## Mutación

Printed from https://www.cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/mutacion on 12/16/2025

El cáncer es el resultado de la ruptura de los controles que regulan las células. Las causas de la degradación siempre incluyen cambios en genes importantes. Estos cambios suelen ser el resultado de *mutaciones*, cambios en la secuencia de ADN de los cromosomas. Las mutaciones pueden ser cambios muy pequeños, que afectan solo a unos pocos nucleótidos o pueden ser muy grandes, lo que lleva a cambios importantes en la estructura de los cromosomas.

Tanto las mutaciones pequeñas como las grandes pueden afectar el comportamiento de las células. Las combinaciones de mutaciones en genes importantes pueden conducir al desarrollo de cáncer. El material cubierto en esta página describe la relación entre la mutación y el cáncer, los diferentes tipos de mutaciones y sus causas. Más información sobre los temas discutidos en esta página puede ser encontrada en mayoría de los textos introductorios de biología; nosotros recomendamos Campbell Biology, 11ma edición.

Temas de esta página:

- Mutación y cáncer
- Mutaciones hereditarias en el cáncer
- Tipos de mutaciones
  - Mutaciones puntuales
  - <u>Translocaciones</u>
  - Amplificación de genética
  - Inversiones, duplicaciones y supresiones
  - Aneuploidía
  - Cambios epigenéticos
- Causas de la mutación
- Resumen de mutaciones
- Conoce el flujo: Mutación

# Mutación y cáncer

Los comportamientos anormales demostrados por las células cancerosas son el resultado de una serie de mutaciones en genes reguladores clave. Las células se vuelven progresivamente más anormales a medida que se dañan más genes. A menudo, los genes que controlan la reparación del ADN se dañan, lo que hace que las células sean aún más susceptibles a niveles cada vez mayores de desorden genético.

A continuación se muestra una animación que demuestra la relación entre cromosomas, genes y ADN.

Se cree que la mayoría de los cánceres surgen de una sola célula precursora mutante. A medida que esa célula se divide, las células "hijas" resultantes pueden adquirir diferentes mutaciones y diferentes comportamientos durante un período de tiempo. Aquellas células que obtengan una ventaja en la división o resistencia a la muerte celular tenderán a apoderarse de la población. De esta manera, las células tumorales pueden adquirir una amplia gama de capacidades que normalmente no se ven en la versión sana del tipo celular representado.

Las mutaciones en genes reguladores clave (supresores de tumores y protooncogenes) alteran el comportamiento de las células y pueden conducir potencialmente al crecimiento desregulado que se observa en el cáncer.

Para casi todos los tipos de cáncer estudiados hasta la fecha, parece que la transición de una célula normal y sana a una célula cancerosa es una progresión escalonada que requiere muchos cambios genéticos que se suman para crear la célula cancerosa. Estas mutaciones ocurren tanto en oncogenes como en supresores de tumores. Esta es una de las razones por las que el cáncer es mucho más frecuente en las personas mayores. Para generar una célula cancerosa, deben ocurrir una serie de mutaciones en la misma célula. Dado que la probabilidad de que cualquier gen mute es muy baja, es lógico que la posibilidad de que ocurran varias mutaciones diferentes en la misma célula es realmente muy poco probable. Por esta razón, las células de un cuerpo de 70 años han tenido más tiempo para acumular los cambios necesarios para formar células cancerosas, pero es mucho menos probable que las de un niño hayan adquirido los cambios genéticos necesarios. Por supuesto, algunos niños contraen cáncer, pero es mucho más común en personas mayores. El siguiente gráfico muestra las tasas de cáncer de colon en los Estados Unidos en función de la edad. El gráfico se obtuvo del Instituto Nacional del Cáncer.2

colon cancer as a function of age

Al observar la forma de curvas como las que se muestran arriba, se concluyó que se requieren varios cambios genéticos para crear células que se vuelven cancerosas.

En el laboratorio, los investigadores han intentado crear células tumorales alterando o introduciendo proteínas reguladoras clave. Varios estudios han intentado definir el número mínimo de cambios genéticos necesarios para crear una célula cancerosa, con resultados intrigantes. 3

En la naturaleza, las mutaciones pueden acumularse en las células con el tiempo y si el grupo de genes "correcto" mutan, puede producirse cáncer. Un estudio de 2012 mostró que las células madre de la médula ósea en un individuo sano acumulan muchas mutaciones a medida que la persona envejece. Solo unos pocos cambios más en genes clave pueden causar cáncer. Los resultados implican que las células "normales" y las células cancerosas pueden no ser tan diferentes en muchos casos.

## Mutaciones hereditarias en el cáncer

Para complicar las cosas, está claro que los cambios necesarios para crear una célula cancerosa se pueden lograr de muchas formas diferentes. Aunque todos los cánceres tienen que superar el mismo espectro de funciones reguladoras para crecer y progresar, los genes involucrados pueden diferir. Además, el orden en el que los genes se desregulan o se pierden también puede variar. Por ejemplo, los tumores de cáncer de colon de dos individuos diferentes pueden involucrar conjuntos muy diferentes de supresores de tumores y oncogenes,

aunque el resultado (cáncer) sea el mismo.

La gran heterogeneidad que se observa en el cáncer, incluso en los del mismo órgano, hace que el diagnóstico y el tratamiento sean complicados. Los avances actuales en la clasificación molecular de los tumores deberían permitir el diseño racional de protocolos de tratamiento basados en los genes reales implicados en un caso determinado. Las nuevas pruebas de diagnóstico pueden implicar la detección de cientos o miles de genes para crear un perfil personalizado del tumor en un individuo. Esta información puede permitir crear tratamientos de cáncer especialmente para cada individuo. Para más información sobre este tema ver la sección de Genómica/proteómica.

Los cambios genéticos que conducen a un crecimiento celular no regulado pueden adquirirse de dos formas diferentes. Es posible que la mutación pueda ocurrir gradualmente a lo largo de varios años, dando lugar al desarrollo de un caso "esporádico" de cáncer. Alternativamente, es posible heredar genes disfuncionales que conducen al desarrollo de una forma familiar de un tipo de cáncer en particular. Algunos ejemplos de cánceres con componentes hereditarios conocidos incluyen:

- Cáncer de mama- La herencia de versiones mutantes de los genes BRCA1 y BRCA2 se conoce como factores de riesgo. Aunque muchas, si no la mayoría, de las personas con cáncer de mama no tienen alteraciones detectables en estos genes, tener una forma mutante aumenta la probabilidad de desarrollar cáncer de mama.
- Cáncer de colon- Es conocido que los individuos con defectos en los genes de reparación de ADN como el MSH2 tienen predisposición a una forma de cáncer colorectal
- hereditario sin poliposis (HNPCC, por sus siglas en inglés). **Retinoblastoma-** Los defectos en el gen supresor Rb causan este tipo de cáncer de ojos y muchos otros tipos de cáncer. Más información sobre este padecimiento en particular puede ser encontrada en el capítulo particular en Rb.

Ésta es una lista incompleta de los tipos de cáncer hereditarios conocidos, y es seguro que se identificarán más formas hereditarias de cáncer a medida que se aclare la genética de varios tipos de cáncer.

Más información en este tema puede ser encontrada en los capítulos 2-4 de biología del cáncer por Robert A. Weinberg, The Biology of Cancer.

## Tipos de mutaciones

El proceso mediante el cual se producen las proteínas, la traducción, se basa en la "lectura" del ARNm que se produjo mediante el proceso de transcripción. Cualquier cambio en el ADN que codifica un gen conducirá a una alteración del ARNm producido. A su vez, el ARNm alterado puede conducir a la producción de una proteína que ya no funciona correctamente. Incluso cambiar un solo nucleótido a lo largo del ADN de un gen puede conducir a una proteína completamente no funcional.

Hay varias formas diferentes de alterar el ADN. La siguiente sección describe los diferentes tipos de cambios genéticos con más detalle.

### **Mutaciones puntuales**

Las alteraciones genéticas se pueden clasificar en dos categorías generales. La primera categoría está compuesta por cambios que alteran solo uno o unos pocos nucleótidos a lo largo de una hebra de ADN. Estos tipos de cambios se denominan mutaciones puntuales.

Cuando los ribosomas leen una molécula de ARN mensajero, cada tres nucleótidos es interpretado como un aminoácido. Estos códigos de tres letras son llamados codones. Los cambios causados por mutación pueden dar lugar a errores en la traducción de proteínas. El impacto en la proteína depende de dónde ocurre el cambio y qué tipo de cambio es.

Los codones de tres letras leídos por los ribosomas pueden modificarse mediante una mutación de una de estas tres formas:

#### Mutaciones sin sentido:

il nuevo codón hace que la proteína termine p		

	stop codon mutation	
Mutaciones de sentido erróneo:		
El nuevo codón hace que se inserte un aminoácido incorrecto normal.	o en la proteína. Los efectos sobre la función de la proteína c	lependen de lo que se inserte en el lugar del aminoácido
normai.		
ioriia.		
ioriidi.	amino acid mutation	
ioma.	amino acid mutation	

## Mutaciones por desplazamiento:

La pérdida o ganancia de 1 o 2 nucleótidos hace que el codón afectado y todos los codones que siguen sean mal interpretados. Esto conduce a un producto proteico muy diferente y, a menudo, no funcional

misread mutation		

## Mutación transcripcional:

Algún daño al ADN resulta de la mofidicacion de un nucleotido o un pequeño grupo de nucleótidos que no pueden ser "leídos" por la enzima ARN polimerasa. Cuando el complejo ARN polimerasa llega a esos puntos algunas veces ignorará el daño añadiendo nucleótidos en un intento de continuar la síntesis, incluso si esto significa poner nucleótidos erroneos. Este proceso es conocido como mutagénesis transcripcional y puede jugar un rol significativo en el desarrollo del cáncer.5

# **Translocaciones**

Otra categoría de mutaciones implica alteraciones de grandes cantidades de ADN, a menudo a nivel del cromosoma. Estos se denominan translocaciones e implican la rotura y el movimiento de fragmentos de cromosomas. A menudo, las rupturas en dos cromosomas diferentes permiten la formación de dos cromosomas "nuevos", con nuevas combinaciones de genes.

Si bien podría parecer que esto no causaría muchos problemas, dado que todos los genes todavía están presentes, el proceso puede conducir a un crecimiento celular desregulado de varias maneras:

- Puede que los genes no sean transcritos y traducidos apropiadamente en su nueva locación.
- El movimiento de un gen puede ocasionar un incremento o decremento en sus niveles de transcripción
- El rompimiento y reacomodo también puede ocurrir dentro de un gen (como es mostrado en verde arriba), ocasionando su inactivación.

Para algunos cánceres, las translocaciones particulares son muy comunes e incluso pueden usarse para diagnosticar la enfermedad. Las translocaciones son comunes en leucemias y linfomas y se han identificado con menos frecuencia en cánceres de tejidos sólidos. Un ejemplo puede ser el intercambio entre el cromosoma 9 y 22, ha sido identificado en alrededor de 90% de pacientes con leucemia crónica mieloide. El intercambio puede llevar a la formación de un cromosoma acortado llamado cromosoma Filadelfía (después del descubrimiento de la locación). Esta translocación ocasiona la formación de un oncogén del protooncogen *abl.* 6, 7

Otros tipos de cáncer son comúnmente (o siempre) asociados con una translocación particular incluyendo el linfomade Burkitt'sy varios tipos de leucemia.

### Amplificación genética

En este proceso tan inusual, el proceso normal de replicación del ADN tiene serios defectos. El resultado es que en lugar de hacer una sola copia de una región de un cromosoma, se producen muchas copias. Esto conduce a la producción de muchas copias de los genes que se encuentran en esa región del cromosoma. A veces, se producen tantas copias de la región amplificada que en realidad pueden formar sus propios pseudocromosomas pequeños llamados cromosomas de doble minuto.

gene overproduction		

Los genes de cada una de las copias se pueden transcribir y traducir, lo que conduce a una sobreproducción del ARNm y la proteína correspondientes a los genes amplificados, como se muestra a continuación. Las líneas onduladas representan el ARNm que se produce mediante la transcripción de cada copia del gen.

Mientras este proceso no es visto en las células normales, éste ocurre varias veces en las células cancerosas. Si un oncogen está incluído en la región amplificada, la sobreexpresión resultante de ese gen puede llevar al crecimiento celular descontrolado. Ejemplos de este caso incluyen la amplificación del oncogen *myc* en una gran variedad de tumores y la amplificación del oncogen *ErbB*-2 o HER-2/*neu*, en los cánceres de mama y de ovarios. En el caso del oncogen HER-2/*neu*, tratamientos clínicos han sido diseñados para combatir solamente las células que sobreexpresan esta proteína.

La amplificación génica también contribuye a uno de los problemas más grandes en el tratamiento del cancer: <u>la resistencia a los fármacos</u>. Los tumores resistentes a los fármacos pueden continuar creciendo e incluso propagarse en la presencia de medicamentos quimoterapeúticos. Un gen comúnmente involucrado es el MDR (**m**ultiple **d**rug **r**esistance en inglés) o **multiresistencia a las drogas** en español. El producto proteico de este gen actúa como una bomba ubicada en la membrana de las células. Es capaz de expulsar selectivamente moléculas de la célula, incluidos los medicamentos de quimioterapia. Esta eliminación hace que los medicamentos sean ineficaces.

Your browser does not support HTML5 embedded video.

Lo anterior es discutido con más detalle en la sección Resistencia a fármacos. La amplificación de diferentes genes pueden hacer inefectivas otras drogas quimoterapeúticas.

## Inversiones, duplicaciones y supresiones

## Inversiones

En estas alteraciones, los segmentos de ADN se liberan de un cromosoma y luego se vuelven a insertar en la orientación opuesta. Como en los ejemplos anteriores, este reordenamiento puede conducir a una expresión génica anormal, ya sea activando un oncogén o desactivando un gen supresor de tumores.

Your browser does not support HTML5 embedded video.

## Duplicación/Deleción

En los errores de replicación, un gen o grupo de genes pueden ser copiados más de una vez en un cromosoma. Esto es diferente de la amplificación de un gen ya que los genes no son replicados afuera del cromosoma y son copiados una vez extra, no cientos ni miles de veces. Los genes pueden perderse debido a la falla en el proceso de replicación o daño genético.

## Aneuploidía

La aneuploidía es el cambio genético que implica la pérdida o ganancia de cromosomas completos. Debido a problemas en el proceso de división celular, es posible que los cromosomas replicados no se separen con precisión en las células hijas. Esto puede resultar en células que tienen demasiados cromosomas o muy pocos cromosomas. Un ejemplo de una afección aneuploide bastante común que no está relacionada con el cáncer es el síndrome de Down, en el que hay una copia adicional del cromosoma 21 en todas las células del individuo afectado.

En la animación siguiente, se forman copias de dos cromosomas pero cuando la célula se divide:

Your browser does not support HTML5 embedded video.

Muy seguido las células cancerosas presentan aneuploidía. Los seres humanos normalmente tienen 46 cromosomas en sus células, pero las células cancerosas suelen tener muchos más, a veces más de 100. La presencia de cromosomas adicionales hace que las células sean inestables y altera severamente los controles de la división celular. Actualmente existe un debate en curso sobre si **todos** los cánceres son aneuploides o no. Independientemente de si ese es el caso, está claro que la aneuploidía es una característica común de las células cancerosas.

## Cambios epigenéticos

Además de las alteraciones reales en la secuencia de ADN, la expresión génica puede verse alterada por cambios en el ADN y la cromatina que <u>no</u> cambian la secuencia. Dado que estos cambios no alteran la secuencia del ADN en los genes, se denominan **cambios epigenéticos**. A continuación se describen dos tipos de cambios epigenéticos.

## Metilación

En esta alteración, algunos nucleótidos en el ADN son modificados por la adición de un grupo metilo (-CH3) a la base. La metilación del ADN es asociada con la inactivación de esa región en particular del ADN. Patrones anormales de metilación de ADN han sido observados en las células cancerosas. Como los cambios descritos, la metilación altera la expresión de los genes afectados.

#### Acetilación

En este cambio epigenético, las proteínas llamadas histonas alrededor de las cuales se enrolla el ADN son modificadas con la adición de grupos acetilo (-CH3CHO). Esta alteración afloja la interacción entre el ADN y la histona y es asociada con mayor expresión génica. La modificación de los procesos de adición y remoción de grupos acetilo en el ADN es un área activa de investigación en el tratamiento de cáncer.

Más sobre cambios epigenéticos y tratamientos para el cáncer.

## Causas de la mutación

Como hemos visto, las células cancerosas se crean a partir de células precursoras normales mediante una acumulación de daño genético. Los mecanismos por los que se inducen los cambios son variados. En un sentido amplio, los agentes de cambio genético (mutación) caen principalmente en las categorías que se describen a continuación y se analizan en profundidad en la siguiente sección.

#### Mutaciones espontáneas

Mutaciones espontáneas: Las bases de nuestro ADN pueden ser alteradas o perdidas por medio de <u>errores de replicación</u> o <u>eventos moleculares al azar</u> no reparados. Por ejemplo, la pérdida de un grupo amino en la citocina, una base normalmente presente en el ADN, lleva a la producción de uracilo, una base que normalmente no está presente en el ADN. Si este cambio no es detectado y corregido, se puede crear una mutación. Ocasionalmente la base entera puede ser perdida a causa de un corte en la unión entre la espina del ADN y la base. Esto deja un espacio en la doble hélice del ADN, la cual, si no es reparada, puede conllevar a una mutación en la siguiente ronda de replicación.

Your browser does not support HTML5 embedded video.

#### **Mutaciones Inducidas**

Mutaciones inducidas: Las mutaciones pueden inducirse exponiendo organismos (o células) a una variedad de tratamientos. Algunas de las más comunes son:

La radiación - Uno de los primeros mutágenos conocidos, la radiación es un potente inductor de mutaciones. Los diferentes tipos de radiación provocan diferentes tipos de cambios genéticos. La radiación ultravioleta (UV) provoca mutaciones puntuales. Los rayos X pueden causar roturas en la doble hélice del ADN y provocar translocaciones, inversiones y otros tipos de daño cromosómico. La exposición a los rayos ultravioleta de la luz solar se ha relacionado con el cáncer de piel. Sin embargo, las propiedades dañinas al ADN de la radiación han sido usados para varios tipos diferentes de tratamientos para el cáncer a base de la radiación.

La imagen debajo muestra una mutación causada por la radiación ultravioleta. En este ejemplo, el bombardeo de rayos UV a la cadena de doble hélice del ADN hace que dos bases se unan. Esto altera la estructura del ADN y puede llevar a varios cambios permanentes, si estos no se reparan en la brevedad.

Otro tipo de radiación es la energía emitida de forma natural por algunos elementos naturales (como el uranio y el randon) o alguno creados por el hombre, como los reactores nucleares. La radicaión de este tipo vienen en diferentes tipos y por lo tanto pueden crear diferentes daños en las células y en los tejidos. La radiación puede afectar directamente al ADN o puede causar la formación de químics que pueden dañar el ADN u otros componentes de las células.

La exposición a la radiación de materiales radiactivos está bien documentada. Los análisis de los supervivientes de las bombas atómicas lanzadas sobre Japón durante la Segunda Guerra Mundial mostraron grandes aumentos en las leucemias poco después de la exposición y luego aumentos en otros tipos de cáncer durante las décadas siguientes.

También se han liberado accidentalmente cantidades peligrosas de materiales radiactivos de las centrales nucleares. La exposición a la radiación debido a la liberación accidental de materiales radiactivos del reactor nuclear de Chernobil se ha asociado con un aumento del cáncer de tiroides y otros cánceres malignos.9

Las máquinas de imagenología médica (como de rayos-X y tomografía computarizada) también exponen a los pacientes a radiación. Las cantidades utilizadas para un exámen simple, no se cree que puedan causar cantidades significativas de cáncer, pero el impacto a largo plazo de muchos exámenes a lo largo de los años aún no es claro. 10De igual forma, la exposición de los pasajeros de avión a los escáneres de cuerpo completo de los aeropuertos, no se cree que supongan un riesgo de cáncer 1. Los pasajeros de aviones también están expuestos a la radiación del espacio, pero a un nivel bajo, y no se cree que see un riesgo de cáncer, incluso para los miembros de la tripulación 11, 12.

Químicos mutagénicos - Se conocen de varios químicos que causan mutaciones. Estos químicos causan sus efectos al unirse con el ADN o los componentes básicos del ADN e interferir con los procesos de replicación o transcripción. Algunos ejemplos de estos mutagénicos fuertes son benzo(a)pireno, un químico que se encuentra en el humo del cigarro, y la aflatoxina, un mutagénico casi siempre encontrado en productos agrícolas que no han sido almacenados adecuadamente.

<u>Inflamación crónica</u>- La inflamación crónica puede provocar daños en el ADN debido a la producción de sustancias químicas mutagénicas por las células del sistema inmunológico. Un ejemplo sería la inflamación a largo plazo provocada por la infección por el virus de la hepatitis.

Radicales de oxígeno- Durante la captura de energía de los alimentos, que ocurre en nuestras mitocondrias, se pueden generar sustancias químicas que son muy reactivas y son capaces de dañar las membranas celulares y el propio ADN. Estos intermediarios reactivos del oxígeno también pueden ser generados por la exposición de las células a la radiación, como se ilustra debajo.

Your browser does not support HTML5 embedded video.

La actividad mutagénica de los intermediarios reactivos del oxígeno está asociada con el desarrollo del cáncer, así como de las actividades de varios tratamientos para el cáncer, incluyendo la radiación y la quimioterapia. 13, 14, 15

## División celular anormal

Durante la mitosis, es posible que el proceso de división celular no divida los cromosomas replicados con precisión en dos células hijas. Un error de este tipo conducirá a la producción de células aneuploides. Las células faltarán o habrán ganado una cantidad significativa de genes. Este raro proceso puede crear células que son más propensas a la división celular no regulada. Como se dijo anteriormente, un gran porcentaje de cánceres aislados de humanos son aneuploides.

Si una célula tiene una mutación en un gen cuyo producto proteico es responsable de "controlar" el proceso de división, las cosas pueden salirse de control rápidamente y las células hijas de cada división pueden volverse cada vez más anormales.

## Virus como mutágenos

Se cree que los virus son responsables de un porcentaje significativo de casos de cáncer. Los virus pueden causar cáncer de diversas formas y es probable que la forma en que actúa cada tipo de virus sea ligeramente diferente. Algunos virus (incluidos muchos retrovirus) pueden causar mutaciones al insertar sus genes en el genoma de la célula infectada. El ADN insertado puede destruir o alterar la actividad de los genes afectados. 16, 17, 18

Los virus también pueden causar mutaciones de forma indirecta. Por ejemplo: una infección por el virus de la hepatitis puede durar muchos años. Durante ese tiempo, el sistema de defensa del cuerpo intenta deshacerse del virus produciendo sustancias químicas tóxicas. Esos productos químicos pueden dañar las células "espectadoras" que de otro modo serían sanas, y las enviarán por el camino que conduce al cáncer. Hay muchas otras formas en que los virus pueden causar cáncer. 19, 20

Por la importancia que tienen los virus en el desarrollo de muchos tipos de cánceres hemos creado sección dedicada a los virus y el cáncer.

### Los transposones y la mutación

Los transposones son cortas secuencias de ADN que tienen la habilidad de mover desde una posición en el ADN a otra posición. Los transposones codifican una enzima, transposase, que empalme el transposon en nuevas posiciones en el genoma (vea al esquema del transposon abajo en la izquierda). Los transposones fueron descubiertos de Barbara McClintock, quien ganó un premio Nobel para su trabajo. 21, 22 El genoma humano tiene muchas copias inactivadas de transposones que han perdido su habilidad de mover o "saltar" a nuevas posiciones. Aproximadamente 50% del genoma humano está compuesto de transposones "muertos".23

El movimiento de transposones activos puede provocar mutaciones, alterando la actividad de los genes. Un ejemplo visible de movimiento de transposones (llamado transposición) es la coloración de los granos en el maíz indio (ver abajo a la derecha). Se cree que los transposones que son activos en humanos están involucrados en enfermedades humanas, incluido



## Sección de eesumen:

### Introducción al cambio genético (mutación)

- Los comportamientos anormales demostrados por las células cancerosas son el resultado de una serie de mutaciones en genes reguladores clave (es decir, genes de reparación del ADN)
- Se cree que la mayoría de los cánceres surgen de una sola célula precursora que adquiere suficientes mutaciones para convertirse en una célula cancerosa.

### Mutaciones de ADN

- Los cambios genéticos pueden ser pequeños, afectando solo a uno o algunos nucleótidos (mutaciones puntuales) o pueden ser bastante grandes, alterar la estructura de un cromosoma o cromosomas.
- Mutuaciones puntuales

  - La traducción es la producción de una proteína por enzimas que 'leen' palabras 'de tres nucleótidos (codones) junto con un ARN mensajero (ARNm).
     Incluso cambiar un solo nucleótido a lo largo del ADN de un gen puede conducir a una proteína completamente no funcional. Las mutaciones se agrupan de acuerdo con los cambios que crean en el producto proteico resultante del gen afectado.
    - Mutaciones de anti-sentido El nuevo codon (mutante) ocasiona que la síntesis de la proteína se detenga prematuramente.
    - Mutaciones sustitutivas El codon alterado ocasiona la inserción de un aminoácido incorrecto en la proteína
    - Mutación del marco de lectura- La pérdida o ganancia de 1 o 2 nucleótidos en el mRNA ocasiona que los codones se lean de manera incorrecta. Frecuentemente los resultados son proteínas acortadas o disfuncionales.
- Cambios a nivel cromosoma
  - Translocaciones Rompimiento y (a veces) intercambio de fragmentos de los cromosomas.
  - Amplificación génica La replicación anormal crea múltiples copias de una región de un cromosoma. En última instancia, esto conduce a la sobreproducción de las proteínas
  - o <u>Inversiones</u> Segmentos de ADN son liberados de un cromosoma y reinsertados en la posición opuesta.
  - o Duplicaciones/Deleciones Un gen o grupo de genes pueden perderse o ser copiados más de una vez en el cromosoma.
  - Aneuploidía- Un cambio genético que involucra la pérdida o ganancia de cromosomas enteros.
- · Las mutaciones espontáneas pueden ocurrir debido a un ADN no reparado o eventos moleculares aleatorios.
- La aneuploidía es muy común en las células cancerosas.

## Cambios epigenéticos

- La expresión genética se puede alterar por cambios en el ADN y la cromatina que no cambian la secuencia genética. Los ejemplos incluyen la metilación del ADN y la acetilación
- Metilación algunos nucleótidos del ADN se modifican mediante la adición de un grupo metilo que se asocia con la inactivación de esa región del ADN.
- Acetilación la adición de grupos acetilo afloja el ADN y aumenta la expresión génica.

## Mutaciones inducidas

- Las mutaciones pueden ser inducidas al exponer organismos (o células) a una variedad de tratamientos.
  - Radiación Los rayos UV causan mutaciones puntuales y rayos X causando daño en diferentes formas
  - Químicos mutágenos Se puede mutar al ADN o formar bloques de ADN e interferir con los procesos de replicación y transcripción.
  - o Inflamación crónica- El daño al ADN ocasionado por la producción de mutágenos químicos por las células del sistema inmune.
  - Radicales de oxígeno Resultan de la producción de energía de la célula y pueden dañar el ADN.

## Otros cambios genéticos

- La división celular aberrante que da como resultado la división incorrecta de los cromosomas puede provocar aneuploidía.
- Los virus pueden causar daño genético de varias formas diferentes y están asociados con una amplia gama de cánceres.

## Mutaciones y cáncer

- Parece que la transición de una célula normal y sana a una célula cancerosa es una progresión gradual.
- El desarrollo del cáncer requiere cambios genéticos en varios oncogenes y supresores de tumores diferentes.
- Todos los cánceres tienen que superar el mismo espectro de funciones reguladoras para crecer y progresar, pero los genes involucrados pueden diferir.
- La heterogeneidad del cáncer complica el diagnóstico y el tratamiento.
- Es posible heredar genes disfuncionales que conducen al desarrollo de una forma familiar de un tipo de cáncer en particular.

# Conoce el flujo: Mutación

Conoce el flujo es un juego interactivo para que pruebe su conocimiento. Para jugar:

- Tome las opciones apropiadas de la columna en la derecha y colóquelas en orden en las cajas de la izquierda. Note que sólo utilizará cinco de las seis opciones para completar el
- juego. Cuando termine, haga click en "Checar" para ver cuántas obtuvo correctamente.
- Para respuestas incorrectas, haga click en "Descripción" para revisar la información sobre los procesos.
- Para intentar de nuevo, escoja "Reiniciar" y vuelva a empezar.

Know the Flow: Mutation Los procesos en orden

- 2 • 3
- 4
- 5

# Procesos

- Aprende más
- A cell is in the process of DNA synthesis
- Aprende más

Many copies of a region of a chromosome are made

- Aprende más
- Transcription of amplified genes
- Aprende más
- Translation of amplified genes
- Aprende más
- Overproduction of a key protein leads to growth of drug resistant tumor
- - **Duplication Occurs**

Verificar Reiniciar

¡Lo hiciste!

El proceso está en el orden correcto!

Juega de nuevo

This game does not currently fit on this width of screen. Please visit us on a larger screen to play this game.

- Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., & Reece, J. B. (2017). Campbell Biology (11th ed.). Pearson.

  Surveillance, Epidemioloy, and End Results (SEER) represented by National Cancer institute [http://seer.cancer.gov]

  Hahn WC, Counter CM, Lundberg AS, Beijerbergen RL, Brooks MW, Weinberg RA. "Creation of human tumour cells with defined genetic elements." Nature 400: 464-468 [PUBMED]

  Welch JS, Ley JT, Link DC, Westerveit P, Walter MJ, Gravaber TA, DiPersio PG, Ding L, Mardis ER, Wilson RK et al. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. Cell, July 20, 2012

  [Intto://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092867412007775] [PUBMED]

  Régeon D, Doebsch PW. Transcriptional mutagenesis: causes and involvement in tumour development. Nat Rev Cancer. 2011 Mar;11(3):218-27. [http://www.nature.com/nrc/journal/v11/n3/full/nrc3006.html#abs] [PUBMED]

  Nowell PC, Hungerford DA. "Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes." J NatI di Cancer inst (1960). 25: 85-100.

  Rowley JD. "A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by paracine fluorescence and Giemsa staining." Nature (1973). 243: 290-293. [PUBMED]

  Ozasa K, Shimizu Y, Sakata R, Sugiyama H, Grant EJ, Soda M, Kasagi F, Suyama A, RISK OF CANCER AND NON-CANCER DISEASES IN THE ATOMIC BOMB SURVIVORS. Radiat Prot Dosimetry. 2011 Apr 18. [Epub ahead of print] [PUBMED]

  Cardis E, Hatch M. The Chemobyl Accident-An Epidemiological Perspective. Clin Oncol (R Coll Radio). 2011 Mar 9. [Epub ahead of print] [Int://www.science/coles.neer.org/accidence/coles.ps/scien Cardis E, Hatch M. The Chemobyl Accident-An Epidemiological Perspective. Clin Oncol (R. Coll Nadiol). 2011 Mar 9; Lepto ahead of print] [http://www.scienceoirect.com/science/\_go\_anticleuris\_\_voi-endeavays\_\_sort—dis\_\_docanchor=Eviveres\_a. acct=Collogoal3138&\_version=16\_sufferesion=0&\_surrier\_sion=0&\_su
- 10