

Tipos de mutaciones

Muchas de las terapias innovadoras que se están desarrollando para las enfermedades de base genética, como los errores congénitos del metabolismo, tienen que ver con los tratamientos a nivel genético, ya sea insertando copias adecuadas de genes sin mutaciones, alterando la lectura de un gen anómalo, modificando su expresión, etc.

El ADN o cromatina se organiza en unos corpúsculos que se denominan cromosomas. Los humanos tenemos 46 cromosomas (23 pares de cromosomas). De ellos, un cromosoma de cada par (es 23 cromosomas) los heredamos de la madre y la otra mitad del par del padre. De forma rápida, podemos recordar que llamamos **gen** a cada fragmento de ADN que contiene las instrucciones para sintetizar (formar) una proteína.

¿Qué es una mutación?

A los cambios estables en la cadena de ADN que son capaces de ser heredados, se les conoce como **mutaciones**.

Las mutaciones realmente trascendentes para la descendencia son las que están presentes u ocurren en las células germinales (óvulos y espermatozoides).

Las mutaciones que se producen entonces pueden dar lugar a pequeños cambios, grandes cambios (causando enfermedad: mutaciones patógenas) o ser silentes.

A la mutación que heredamos de nuestros padres se le llama mutación heredada, a la que se da en el individuo sin que haya un progenitor con la misma mutación, se le conoce como mutación *de novo*.

Tipos de mutaciones

Las mutaciones pueden darse en **tres niveles** diferentes:

1. **Molecular** (génicas o puntuales): Son mutaciones a nivel molecular y afectan la constitución química de los genes, es decir a las bases o "letras" del ADN.
2. **Cromosómico**: El cambio afecta a un segmento de cromosoma (de mayor tamaño que un gen), por tanto, a su estructura. Estas mutaciones pueden ocurrir porque grandes fragmentos se pierden (delección), se duplican, cambian de lugar dentro del cromosoma.
3. **Genómico**: Afecta al conjunto del genoma, aumentando el número de juegos cromosómicos (poliploidía) o reduciéndolo a una sola serie (haploidía o monoploidía) o bien afecta al número de cromosomas individualmente (por defecto o por exceso), como la trisomía 21 o Síndrome de Down.

1. Mutaciones silenciosas

En este tipo de mutación hay un cambio en una de las bases del ADN de forma que el triplete de nucleótidos se modifica, pero sigue codificando para el mismo aminoácido. Esto es así porque el código genético tiene cierto margen de seguridad y para cada aminoácido hay varias combinaciones de tripletes que lo determinan.

Por ejemplo, los tripletes CCA y CCC determinan que en esta posición de la proteína se sitúe una prolina. Así, si se produce por error este cambio, será un cambio silente, porque el aminoácido codificado por ambos tripletes es el mismo, la prolina.

2. Polimorfismos

En este tipo de mutaciones hay un cambio de una de las bases de ADN, de tal manera que el triplete de nucleótidos que es una parte se cambia, pero incluso si se necesita un cambio de aminoácido, el aminoácido que entra en el lugar en cuestión resulta tener poco o **ningún impacto en la función de la proteína**.

Los polimorfismos pueden incluso conducir a una reducción de la función de la proteína en cuestión, pero por sí sola no es suficiente para causar la enfermedad (de lo contrario no serían llamados polimorfismos pero mutaciones patógenas). Ellos pueden, sin embargo, ser factores de riesgo cuando más de una junta.

Un ejemplo paradigmático en el ámbito de los errores innatos del metabolismo, son los polimorfismos del gen *MTHFR*, cuando los dos más comunes surgen al mismo tiempo en un solo individuo, dándole la susceptibilidad a ciertos cambios.

3. Missense mutation

En este tipo de mutación hay un cambio en una de las bases del ADN de forma que el triplete codifica para un aminoácido diferente del que debería, es decir, en esa posición de la proteína habrá un **aminoácido incorrecto**, lo que puede alterar más o menos la función de la proteína dependiendo de su localización e importancia.

4. Nonsense mutation

En este tipo de mutación hay un cambio en una de las bases del ADN de forma que el nuevo triplete que se forma determina la **señal de fin de la cadena de aminoácidos**. Esto es, se trunca la proteína, no se continúa formando a partir de ahí. Según dónde quede truncada la proteína será capaz de preservar algo de función o no.

Aplicándolo a los ECM, hay algunos fármacos que permiten que el ribosoma no se detenga, "salte" ese error y siga leyendo a pesar de la señal de STOP, son el ataluren (PTC124) y la gentamicina. Su uso ha sido más frecuente en fibrosis quística y en distrofia muscular de Duchenne, pero también hay estudios en aciduria metilmalónica tipo Mut, que de forma frecuente presenta una mutación tipo non-sense.

5. Inserción

En este tipo de mutación **se añade una o más bases al ADN original**. De esta forma se puede alterar el marco de lectura (ver punto 8) para formar la proteína o insertar aminoácidos extra que son inadecuados.

6. Delección

En este tipo de mutación **se pierden una o más bases**, es decir, se pierde un trozo de ADN alterando la cadena proteica que debería formarse y su función. De esta forma se puede alterar el marco de lectura (ver punto 8) para formar la proteína o eliminar aminoácidos que son propios de la cadena proteica. En ocasiones las delecciones son tan largas que pueden comprometer un gen entero o varios genes contiguos.

7. Duplicación

En este tipo de mutación hay un **fragmento de ADN que está copiado una o varias veces**, lo que altera la formación de la cadena de aminoácidos y la función de la proteína. De esta forma se puede alterar el marco de lectura (ver punto 8) para formar la proteína o insertar aminoácidos extra que son inadecuados.

8. Cambio de marco de lectura (Frameshift mutation)

Este tipo de mutación se da cuando por inserción o pérdida de pares de bases **se cambia el marco de lectura**. Para la decodificación, las bases se leen de tres en tres, esto es, cada tres bases determinan un aminoácido.

Si se cambia el marco de lectura, cambia la forma de agrupar esas tres bases y se colocaran aminoácidos erróneos habiendo la posibilidad de un triplete STOP prematuro. Las inserciones, duplicaciones y delecciones pueden dar lugar a este tipo de mutaciones.

9. Expansión por repetición

Muchas veces no son consideradas mutaciones puntuales. Se trata de **repeticiones de tripletes o cuatripletas de nucleótidos**, pequeñas secuencias de ADN de 3 ó 4 pares de bases que se repiten en serie.

Una mutación por expansión es una mutación en la que el número de repeticiones ha aumentado, lo que puede hacer que la proteína final no funcione correctamente.

Enfermedades paradigmáticas en este tipo de mutaciones son el Síndrome de X Frágil o las Ataxias Espinocerebelosas (SCA). En este último caso se repite el triplete de nucleótidos CAG de forma que determina una gran cadena de glutaminas (poliglutamina)

10. Otros tipos

Finalmente hay muchos tipos de mutaciones que no afectan a la proteína en sí, si no a la cantidad de proteína que se produce y en qué circunstancias o localizaciones (tejidos y células) se produce. Se deben a alteraciones en la **expresión del ADN**.

Algunas regiones del ADN tienen una función **principal de regular la expresión de los genes**, son zonas controladoras o reguladoras que determinan qué zonas de ADN están silentes o se están expresando. Las mutaciones en estos genes reguladores pueden dar lugar a alteraciones de más de un gen ya que actúan como "directores de orquesta".