

## Introducción

La observación del mundo vivo pone de manifiesto algo indiscutible: los seres vivos son muy numerosos y diversos. Esto tiene su origen en la gran cantidad de cambios morfológicos y físicos producidos a lo largo de millones de años de evolución biológica y es, sin duda, el reflejo de las transformaciones que ha experimentado el material genético.

Aunque el proceso de duplicación del ADN en las células en división es riguroso y exacto, y a pesar de los mecanismos de reparación para solucionar lesiones producidas en el ADN, se pueden producir errores. Estos modifican a veces la estructura del material genético o entorpecen la acción de las enzimas que participan en su duplicación. En estos casos se dice que se ha producido una mutación, es decir un cambio en la información genética de un organismo.

## Antecedentes históricos

Hace muchos años que las mutaciones son un hecho conocido, es más, ganaderos y agricultores se han aprovechado de individuos que presentaban manifestaciones distintas a las esperadas en alguno de sus caracteres, para mejorar razas de animales domésticos o sacar mejor partido de plantas cultivadas.

Mendel, quien sentó las bases de la transmisión genética, utilizó organismos que presentaban mutaciones para realizar sus trabajos y obtener algunas de sus conclusiones que luego formulo en una serie de leyes (que llevan su nombre). Pero hasta 1890 no apareció en el escenario científico el término *mutación*, por parte de De Vries. La primera definición de este fenómeno se refería a los grandes cambios experimentados de forma discontinua que, según este científico y otros autores de la época, explicaban la evolución de las especies. Este punto de vista se encontró con una fuerte oposición por parte de otros investigadores que, en cambio, eran partidarios de pequeños cambios producidos de forma continua como factor principal de la evolución.

Al conocerse que la expresión de muchos caracteres depende de numerosos factores se amplió el concepto de mutación de forma que el término pasó a englobar cualquier cambio producido en el material hereditario.

De este modo se consideraron con el mismo criterio variaciones experimentadas por una fracción de ADN y cambios producidos en el número o en la forma de los cromosomas, lo que supone una falta de rigor, a la luz de nuestros conocimientos actuales, puesto que las causas, y por supuesto los efectos, son distintos.

Actualmente el concepto de mutación está restringido a todas aquellas alteraciones que se producen directamente en el genoma y cuya consecuencia es, por lo tanto, la modificación de un gen o, lo que es lo mismo, la formación de nuevos alelos.

ööööööööö ö ööööö

Los adjetivos fortuito, casual o azaroso suelen utilizarse para caracterizar la mutación. Que un cambio en el material genético es fortuito significa que es una excepción. En efecto, la réplica del ADN se produce con tal rigor que, comúnmente, determina la formación de una copia idéntica. Puede calificarse a la mutación de proceso al azar, en el sentido de que no es susceptible de predicción, es decir, no se puede asegurar cuando sufrirá un cambio un gen particular de una célula determinada. Hay todavía una tercera interpretación posible: la mutación es un suceso casual o accidental puesto que no es una respuesta al medio. Dicho de otra forma, la mutación no tiene como consecuencia, normalmente, la generación de individuos mejor adaptados al medio; no va dirigida, pues, a conseguir la adaptación.

Esta última acepción del término mutación provocó grandes polémicas científicas. Así como el maíz y otros

organismos brindan numerosos ejemplos del carácter no direccional de las mutaciones, éste no resultaba tan claro en el caso de bacterias, en especial las mutaciones de estos organismos conducen a la adquisición de resistencia frente a un producto tóxico del medio. La observación de que en múltiples ocasiones cultivos bacterianos se adaptaban rápidamente a una nueva condición del medio, como por ejemplo a un antibiótico, hacía pensar que el elemento nuevo inducía un cambio en el material genético, de forma que aparecían tipos bacterianos nuevos en respuesta al ambiente.

De este modo se consideró que la mutación era postadaptativa, ya que probablemente surgía después de haber colocado a las bacterias en el nuevo medio. En contraste con esta opinión hubo quienes defendieron que la mutación era preadaptativa, es decir, que se había producido antes de que las bacterias fueran expuestas al medio. El agente selectivo revelaba la presencia de los organismos mutantes, pero en ningún caso los producía.

En 1943 Luria y Delbruck inventaron un método estadístico que permitió demostrar el carácter preadaptativo de las mutaciones de *Escherichia coli* (género de bacterias). En 1953 se presentaron pruebas en el mismo sentido. Posteriores trabajos de Cavalli-Sforza, Lederberg y otros investigadores han demostrado la naturaleza preadaptativa de todas las mutaciones.

§§§§§§§§§§ §§§§§§§§§§§§

Una mutación espontánea es aquella que se produce en las condiciones ordinarias de crecimiento y ambiente de un individuo. La mutación es un fenómeno raro, de ahí que la posibilidad de la mutación espontánea por célula y por generación celular sea baja.

Calcular la posibilidad de mutación en bacterias es relativamente sencillo, puesto que pueden examinarse gran número de individuos en un corto espacio de tiempo. En los organismos superiores la tarea resulta más difícil, no solo porque el número de individuos es mucho más pequeño, sino también por tratarse de organismos diploides, lo que supone que una mutación en un cromosoma que sea recesiva queda culta y no puede contabilizarse.

§§§§§§§§§§ §§§§§§§§§§§§

Las mutaciones inducidas son las provocadas por la acción de determinados factores externos. Los agentes que determinan la aparición de mutaciones se denominan mutágenos.

En 1927 Müller demostró que los rayos X aumentaban considerablemente la posibilidad de que se produzca una mutación en bacterias (*Drosophila melanogaster*); más tarde se demostró la acción mutágena de aquella radiación en otros organismos. Hacia 1942 se descubrió el primer agente químico causante de mutación. A lo largo de los años la lista de mutágenos se ha ido incrementando.

Cuando una radiación de alta energía penetra en un organismo y choca contra los átomos de los compuestos que lo constituyen provoca una liberación de electrones, que producen el mismo efecto al incidir sobre otros átomos. Esta reacción en cadena de pérdida de electrones tiene como consecuencia la desestabilización de los átomos, que pasan a un estado iónico con gran capacidad de reacción; estos iones pueden dar lugar a innumerables reacciones químicas.

§§§§§§§ §§ §§§ §§§§§§§§ §§§§§§§§§§ §§§§§ §§ §§§§

Ionizaciones como las descritas causan al ADN un daño que puede ser letal o reparable gracias a los mecanismos con que cuenta la célula.

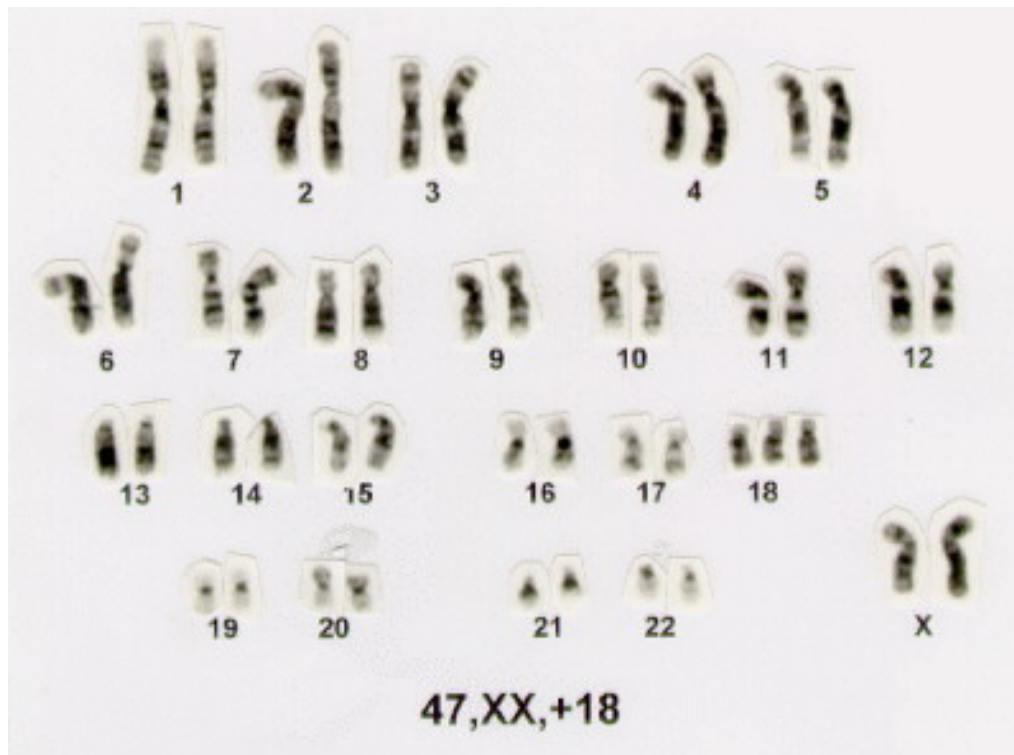
Sin embargo, si la reparación se realiza de forma incorrecta aparecen mutaciones. En general, la posibilidad



Características fenotípicas, signos y síntomas:

- Crecimiento lento
- Presentan retraso mental
- Puños cerrados
- El 80% de los nacidos son mujeres
- Tiene el segundo y quinto dedo superpuestos al tercero y cuarto
- Pies con arco plantar escaso
- Talones salientes
- Cráneo en forma de fresa
- Quistes en plexo coroideo
- Hendiduras faciales
- Agenesia del cuerpo calloso
- Defectos renales
- Edema nuchal
- Acortamiento de extremidades
- Mielomeningocele: espina bífida con hernia en medula espinal y sus meninges
- Malformaciones cardíacas
- Suelen morir por insuficiencia cardíaca o neumonía
- Tiene tasa de letalidad intrauterina alta
- Rasgos faciales delicados, suaves
- Implantación baja de las orejas
- Pelvis pequeña

La edad de la madre es concluyente para la aparición de la enfermedad.



### SÍNDROME DE PATAU:

Fue descubierto en 1960. También conocido como trisomía del cromosoma 13, es una aneuploidía autosómica ; son 45 autosomas mas el cromosoma sexual (XX, XY) dando un total de 47 cromosomas. Es una trisomía

mortal, siendo la esperanza de vida menor a un año (aproximadamente tres meses).

Características fenotípicas, signos y síntomas:

- Rasgos faciales muy bastos y marcados
- Labio superior leporino
- Paladar hendido y cortado
- Malformaciones oculares, cerebrales, cardiovasculares y nerviosas
- Polidactilia
- Microcefalia
- Anomalías renales
- Pies con arco plantar mínimo
- Grandes talones salientes

La edad de los parentales es un factor relacionado con esta trisomía.

### **SÍNDROME DE TURNER:**

Fue descrita por primera vez en 1938 por Turner. Es una monosomía sexual (monosomía del cromosoma X, XO). La ausencia completa del cromosoma X siempre es mortal. Los individuos afectados son mujeres. Este síndrome se debe normalmente a la pérdida del componente paterno del cromosoma X. No depende de la edad materna.

Algunas características fenotípicas, signos y síntomas son:

- Tienen pliegues cutáneos suplementarios en el lateral del cuello
- Cúbito Valgo, son incapaces de colocar los antebrazos en paralelo al cuerpo
- Suelen ser de estatura baja
- Mandíbula pequeña y orejas prominentes
- No presentan déficit mental, pero si desarrollo intelectual insuficiente
- Desarrollo gonadal disgenésico
- No tienen corpúsculo de Barr
- Son estériles
- Infantilismo sexual y psicológico
- Tórax ancho
- Presentan un estrechamiento de la aorta
- Mamas poco desarrolladas
- Anomalías cardíacas
- Riñón en herradura
- Edema generalizado

El tratamiento con estrógenos potencia su desarrollo sexual, pero no su fertilidad.

### **SÍNDROME DE KLINEFELTER:**

Descubierta en 1942–1949 por J. Strong y P. Jacobs. Es una aneuploidia, un trisomía sexual: trisomía del cromosoma 23; son 44 autosomas más un cromosoma sexual XXY. La padecen solo hombres.

Los rasgos fenotípicos no aparecen hasta la pubertad.

- Alteraciones en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios (reducción del potencial sexual masculino, y desarrollo de caracteres propios del sexo femenino)

- Aproximadamente en la mitad de los casos aparece ginecomastia (desarrollo de mamas)
- Alta estatura
- Vello escaso
- Infertilidad
- En la infancia sufren algunos trastornos comportamentales, como son niños inmaduros, nerviosos, tímidos, etc.

La edad avanzada de la madre aumenta el riesgo de descendientes afectados. Se lleva a cabo un tratamiento de administración de testosterona. Otras derivaciones de este síndrome son: XXXY, XYY, XXXXY.

### **SÍNDROME XXX:**

Es una trisomía sexual: trisomía del par 23; son 44 autosomas más un cromosoma sexual XXX. Afecta solo a mujeres.

Rasgos característicos:

- No presenta alteraciones conductuales ni somáticas importantes
- Son normales clínicamente
- Pueden tener algo de esterilidad y de retraso mental

También existen casos con dotación genética XXXX, XXXXX con retraso sexual y problemas de desarrollo sexual.

### **SÍNDROME DE XYY:**

Fue descubierta en 1965 por P. Jacobs. Es una trisomía sexual o trisomía del cromosoma 23; hay 44 autosomas más un cromosoma sexual XYY. Los individuos afectados son varones.

Características de este síndrome son:

- No se observan alteraciones físicas ni mentales importantes en el estado infantil
- Algunos estudios en adultos vinculan este síndrome con una tendencia hacia comportamientos violentos y criminales
- Presentan una estatura alta
- Tienen inteligencia subnormal



### **SÍNDROME DE PRADER WILLI:**

Esta enfermedad es debida a una delección del brazo largo del cromosoma 15. Normalmente son bebés débiles, no bien alimentados debido al escaso reflejo para la succión. Con 5 ó 6 años desarrollan un proceso caracterizado por un impulso irresistible a comer debido a trastornos en las funciones endocrinas, lo que les produce obesidad y otros problemas derivados como la diabetes. En el macho hay poco desarrollo sexual. También se caracterizan por tener retraso mental.

## DiGeorge syndrome



### SÍNDROME DE X FRÁGIL:

Fue descubierto en 1969. También llamado síndrome de Martín y Bell. Es la primera causa de retraso mental hereditario. Es una de las enfermedades más comunes en humanos. El gen FMR1 es el que causa este síndrome, tiene en su cromosoma X un trozo parcialmente roto.

Características fenotípicas y signos: las características físicas no todas están presentes en todo los casos de X frágil, suelen variar respecto a hombres y mujeres; en mujeres normalmente son más leves.

En los hombres las características más destacadas son:

- En el recién nacido podemos observar una macrocefalia, orejas grandes y separadas, prolapso de la válvula mitral. En las orejas tiene una hendidura en la parte superior del lóbulo.
- En el niño podemos observar la cara alargada y estrecha, estrabismo, paladar ojival y pies planos
- En el joven la cara continúa alargada y estrecha, mandíbula inferior saliente y paladar ojival, aumenta el tamaño de los testículos debido a la estimulación de las gonadotropinas, hiperextensibilidad en los dedos y, a veces, en tobillo y muñecas
- En el adulto podemos observar orejas grandes, desaparece la macrocefalia, mandíbula inferior saliente, paladar ojival y dientes apilados.

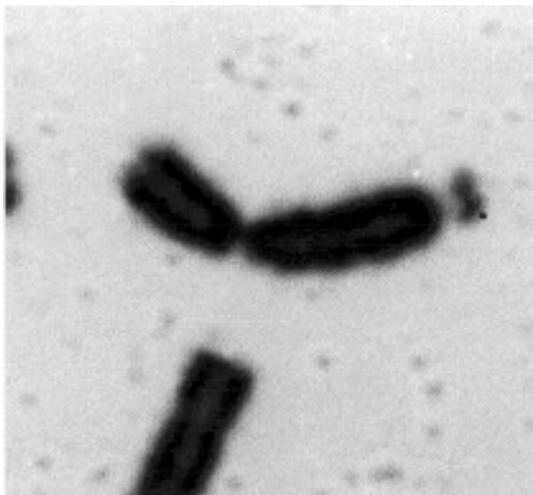
Las características de las mujeres son:

- Cara larga y estrecha
- Orejas grandes
- Leve retraso mental
- Paladar ojival
- A veces presentan hiperextensibilidad en las articulaciones

Características Psíquicas:

- En varones: hiperactividad, trastornos de atención, timidez extrema, evitan la mirada, lenguaje repetitivo, suelen morderse la mano, angustia, hipersensibilidad a los estímulos.
- En las mujeres: angustia, timidez, etc.
- Dificultad para la concentración
- Desorden de ideas
- Impulsividad
- Retención de memoria reducida
- Imitación
- Preferencia por las rutinas

No todas las características fenotípicas y psíquicas tiene por qué estar presentes en un mismo individuo.



### **SÍNDROME DE MAULLIDO DE GATO:**

El primer caso publicado fue en 1963. Es una delección en el brazo corto del cromosoma 5.

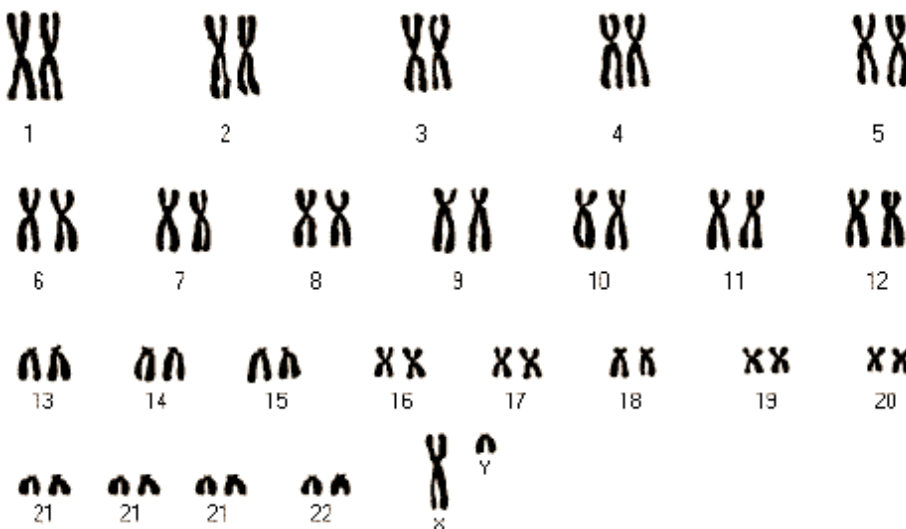
Los individuos afectados presentan:

- Retraso mental
- Anomalías en el desarrollo facial
- Malformaciones gastrointestinales
- Desarrollo anormal de la glotis y laringe, que tiene como consecuencia que el llanto de los bebés se parezca al maullido de un gato, de ahí viene su nombre.

No parece que amenace a la vida del individuo.

### SÍNDROME DE DOWN:

Descrita por primera vez en 1866 por John Langdon Down. También conocida como trisomía 21. Es una aneuploidia autosómica. Es la anomalía cromosómica más frecuente en humanos. La trisomía 21 aumenta con la edad materna. Se origina por la no disyunción meiótica de la madre. En la mujer todos los ovocitos ya están formados en el nacimiento y algunos de ellos se van activando en los ciclos menstruales sucesivos hasta la menopausia. Sin embargo en el hombre la producción de espermatozoides es continua durante toda la vida pero aun así hay casos en los que puede surgir una no disyunción meiótica. El individuo afectado tiene tres cromosomas 21 pero también puede estar afectado por el síndrome de Down a causa de una translocación entre dos cromosomas, donde parte del material genético del cromosoma 21 se queda pegado a otro de los cromosomas 21, aún así, este caso es más inusual. Por lo tanto una persona que tiene síndrome de Down posee exceso de material genético. En el siguiente esquema podemos ver el cariotipo de una persona con este síndrome, observamos el cromosoma 21 por triplicado:

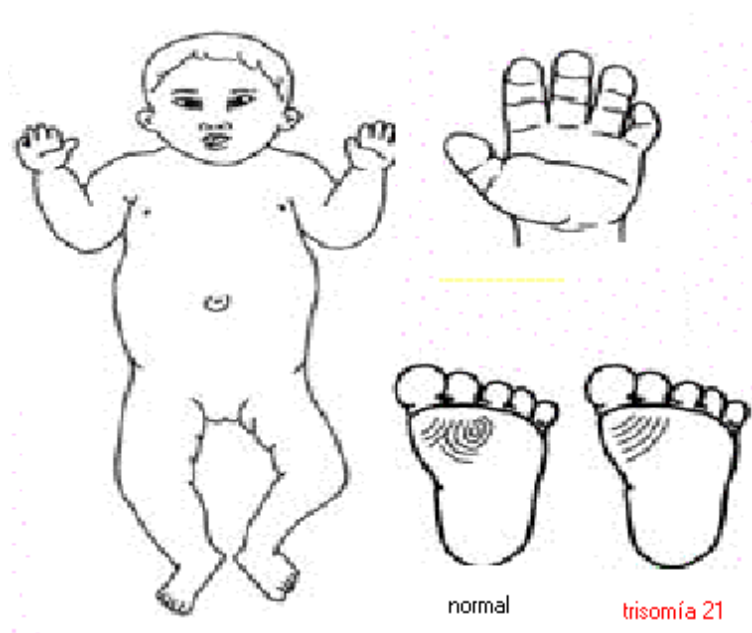


Las características fenotípicas son:

- Retraso mental y discapacidad intelectual
- Estatura baja
- A veces, ausencia del lóbulo auricular
- Cráneo ancho y redondeado, aplanado por detrás
- La lengua sobresale de la boca por lo que tienden a tener la boca entreabierta
- Pliegues de epicanto en la esquina interna del ojo
- Cuello corto
- Palma de la mano con un único pliegue transversal
- Nariz pequeña y chata
- Orejas pequeñas
- Malformaciones cardíacas congénitas
- Propensos a desarrollar leucemia

- Iris con manchas Brushfield, que son unas manchas blanquecinas que se encuentran colocadas de forma concéntrica en el iris del ojo
- Retraso del crecimiento corporal
- Cabellos lisos y finos
- Dedos cortos, hipoplasia en la falange media del quinto dedo
- Sistema inmunológico insuficiente para resolver infecciones
- Color de ojos claro
- Trastornos oftalmológicos
- Pérdidas auditivas
- Disfunción tiroidal
- Infecciones del aparato respiratorio
- Malformaciones congénitas del tracto gastro-intestinal
- Acortamiento de los huesos largos
- Envejecimiento prematuro
- Pueden llegar a desarrollar la enfermedad de Alzheimer
- El signo mas característico es el retraso mental, tiene el coeficiente intelectual mas bajo que la media, 25-50, que en ocasiones puede llegar a aumentarse gracias a clases educativas especiales.
- Su carácter suele ser alegre, obediente, no violento, ...
- Su esperanza de vida es de 50 años aproximadamente

Los varones con síndrome de Down son estériles, la espermatogénesis se bloquea en la etapa meiotica. Por el contrario las mujeres son fértiles, una mujer con este síndrome tiene el 50% de probabilidad de tener hijos normales. No todas las características tienen por qué estar presentes en el mismo individuo, hay características que si aparecen en todos los casos y, otras que son más aisladas.



Las pruebas técnicas más frecuentes para detectar el síndrome de Down en fetos es la *Amniocentesis*, que consiste en una punción del amnios. El amnios es la mas intensa de las membranas fetales que forma el saco que contiene el líquido amniótico. La *Biopsia de Corion* también es una prueba utilizada para detectar este síndrome.

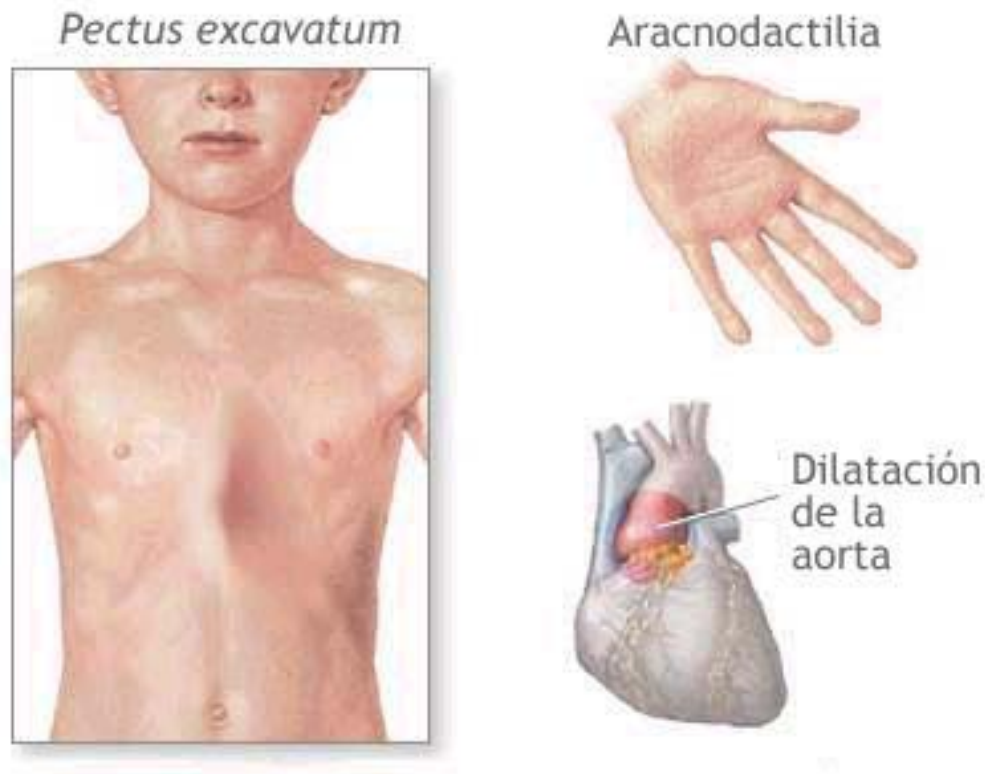
### SÍNDROME DE MARFAN:

se hereda como rasgo autosómico dominante y puede aparecer espontáneamente como una nueva mutación en familias sin antecedentes previos. La **incidencia** es aproximadamente 1 en cada 10.000 personas.

El síndrome de Marfan puede producir muchos defectos esqueléticos pero se caracteriza por una estructura corporal alta y delgada con brazos largos y dedos como de araña (aracnodactilia), y por malformaciones torácicas (pectus excavatum o pectus carinatum).

Los problemas oculares más comunes son visión corta (miopía) y la dislocación del cristalino del ojo. Con el síndrome de Marfan, el blanco de los ojos (esclerótica) puede parecer de una tonalidad azul como también sucede con otras enfermedades con anomalías esqueléticas.

El defecto más significativo del síndrome son las anomalías cardiovasculares que pueden incluir agrandamiento (dilatación) de la base de la aorta con regurgitación aórtica y prolapso de la válvula mitral. Las personas afectadas pueden desarrollar un aneurisma aórtico disecante.



#### Síntomas:

- Antecedentes familiares de síndrome de Marfan
- Estructura corporal alta y delgada
- Extremidades largas y delgadas
- Campo de alcance con brazos extendidos significativamente mayor que la longitud del cuerpo
- Dedos largos, como de araña (aracnodactilia)
- Tórax en embudo (pectus excavatum) o tórax en quilla (pectus carinatum)
- Escoliosis
- Defectos visuales
- Pie plano
- Discapacidad para el aprendizaje/ problemas escolares
- Cara fina y delgada
- Micrognatia (mandíbula pequeña)
- Coloboma del iris

- Un examen físico puede revelar:

Un examen físico puede revelar:

- Articulaciones flexibles (articulaciones hipermóviles)
- Miopía
- Dislocación del cristalino (ectopia lentis)
- Córnea deformada (plana)
- Esclerótica del ojo, azul
- Desprendimiento de retina

También pueden haber signos de:

- Base aórtica dilatada
- Insuficiencia aórtica
- Aneurisma aórtico disecante
- Prolapso de la válvula mitral
- Otros aneurismas aórticos (torácico o abdominal)

ðððððððððððððð

- ၀၀၀၀၀ ၀ ၀၀၀၀၀၀၀၀
- ◊ ၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀
- ◊ ၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀
- ◊ ၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀
- ◊ ၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀
- ၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀၀ ၀၀၀၀၀၀၀၀၀, ၀၀၀၀၀ ၀၀၀၀၀၀၀၀

5

-