos un **pseudogen**, que se perderá y no ejercerá ningún tipo de función (será un gen que ha perdido su función)

En algunos casos, la nueva localización del material cromosómico puede dar como resultado la aparición de un **fenotipo distinto (efecto de posición)**

Citológicamente se puede a veces detectar la anomalía en la profase I de la meiosis, cuando tiene lugar el emparejamiento de cromosomas homólogos, pues si el tamaño del trozo duplicado es amplio pueden aparecer asas

Cuatro casos:



# Inversión

No suponen pérdida ni ganancia de material genético.

**Consisten en que un segmento cromosómico tiene dentro de un mismo cromosoma una posición invertida**

Para que se produzca debe de haber un mínimo de dos roturas.

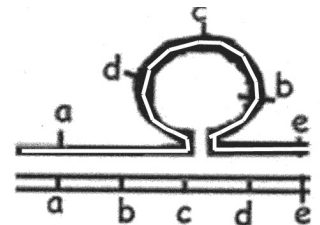
Es una variación estructural muy interesante por sus efectos genéticos y su significado evolutivo

Dos tipos:

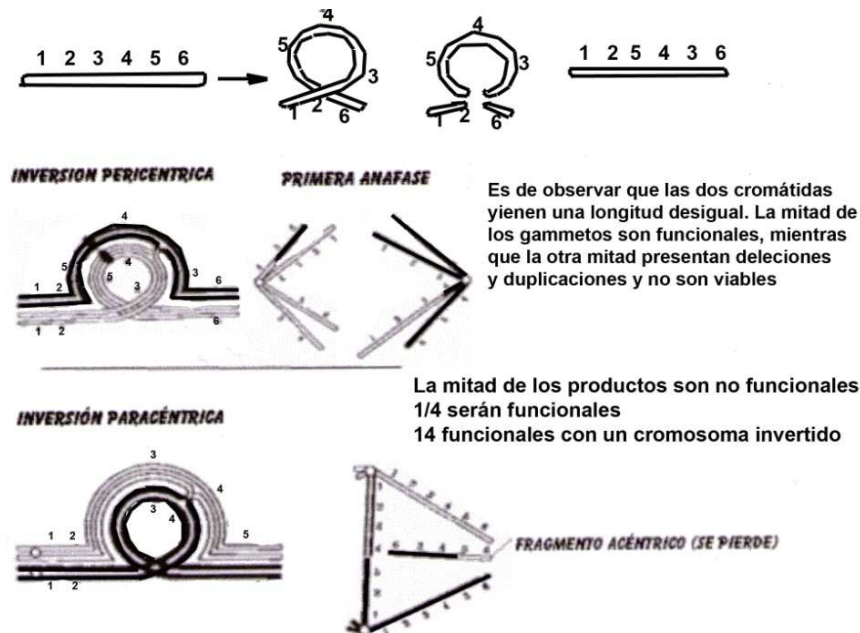
**Pericéntricas.- Incluyen el centrómero**

**Paracéntricas.- No incluyen el centrómero**

Las inversiones son supresoras del sobrecruzamiento, en el sentido de que si un sobrecruzamiento tiene lugar en una zona invertida, los gametos que se producen son inviables pues tienen defecciones y duplicaciones (no poseen el genotipo entero)







## TRANSLOCACIÓN

La podemos definir como una mutación que se caracteriza por un cambio de posición de segmentos cromosómicos

- ❖ Es **recíproca** cuando se produce un intercambio mutuo entre dos cromosomas y
- ❖ **no recíproca** cuando el segmento pasa a otro cromosoma

Podemos encontrar **elementos transponibles, llamados transposones** relativamente frecuentes en el genoma. Estos elementos pueden ir de un sitio a otro de los cromosomas.

En la **translocación recíproca**: podemos distinguir entre **intercambio fraternal**, entre cromosomas homólogos, o bien, **intercambio externo**, entre cromosomas no homólogos. Es importante denotar que las **translocaciones** pueden modificar los **grupos de ligamiento**, pudiendo cambiar la longitud del cromosoma e incluso cambiar el lugar donde se encuentra el centrómero.

Existen fenómenos interesantes en heterocigotos, tanto **genéticos** como **citológicos** para dos cromosomas en los que se ha producido translocación, respecto de sus homólogos normales. Así, el apareamiento entre regiones homólogas en la meiosis, provoca la aparición de una configuración en cruz característica.

En humanos, las **translocaciones** se presentan siempre en heterocigosis. Como veremos, el síndrome de Down suele estar causado por la presencia de un cromosoma 21 extra, aunque también puede presentarse en la descendencia de individuos heterocigotos para translocaciones que afectan a este cromosoma. Las personas portadoras de la translocación, son normales fenotípicamente, pero producen gametos con gran parte del cromosoma 21 duplicado, y probablemente, gametos con una deficiencia correspondiente a alguna parte del otro cromosoma implicado en la translocación, que es usualmente el cromosoma 14. Este segmento extra es el que causaría el síndrome de Down en descendientes de este individuo. Además, la mitad de los descendientes normales, serán portadores de la translocación

# Variaciones numéricas

## Afectan a cromosomas enteros

Se les llama en general con el sufijo - ploidía

|                                 |                                  |                                      |
|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Euploidia<br>o equilibrada      | Haploidía (n)                    |                                      |
|                                 | Poliploidía                      | Autopoliploide<br>Alopoliploide      |
| Aneuploidía<br>o desequilibrada | Monosomía (2n-1)                 |                                      |
|                                 | Polisomía                        | Trisomía (2n+1)<br>Tetrasomía (2n+2) |
|                                 | Doble monosómico<br>(2n - 1 + 1) |                                      |

## Poliploidía

### Son las situaciones en las que hay varios genomios básicos (más de dos)

El número de cromosomas que constituye el conjunto básico de cualquier organismo, recibe el nombre de número **monoploide o genomio básico**, representándose por **x**. Pero la mayoría de seres vivos, presentan más un número múltiple de conjuntos de cromosomas, hablando, en general de organismos **euploides**. Podemos tener **diploides**, que serán **2x** (dos conjuntos cromosómicos), **triploides**, **tetraploides**...podemos llegar a tener **poliploides**. El nombre **haploide**, se representa por la letra **n** y se refiere al número de cromosomas que aparecen en las células gaméticas de un organismo. Como muchos seres son **diploides**, su número haploide coincide con el monoploide, siendo usadas las letras **x** y **n** indistintamente; pero en los organismos poliploides, **x** y **n** son distintos. El **trigo** por ejemplo es hexaploide y posee 42 cromosomas, de forma que **x=7**, mientras que su número haploide es **n=21**, debido a que este es el número de cromosomas que poseen las células gaméticas

**G1G1G2G2 Tetraploide** ..... Alopoliploide (no hay homología)

**G1G1G2G2 Tetraploide** ..... Autopoliploide (homología total)

**G1G1G2G2 Existen cromosomas homólogos en G1 y G2, es decir, cromosomas que estarían cuatro veces y otros que estarían dos.... Alopoliploide segmental o parcial**

La Poliploidía en general supone un desequilibrio del genotipo.

Teniendo en cuenta que el sistema anatómico y fisiológico de un vegetal es más simple que el de un animal el efecto sería menor.

### ○ Autopoliploides

La mayoría de los organismos **triploides** son de este tipo, pues son resultado de la fertilización entre un gameto haploide y otro diploide originado bien por meiosis incorrecta en un organismo diploide, o por una meiosis correcta en un organismo tetraploide. Suelen ser estériles, por el típico problema del emparejamiento de los cromosomas durante la meiosis. La inmensa mayoría de gametos, al ser no equilibrados, serán no funcionales. Los organismos **tetraploides** pueden originarse naturalmente por la duplicación accidental de un genoma 2x a 4x, y artificialmente usando colchicina y el óxido nitroso (NO<sub>2</sub>) que interfieren también en el desarrollo del huso acromático. Pueden presentar meiosis normales si sus cromosomas forman **bivalentes** o **tetraivalentes**, de forma que no presentan tantos problemas a la hora de reproducirse como los triploides

### ○ Alopoliploides

Son un tipo de poliploides que se originan a partir de conjuntos cromosómicos que provienen de especies diferentes. Podemos destacar el trigo, que es hexaploide y parece descender de tres especies diploides diferentes. En él, el apareamiento en la meiosis se produce entre los

cromosomas homólogos de cada grupo, de forma que los productos son gametos *equilibrados* cada uno con 21 cromosomas

## Aneuploidía

Falta o exceso de cromosomas

- ✚ Monosomía  $2n-1$
- ✚ Trisomía  $2n+1$
- ✚ Nulisomía  $2n-2$
- ✚ Doble Monosomía  $2n-1-1$
- ✚ Monosómico trisómico  $(2n-1)+1$

### ➤ Monosomía $2n-1$

Los complementos cromosómicos **monosómicos** son perjudiciales, por dos razones. Por un lado, porque ponen de manifiesto genes recesivos deletéreos en hemicingosis, y por otro, porque se produce un desequilibrio cromosómico, que ha sido establecido por la evolución durante millones de años y necesario para un ajuste sutil de la **homeostasis celular**. Los efectos son los mismos que en las deleciones.

Estos individuos aparecen gracias a procesos de **no-disyunción meiótica** o **mitótica**, produciendo gametos que son el origen de individuos monosómicos, trisómicos y otros aneuploides.

La disyunción es la separación normal de los cromosomas o cromátidas hacia los polos opuestos de la célula durante la división nuclear. La no-disyunción es un defecto de este proceso y finaliza con dos cromosomas emigrando hacia el mismo polo, mientras que hacia el otro no emigra ninguno. Se producen gametos  $n+1$  y  $n-1$ , de forma que si los segundos se combinan con gametos  $n$ , obtendremos un individuo  $2n-1$ . Dos gametos  $n+1$  pueden producir un individuo **tetrasómico** si está implicado el mismo cromosoma, o un **doble trisómico** si son cromosomas diferentes.

En los humanos, la **monosomía autosómica** produce la muerte en el útero, mientras que la **monosomía X0**, provoca el **síndrome de Turner** (frecuencia de 1/5000 en la población)

### ➤ Trisomía

Las **trisomías** también son alteraciones cromosómicas, que pueden dar alguna anormalidad o a la muerte, aunque suelen ser individuos viables, pudiendo ser incluso fértiles. Cuando observamos células de individuos trisómicos durante el emparejamiento de cromosomas en la meiosis, podemos observar **trivalentes** (un grupo de tres cromosomas emparejados), mientras que los otros cromosomas presentan bivalentes normales. En la **segregación**, tendremos que dos cromosomas emigrarán juntos y otro lo hará sólo con igual probabilidad para cada uno.

Las trisomías más frecuentes en cromosomas sexuales son; **XXY**, denominado **síndrome de Klinefelter**, que produce individuos altos, con físico ligeramente feminizado, coeficiente intelectual algo reducido, disposición femenina del vello del pubis, atrofia testicular y desarrollo mamario. Tenemos una mezcla de ambos sexos (individuos **ginandromorfos**).

También podemos encontrar el síndrome de Down, 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 (C.I. de 20-50), cara ancha y achatada, estatura pequeña, ojos con pliegue epicántico y lengua grande y arrugada.

También existen aneuploides somáticos, que son individuos constituidos por diferentes líneas celulares con diferente número de cromosomas. Se denominan **quimeras** y se producen por una no-disyunción en la mitosis; al principio del desarrollo puede originarse un individuo mosaico, como los ginandromorfos a nivel sexual. Son individuos con cromosomas de ambos sexos, pudiendo existir individuos X0/XXY o XX/XY.

## Ejemplos de alteraciones cromosómicas en la especie humana

|            |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Monosomías | <b>Autosomas</b>        | Síndrome de <b>Cri du Chat (maullido de gato)</b> . Deleción estructural de parte o de todo el brazo corto del cromosoma 5, una prevalencia estimada de aproximadamente de 1/20.000-50.000 nacimientos y predomina en las niñas. El afectado normalmente presenta retraso de crecimiento intrauterino con peso bajo al nacimiento y llanto característico                                                                                                                                                                                                  |
|            | <b>Heterocromosomas</b> | <b>Síndrome de Turner XO</b> . Apariencia femenina, pero con características femeninas poco desarrolladas. Presentan una distensión en la parte posterior de cuello. Estatura pequeña. Cierta subdesarrollo mental (0,45 por mil)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Trisomías  | <b>Autosomas</b>        | <ul style="list-style-type: none"><li>❖ <b>Síndrome de Down (ver)</b></li><li>❖ <b>Síndrome de Patau</b>: trisomía de cromosoma 13. Labio leporino. Hexadactilia. Ausencia de bulbo olfatorio. Muerte precoz</li><li>❖ <b>Síndrome de Edwards</b>. Trisomía del cromosoma 18. Malformaciones cardíacas. Prolinencia occipital. Muerte precoz</li></ul>                                                                                                                                                                                                     |
|            | <b>Heterocromosomas</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>❖ <b>Síndrome de Klinefelter (XXY)</b>. Es el más frecuente 1 de cada 500 a 1000 varones recién nacidos. Son varones con desarrollo retrasado de los caracteres masculinos. No hay maduración de gametos. Excesiva longitud de brazos y</li><li>❖ <b>Síndrome XYY</b>. Frecuencia 1 de cada 1000. Los individuos afectados son generalmente muy altos y delgados. La mayoría presenta un acné severo durante la adolescencia. Problemas del comportamiento, antisociales, inteligencia inferior a la media</li></ul> |

## Haploidia

Organismos que poseen un sólo juego completo de cromosomas (un solo genomio básico)

Se pueden formar por partenogénesis (desarrollo de un óvulo sin previa fecundación)

Las bajas temperaturas inhiben en algunos casos la fecundación, estimulando la segmentación

En las plantas, como por ejemplo en el limón, es frecuente la poliembrionía, que consiste en el desarrollo de un embrión que se origina con fecundación y al mismo tiempo embriones haploides que se desarrollan a partir de células haploides del saco embrionario

Son en general de menor tamaño

Meiosis irregular (elevada esterilidad)

## Documentación

### Síndrome de Down (mal llamado mongolismo).

Es una trisomía del cromosoma 21 (en lugar de dos posee tres).

Los individuos se caracterizan por: Cabeza pequeña y cuadrada, cuello corto y ancho, retraso mental, ojos cercanos entre sí, presentan epicanto (pliegue de piel en la esquina interna de los ojos), lengua muy desarrollada, cardiopatías, etc. Tres posibilidades:



**Trisomía 21 libre**



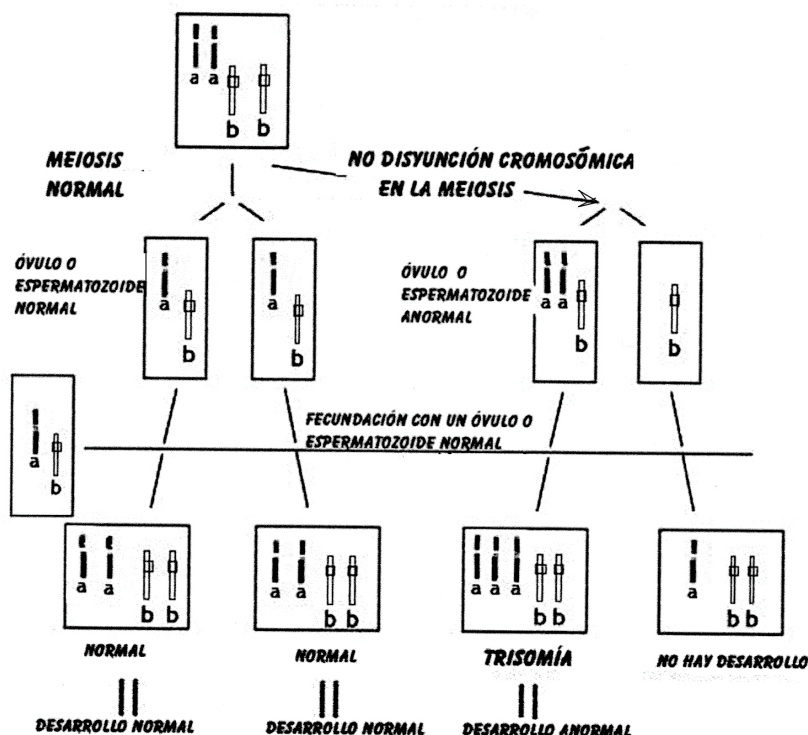
**Trisomía 21 por translocación**



**Trisomía 21 mosaico**



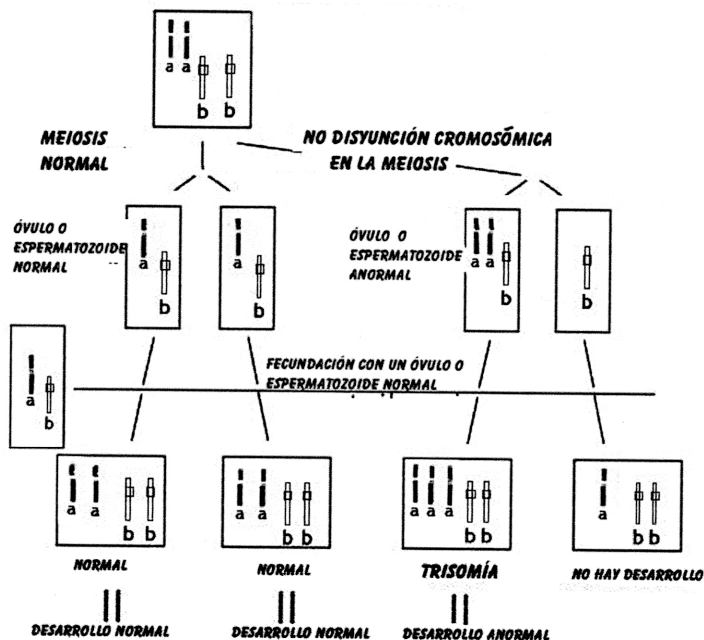
**Trisomía 21 libre:** Durante los diferentes estudios que se han hecho se ha visto que generalmente un 90%-95% de los casos son trisomía 21 libre, por lo tanto es el más común de los tres tipos. Este tipo se produce cuando el cromosoma 21 de más está situado en el espermatozoide o en el óvulo (no-disyunción cromosómica en la meiosis)



🌈 **Trisomía 21 mosaico:** Este tipo de síndrome de Down afecta a un 1-1,5% de los casos. Recordemos que cada organismo humano proviene de una primera célula inicial, llamada cigoto, que se origina tras la fecundación del óvulo femenino por parte del espermatozoide masculino. Cada uno de ellos aporta 23 cromosomas que, al sumarse, conforman los 46 cromosomas del cigoto. Este cigoto se divide ininterrumpidamente, las células que se originan van emigrando a diversos sitios y van diferenciándose, es decir, adoptando formas y funciones distintas para originar los diversos tejidos, órganos, aparatos y sistemas.

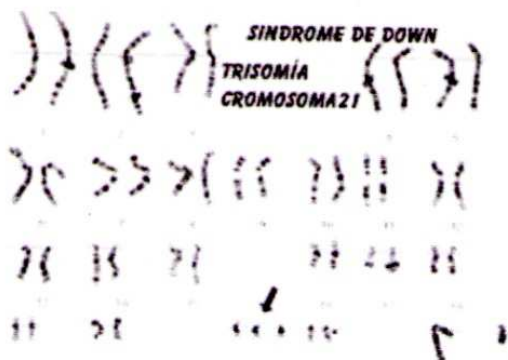
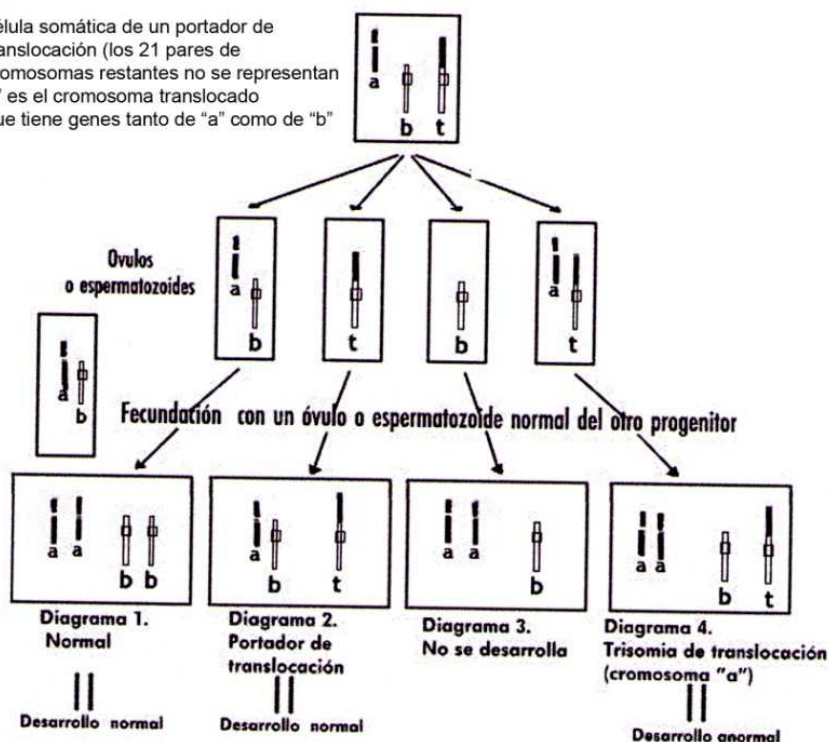
En condiciones normales, todas esas células mantienen en su núcleo 46 cromosomas. Ahora bien, en ocasiones en una de las primeras divisiones celulares del cigoto, tiene lugar un error en la división y separación de sus cromosomas, de modo que una de las células divididas (no disyunción) se hace con un número distinto de cromosomas (por ejemplo, 47 en lugar de 46). Todas las células que se originen a partir de esa célula (las cuales constituyen lo que se llama una "línea o linaje celular") seguirán teniendo ese número irregular o anómalo (47) de cromosomas mientras que las demás tendrán el número normal de 46. Al final el organismo ya formado tendrá células con 46 cromosomas y células con 47. Lógicamente, cuanto más tempranamente haya aparecido esa anomalía en el curso de la división celular (es decir, en las primeras "generaciones" de células), más probable será que el número final de células que contengan anomalía sea alto. A eso llamamos porcentaje de mosaicismo: 10 % significa que sólo el 10 % de las células del organismo posee el número anómalo de cromosomas y el 90 % de las células posee el número normal.





✚ **Trisomía 21 por translocación:** Este tipo afecta a un 2-5% de los casos, consiste en que el cromosoma 21 tiene dos homólogos normales y el tercer 21 está translocado con otro cromosoma. Se ha relacionado el síndrome con la edad de la madre (mayor incidencia estadística en madres mayores).

célula somática de un portador de translocación (los 21 pares de cromosomas restantes no se representan "t" es el cromosoma translocado que tiene genes tanto de "a" como de "b")

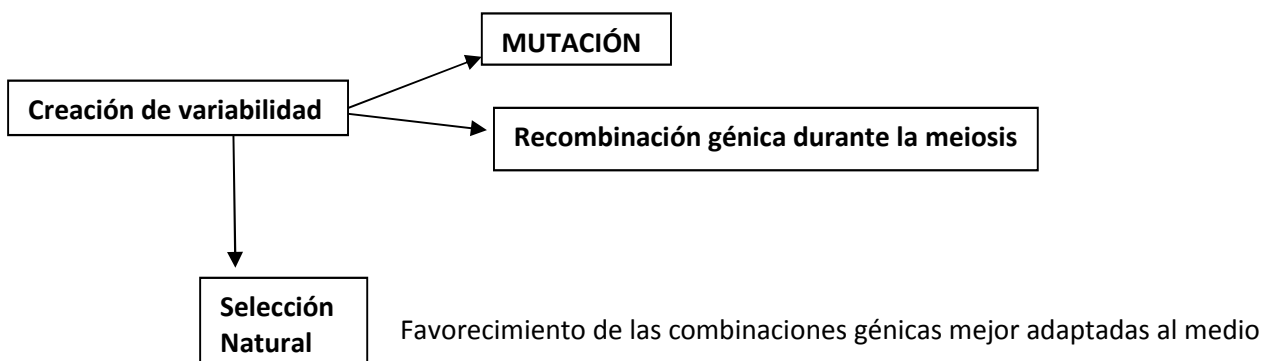


La presencia del síndrome de Down puede ser detectada de forma precoz durante el embarazo. Consideramos:

- **Triple screenin:** Es una prueba no invasiva e inocua y que aporta elementos para considerar la posible presencia de síndrome de Down, **aunque no certeza absoluta**. El triple screening determina tres componentes de la sangre de la madre: la alfafetoproteína, la gonadotropina y el estriol. Si se detectan valores bajos de alfafetoproteína respecto a los valores normales para la edad gestacional, estamos ante una situación de riesgo de síndrome de Down. La gonadotropina es una hormona segregada por la placenta y cuando su presencia es elevada en sangre avisa de posibilidades de esta alteración genética. El estriol es una hormona que se produce por la acción conjunta del feto y la placenta y se encuentra en niveles bajos en un alto porcentaje de casos de síndrome de Down. No es una prueba concluyente, aporta pistas o sospechas de malformación cromosómica, pero no certeza absoluta.
- **Amniocentesis:** Consiste en la extracción de una muestra de líquido amniótico en la cavidad uterina. Este líquido contiene células del feto y su análisis permite conocer con certeza cualquier tipo de alteración cromosómica, como la que produce el síndrome de Down. Se practica normalmente después de que se han detectado sospechas de anomalía por las pruebas ecográficas y de análisis de sangre

## MUTACIÓN Y EVOLUCIÓN

Dos mecanismos



Una de las propiedades fundamentales de los genes es su capacidad para producir copias idénticas a ellos mismos. Gracias a ésta propiedad, los seres vivos pueden replicar con exactitud su información genética, transmitirla a la descendencia y perpetuar los caracteres propios a la especie a que pertenece.

Sin embargo teniendo en cuenta que en nuestro planeta existe una gran diversidad de seres vivos y que todos tienen un origen común, cabe pensar:

- **Bajo esta evidente diversidad subyace una variabilidad genética heredable. La variabilidad sería la base de la evolución.**
- **Sobre la variabilidad va a actuar la selección natural**

La variabilidad sólo es posible si los genes como portadores de información poseen la capacidad de cambiar o mutar; las especies evolucionan gracias a las mutaciones sufridas por el material hereditario. Las características de un individuo ya sabemos que en gran parte dependen de la secuencia aminoacídica de las proteínas constitucionales y funcionales, y por ello de la secuencia de bases de los genes que codifican esas proteínas

Los individuos de una población que han llegado a la edad reproductora han de superar una serie de barreras selectivas, de tal forma que sólo los más aptos serán capaces de superarlas.

**La selección natural favorece a los genotipos que adapten la población a su medio, aumentando las posibilidades de supervivencia en los individuos mejor adaptados**

La base de la evolución molecular está en las mutaciones puntuales o génicas, la investigación de las mutaciones puntuales ha llevado a la creación del concepto de reloj molecular. "Las mutaciones de bases se acumulan a ritmo casi constante a lo largo del tiempo".

Las mutaciones puntuales suelen ser desfavorables o neutras, pero en contadas ocasiones pueden mejorar un gen.

En ocasiones los individuos portadores de una mutación poseen ventajas adaptativas respecto a sus congéneres, el gen mutado con el tiempo y gracias a la selección natural es posible que sustituya al gen original en la mayoría de los individuos que componen la población. Hay secuencias de genes que reciben el nombre de cajas o secuencias homeóticas, porque son iguales en muchas especies de organización semejante. Son genes que se expresan tempranamente en el desarrollo y debe de existir una fuerte presión evolutiva para conservarlas.

Las mutaciones cromosómicas tanto estructurales como numéricas influyen también en la evolución.

Hay especies vegetales que claramente se han producido por alteraciones en el número de cromosomas

En las especies animales han influido más las alteraciones estructurales.

Comparando las secuencias de aminoácidos de cadenas polipeptídicas como la hemoglobina, se puede concluir que a partir de un gen ancestral, similar al de la mioglobina se formaron por duplicación y posterior diversificación los genes que controlan las distintas hemoglobinas.

## EL CÁNCER: ENFERMEDAD GENÉTICA. CONCEPTO DE CÁNCER Y SU RELACIÓN CON EL ADN

Se desarrolla un tumor cuando se produce una multiplicación y crecimiento irregular de las células. En general, los tumores pueden ser:

-**Tumores benignos:** Localizados y sin crecimiento indefinido.

-**Tumores malignos:** Son aquellos tumores que crecen invadiendo y destruyendo a los demás tejidos.

El **cáncer** es una enfermedad o un conjunto de ellas que consiste en la multiplicación de ciertas células alteradas que forman tumores malignos y pueden emigrar a otros puntos a través del sistema linfático o circulatorio: **metástasis**.

Las células cancerosas crecen a gran velocidad, tienen proteínas de membrana distintas, presentan alteraciones en la forma e invaden a los tejidos próximos. El paso de célula normal a cancerosa se denomina transformación cancerosa. Puede deberse a:

- ✚ Mutaciones.
- ✚ Influencia de factores ambientales.
- ✚ Presencia de ciertos genes (protooncogenes) que pasan a oncogenes al sufrir una mutación.
- ✚ Presencia de ciertos genes (antioncogenes) o genes inhibidores o supresores de la división

1) **Cáncer producido por virus** Se conocen virus que favorecen o facilitan la aparición de células cancerígenas, debido a que producen mutaciones y algunas de estas mutaciones, pueden ser cancerígenas.

2) **Cáncer producido por sustancias químicas o por radiaciones.** En humanos, la mayoría de los cánceres están fundamentalmente relacionados con agentes cancerígenos como:  
Radiaciones UV, X y nucleares

- ❖ Alquitrán
- ❖ Ahumados
- ❖ Pan tostado chamuscado
- ❖ Amianto
- ❖ Cloruro de vinilo
- ❖ Anilinas
- ❖ Algunos conservantes y edulcorantes artificiales
- ❖ Bebidas alcohólicas

## Características extraordinarias de comportamiento de una célula cancerosa

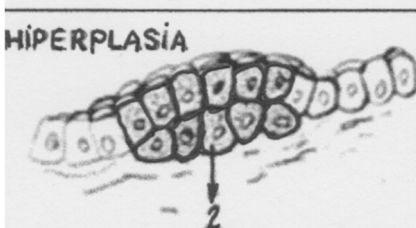
- ✚ La mayoría de las células normales esperan una orden externa para dividirse, las células cancerosas falsifican o ignoran los mensajes y siguen dividiéndose
- ✚ A medida que un tumor se expande, presiona al tejido adyacente. El tejido adyacente envía mensajes químicos de detención que las células malignas ignoran
- ✚ En las células normales, cuando los trastornos genéticos superan un determinado valor crítico, activan un programa de apoptosis o autodestrucción. Las células cancerosas se saltan este mecanismo
- ✚ Los tumores consiguen nutrientes y oxígeno para vivir por su capacidad de angiogénesis (capacidad de estimular el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos)
- ✚ Un cultivo de células normales deja de multiplicarse cumplidas 50 a 70 generaciones. Las células malignas son inmortales, parece que este poder está relacionado con la manipulación de los telómeros
- ✚ Algunas células malignas adquieren capacidad para invadir otros tejidos, propagándose a otros órganos (metástasis)

## Mutaciones y cáncer

Posible explicación del proceso de transformación de una célula normal en una cancerígena por **acumulación de mutaciones**



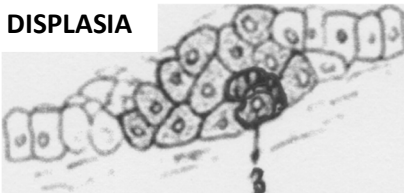
El desarrollo de un tumor comienza cuando una célula señalada con 1 sufre una mutación génica que refuerza su tendencia a proliferar



La célula alterada y su progenie conservan su apariencia normal pero se reproducen en exceso experimentan un proceso de **hiperplasia**.

Al cabo de un tiempo una segunda mutación (2) en una célula de entre un millón, determina una segunda alteración del control de la división

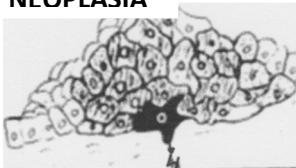
### DISPLASIA



Además de una proliferación desmesurada, la progenie de la célula (2) presenta un aspecto anormal en su morfología y orientación. Se dice que el tejido, presenta displasia.

De nuevo transcurrido un cierto tiempo tiene lugar una nueva mutación que altera el comportamiento celular (3)

### NEOPLASIA



Las células afectadas muestran anomalías en su desarrollo y comportamiento. Si el tumor no ha sobrepasado ninguna barrera para invadir otro tejido, se habla de cáncer "in situ".

El cáncer puede permanecer así o algunas células pueden sufrir nuevas mutaciones (4)

### METÁSTASIS



Se considera la masa celular como maligna cuando las células entran en el torrente sanguíneo o linfático.

El cáncer se hace invasivo



# Base molecular del cáncer

Los 30 billones de células que forman un organismo sano viven en interdependencia de forma que unas regulan la proliferación de otras. Un determinado tipo de células sólo se reproducen cuando reciben las instrucciones adecuadas.

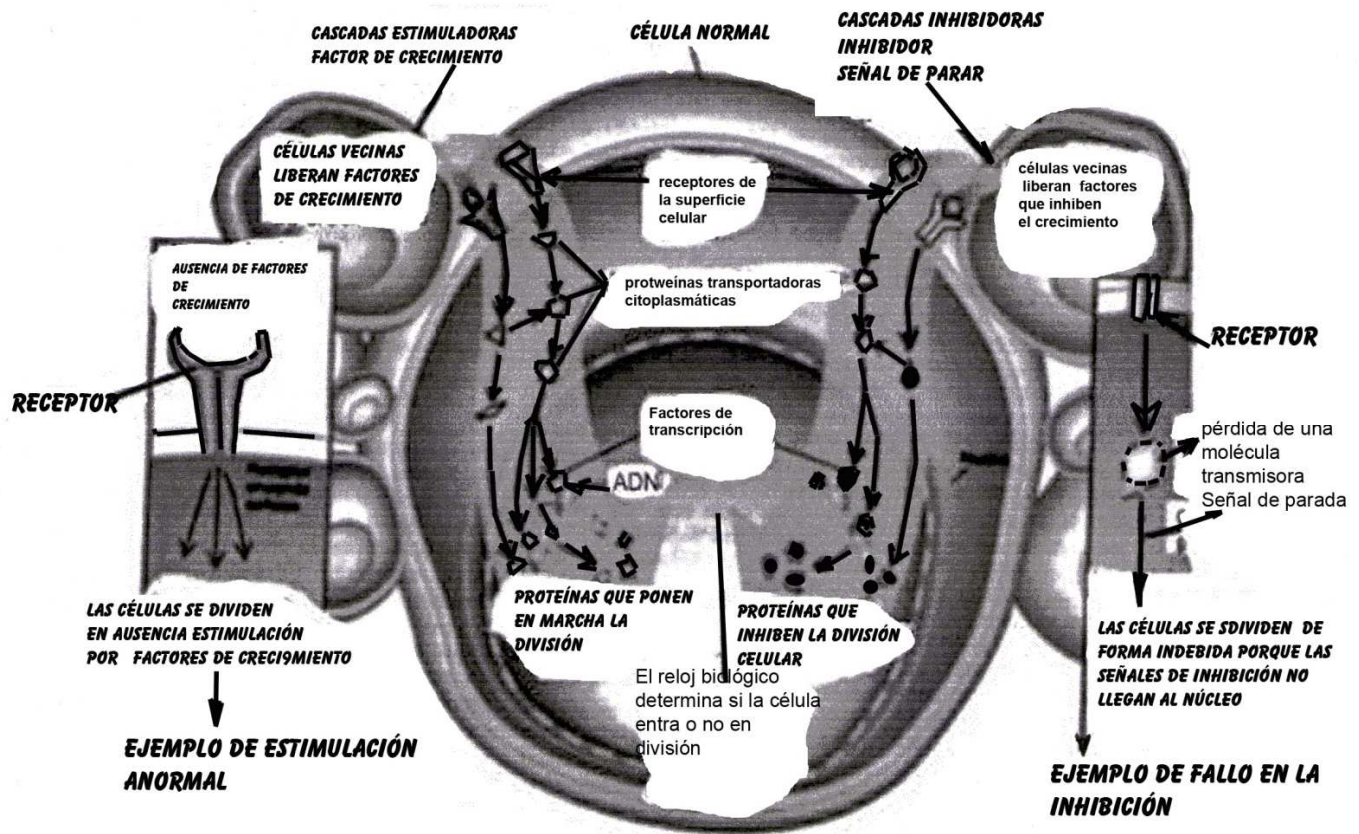
Las células cancerosas vulneran este esquema, ignoran los controles normales de proliferación, siguen instrucciones internas de proliferación y pueden ser capaces de emigrar del sitio en el que se producen e invadir otros tejidos (metástasis)

Hoy se sabe que las células de un tumor descienden de una célula que en un momento determinado inició un programa de reproducción indebido. La transformación maligna de una célula normal se produce por una acumulación de mutaciones en una de las dos clases de genes que controlan el ciclo vital de una célula.

- Unos se llaman **protooncogenes**, activan el crecimiento
- Otros se llaman **genes supresores de tumores**, inhiben el crecimiento

Cuando los protooncogenes mutan pueden convertirse en **oncogenes**, capaces de dirigir la producción de un exceso de proteínas estimuladoras del crecimiento.

Los genes supresores de tumores contribuyen al cáncer cuando las mutaciones los silencian (no se producen proteínas supresoras del crecimiento)



## Las células cancerosas evitan la apoptosis

Tras un número limitado de divisiones y para mantener el número de células de nuestro cuerpo dentro de unos límites, así como el buen funcionamiento del organismo, las células, llegado un determinado momento, se suicidan.

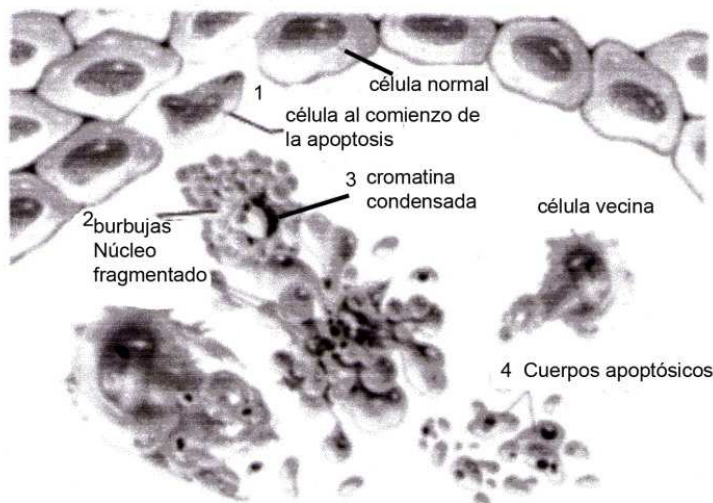
Esta muerte celular programada se llama apoptosis e implica una serie de cambios celulares.

Primero la célula se arruga y se desprende de sus vecinas (1).

Luego surgen en su superficie burbujas (2), como si la célula estuviera hirviendo.

En el núcleo, la cromatina se condensa cerca de la membrana nuclear (3).

Al poco tiempo, la célula estalla. Los fragmentos celulares o cuerpos apoptóticos (4) son ingeridos en algunos casos por macrófagos o por células vecinas



**Una segunda defensa frente a la proliferación descontrolada de las células es el acortamiento de los telómeros** tras cada proceso de división.

Las células cancerosas escapan a este control mediante la *activación* de un gen que codifica para el enzima telomerasa, que reemplaza los segmentos del telómero que se eliminan en cada ciclo de replicación del ADN; de esta manera adquieren su inmortalidad

### **Telómeros y envejecimiento celular**

Los cromosomas eucariotas son lineales, y esto plantea el problema de que sus extremos, llamados telómeros, no pueden ser replicados. Cuando se elimina el ARN cebador del *extremo* 5' de cada una de las hebras recién sintetizadas, el hueco que queda no lo pueden rellenar los enzimas ADN polimerasas porque no encuentran extremos hidroxilos 3' libres sobre los que adicionar nuevos nucleótidos.

Esta imposibilidad de replicar los extremos de cada cromosoma hace que el telómero se vaya acortando en cada etapa de replicación producida durante la división celular, lo que está relacionado con el **envejecimiento y la muerte** de las células: al cabo de un número determinado de divisiones, tarde o temprano, se producirá la pérdida de una cantidad importante de material génico que provocará la muerte celular.

### **La telomerasa clave de la inmortalidad**

En una célula normal, la maquinaria de replicación no es capaz de copiar la totalidad de la secuencia del telómero en una de las hebras del ADN en el cromosoma y como resultado, el telómero se hace cada vez más corto en cada replicación. El implacable "reloj molecular" determina cuántas divisiones celulares son posibles, hasta que llega el momento en que la célula ha perdido tal cantidad de ADN, que se activan los procesos de apoptosis o muerte celular programada

Sin embargo, en el caso de las células germinales y embrionarias, de las que el organismo no puede prescindir; existe un elemento capaz de restaurar la secuencia del telómero para así prolongar la vida de la célula, manteniendo su capacidad de multiplicación. Este elemento es una enzima extraordinaria, la telomerasa. Como parte del complejo telomerasa existe una enzima que se denomina transcriptasa reversa telomerasa, la cual, empleando la plantilla de ARN del complejo, cataliza la síntesis de la secuencia final del telómero

La mayoría de las células somáticas suprimen la actividad de la telomerasa tras el nacimiento y por tanto, pierden progresivamente la longitud del telómero; se calcula que los telómeros de las células de la piel y la sangre son más cortos que el de las germinales, perdiendo unos 15 a 40 nucleótidos por año. Por el contrario, las células tumorales que tienen la capacidad de crecer indefinidamente, expresan telomerasa, y sus telómeros no se encogen progresivamente



