

Toxicología

Tema 6. Mutagénesis

Bruzos Cidón, Cristina
Marichalar Mendiá, Xabier
Departamento de Enfermería I
Facultad de Medicina y
Enfermería



Tema 6. Mutagénesis



Índice

- Toxicología genética.
- Genotoxicidad vs Mutagénesis.
- Efectos genotóxicos.
 - Mutaciones genéticas.
 - Alteraciones cromosómicas.
 - Detección de alteraciones cromosómicas.
- Ensayos de mutagenicidad.
 - Test de AMES.
 - Ensayos citogenéticos.
 - Ensayo COMET.



Toxicología genética



- Estudia los efectos mutágenos de los agentes tóxicos (físicos y químicos) sobre el material genético (DNA) y en los procesos genéticos de las células vivas. Así mismo, estudia las consecuencias que se producen de la exposición a mutágenos.

Estos efectos se pueden valorar de forma:

- **Directa**

- Interacción de estos agentes con el DNA.

- **Indirecta**

- Procesos de reparación del DNA.
- Alteraciones cromosómicas.
- Producción de mutaciones génicas.



Genotoxicidad vs Mutagénesis



- ✓ **Genotoxicidad.** Por si mismos implican cambios que no son necesariamente transmisibles de célula a célula en el proceso de división celular o mitosis.
 - Procesos de síntesis de ADN.
 - Intercambios entre cromatidas hermanas.
 - Roturas de hebras de ADN.
 - Formación de aductos
 - Cambios epigenéticos. Alteración de la metilación del ADN y de las histonas implicadas en el control de la expresión de los genes.

- ✓ **Mutagénesis.** Modificación del material genético que resulta estable y transmisible a las células hijas.
 - ADN afectado correspondiente a células somáticas (proceso cancerosos).
 - ADN afectado correspondiente a células germinales (susceptibilidad a una patología).



Genotoxicidad vs Mutagénesis



Agente genotóxico. Agente capaz de producir un daño en el ADN, que resultará en la muerte de la célula o en la aparición de una mutación tras el proceso de replicación del ADN y división celular.

- **Los agentes mutágenos o agentes que son capaces de producir una mutación, son genotóxicos, pero no todos los agentes genotóxicos son agentes mutágenos.** Tras la acción de un agente genotóxico puede ocurrir que se activen mecanismos de prevención de la mutación (Reparación del ADN, apoptosis).
- Los agentes mutágenos con mucha probabilidad, son agentes carcinogénicos (o carcinógenos).
- Algunos procesos de mutagénesis también se producen de forma espontánea, y son la base de la riqueza y diversidad de la población humana.



Efectos genotóxicos. Mutaciones genéticas



Mutaciones genéticas. Pequeños cambios de la secuencia del ADN.

Cambios que afectan a una o varias pares de bases del ADN (implicación de un gen).

Son mutaciones cromosómicas (micro-lesiones) que se pueden producir por :

- **Sustitución de bases.** Transición, transversión, mutación de sentido erróneo y mutación sin sentido.
- **Depleción/inserción de bases.** Desplazamiento de marco.



Efectos genotóxicos. Mutaciones genéticas



- Los **agentes mutágenos** pueden modificar la secuencia del ADN, y las mutaciones génicas incluyen cambios por **sustitución de bases de pares nucleotídicas, y la inserción y/o deleción de uno o más nucleótidos en la secuencia del ADN.**
- Aunque algunas de estas mutaciones son letales o pueden causar enfermedades graves, muchas de ellas tienen efectos menores si no resultan en cambios en los residuos aminoacídicos que tengan efectos significativos sobre la estructura o función de la proteína.
- Muchas mutaciones son **silenciosas** debido a que se producen sobre secuencias del **ADN no codificantes, o no cambian la secuencia de aminoácidos** debido a la **redundancia de los codones.**



Efectos genotóxicos. Alteraciones cromosómicas



Alteraciones cromosómicas. Cambios que afectan a grandes fragmentos del ADN, que implican a cientos o miles de pares de bases, o incluso a cromosomas enteros.

Son mutaciones cromosómicas (macro-lesiones, visibles citológicamente) que se pueden producir por :

- **Agentes aneúgenos.** Producen alteraciones numéricas (aneuploidias y poliploidias).
- **Agentes clastógenos.** Producen alteraciones estructurales (delección, translocación, duplicación e inversiones).



Ensayos de mutagenicidad



Ensayos de toxicología genética regulados por las agencias del medicamento

Objetivo. Salvar el genoma humano de los daños producidos por la exposición a xenobióticos.

Ensayos

- Detectar la aparición de mutaciones génicas
 - Detectar la aparición de aberraciones cromosómicas
-
- Food and Drug Administration. Guidance for industry. M3(R2) Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals [en línea] 2010. [Consulta: 23-9-2021]. Disponible en:
<https://www.fda.gov/media/71542/download>



Ensayos de mutagenicidad



En el caso de la investigación y desarrollo de nuevos fármacos, se exige que antes de someter a ensayos clínicos en fase I (voluntarios sanos) a dosis variables del nuevo fármaco, se hayan completado una batería específica de ensayos de toxicidad genética validados científicamente:

- Ensayos de mutación genética en bacterias (OECD 471.: Bacterial Reverse Mutation Test [en línea] 2020. [Consultado:23-9-2021]. Disponible en: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264071247-en.pdf?expires=1632398482&id=id&accname=guest&checksum=52871EF56A159538AA066EAE60F635F2>)
- Ensayos citogenéticos de daño cromosómico en células eucariotas in vitro (OECD 476: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xpRT genes [en línea] 2016. [Consultado:23-9-2021]. Disponible en: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264264809-en.pdf?expires=1632398727&id=id&accname=guest&checksum=A1B45361407349A55EEBB43EA44D3BC8>)



Ensayos de mutagenicidad



En el caso de la investigación y desarrollo de nuevos fármacos, se exige que antes de someter a ensayos clínicos en fase I (voluntarios sanos) a dosis variables del nuevo fármaco, se hayan completado una batería específica de ensayos de toxicidad genética validados científicamente:

- Ensayos citogenéticos de daño cromosómico en células del sistema hematopoyético de roedores in vivo (OECD 474.: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test [en línea] 2016. [Consultado:23-9-2021]. Disponible en: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264264762-en.pdf?expires=1632398943&id=id&accname=guest&checksum=9557311F967E31444D10788FB38B2A9D>
- Complementaria: Ensayos del ADN (rotura de hebras) mediante electroforesis en gel (ensayo COMET)(OECD 489.: In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay [en línea] 2016. [Consultado:23-9-2021]. Disponible en: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264264885-en.pdf?expires=1632399102&id=id&accname=guest&checksum=345A2C2694143A7AB4E15F7C9BE1172B>

