

Conceptos de genotoxicidad y mutagenicidad

Apellidos, nombre	Fuentes López, Ana (anfuelo@upvnet.upv.es) Fuentes López, Cristina (crifuelp@upvnet.upv.es)
Departamento	Departamento de Tecnología de Alimentos
Centro	Universitat Politècnica de València

Resumen de las ideas clave

En toxicología, el estudio de los efectos de las sustancias sobre el ADN es crucial para identificar riesgos genéticos y establecer límites de exposición seguros, siendo la evaluación de la genotoxicidad y la mutagenicidad uno de los requisitos fundamentales en la caracterización toxicológica de un producto químico o de un agente físico o biológico. En este artículo vamos a analizar los conceptos de mutagenicidad y genotoxicidad, centrándonos en sus diferencias, sus efectos a nivel molecular y sus consecuencias sobre la salud. La lectura de este artículo facilitará la comprensión de estos dos conceptos clave para el campo de la toxicología.

Objetivos

Una vez que el estudiante lea con detenimiento este documento, será capaz de:

- Distinguir entre los conceptos de genotoxicidad y mutagenicidad.
- Reconocer los efectos moleculares producidos por los agentes genotóxicos y mutagénicos.
- Identificar los principales riesgos derivados de la exposición a ambos tipos de compuestos.

Introducción

La **toxicología** es la ciencia que se encarga del estudio de los efectos nocivos que producen los agentes químicos, físicos y biológicos sobre los organismos vivos, incluyendo los mecanismos que subyacen estos efectos, su dependencia de las dosis y condiciones de exposición, así como de los procedimientos utilizados para detectar, identificar y cuantificar tales agentes y evaluar su grado de toxicidad. Es una disciplina esencial en ámbitos como la medicina, la farmacología, la industria química, la seguridad alimentaria o la protección ambiental, ya que permite identificar y gestionar sustancias potencialmente dañinas para la salud humana y el medio ambiente.

Uno de los campos más relevantes dentro de la toxicología es la **toxicología genética**. Esta es la rama especializada de la toxicología que estudia los efectos adversos que provocan los diferentes tipos de agentes sobre el material genético de los organismos vivos. Su objetivo principal es identificar y caracterizar sustancias capaces de inducir daño en el ADN, lo que puede derivar en mutaciones, aberraciones cromosómicas o inestabilidad genómica, entre otros. Estos efectos pueden comprometer la viabilidad celular, alterar funciones fisiológicas o desencadenar en procesos patológicos como el cáncer. La toxicología genética incluye la evaluación de la **genotoxicidad** y

mutagenicidad de los agentes, la cual es fundamental para identificar los riesgos potenciales de la exposición a largo plazo a productos químicos, medicamentos, contaminantes ambientales y otros compuestos. Esto permite establecer medidas regulatorias para su control que garanticen la salud humana y la del medio ambiente.

Desarrollo

Los términos **genotoxicidad y mutagenicidad** se utilizan con frecuencia de forma intercambiable a pesar de que se refieren a conceptos distintos; la genotoxicidad es un término más amplio que engloba cualquier daño al material genético, mientras que la mutagenicidad se limita a aquellos cambios que resultan en mutaciones permanentes. La confusión entre ambos términos deriva de la complejidad del ADN, los múltiples mecanismos por los que este puede alterarse, la superposición de ensayos de laboratorio que detectan ambos efectos, y al uso impreciso en algunos textos científicos o divulgativos.

La evaluación de la genotoxicidad y mutagenicidad de los compuestos es crucial en los procesos de **evaluación de riesgos** de sustancias como fármacos, aditivos alimentarios, pesticidas, cosméticos o contaminantes ambientales, ya que proporciona información para establecer límites seguros, normativas estrictas y medidas preventivas que protejan la salud pública y garanticen la inocuidad de los productos. Estos estudios permiten detectar riesgos potenciales antes de que una sustancia entre en el mercado o se autorice su uso, y son considerados un pilar fundamental para la protección de la salud pública. Es por ello que resulta esencial comprender los conceptos de genotoxicidad y mutagenicidad, así como sus implicaciones y métodos de evaluación, con el fin de minimizar la exposición a determinados agentes, y proteger así la salud de los consumidores y el medio ambiente.

En la imagen 1 se muestran los diferentes puntos que se tratarán en este objeto de aprendizaje.

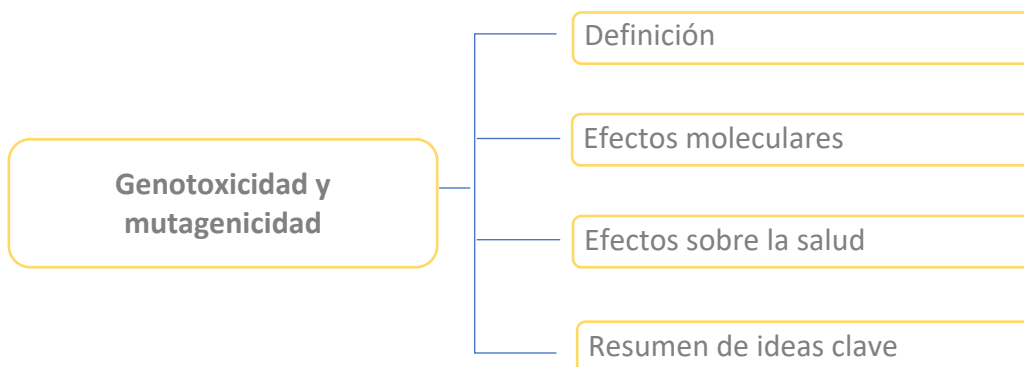


Imagen 1. Estructura del contenido sobre los conceptos de genotoxicidad y mutagenicidad.

1.1. Definición

De acuerdo a la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS):

- La **genotoxicidad** es la capacidad de los agentes físicos, químicos o biológicos de **dañar el material genético**, al interactuar con el ADN o con los componentes celulares encargados de su estabilidad y regulación. La genotoxicidad es un término amplio que abarca cualquier efecto adverso sobre el material genético de una célula u organismo.
- La **mutagenicidad** es la capacidad de los agentes físicos, químicos o biológicos para inducir **cambios permanentes y transmisibles en la estructura o cantidad del material genético** de células u organismos. Estos cambios pueden afectar a un solo gen o segmento génico, a un bloque de genes o a la estructura o número de los cromosomas completos.

En la imagen 2 se muestra los daños producidos por los agentes genotóxicos y mutagénicos.

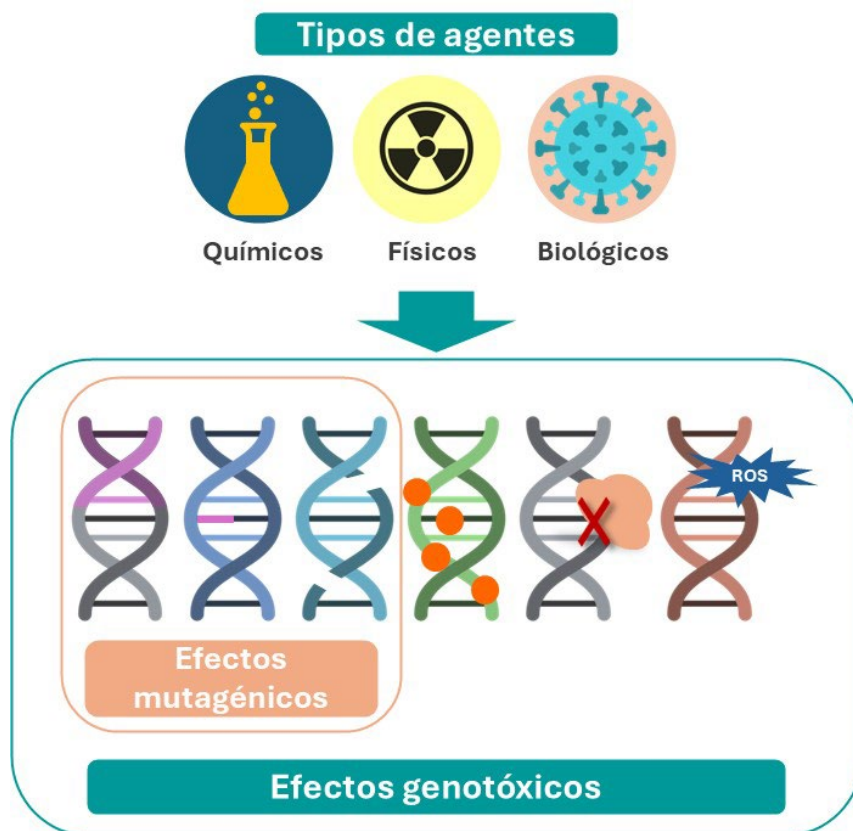


Imagen 2. Esquema de los conceptos de genotoxicidad y mutagenicidad.

1.2. Efectos moleculares

Los agentes genotòxics y los mutàgenos pueden inducir distintos tipos de daño en el material genético de las células, contribuyendo a la aparición de diferentes enfermedades. Comprender los efectos que pueden producir estos agentes a nivel molecular es crucial para llevar a cabo una evaluación de riesgos y la identificación de peligros.

Efectos moleculares de la mutagenicidad

La mutagenicidad produce eventos que alteran directamente la secuencia genética. Estas alteraciones pueden ser de diferentes tipos:

- Cambios en un solo par de bases; en genes parciales, únicos o múltiples; o en los cromosomas.
- Roturas cromosómicas que resultan en la delección, duplicación o reordenamiento estable (transmisible) de segmentos cromosómicos.

- Cambios en el número de cromosomas (aneuploidía).
- Cambios en el ADN resultantes de la recombinación mitótica.

Efectos moleculares de la genotoxicidad

La genotoxicidad implica una gran variedad de efectos en el material genético y/o en los componentes moleculares encargados de su regulación. Entre los efectos moleculares de la genotoxicidad se incluyen los efectos mutagénicos (descritos arriba) y otros daños en el material genético que pueden revertirse mediante la reparación del ADN u otros procesos celulares. Estos son:

- Interferencia en el proceso de mitosis, provocando alteraciones en la división celular, o la alteración de la reparación del ADN.
- Formación de aductos de ADN debido a la unión covalente al ADN de los agentes genotóxicos, formando aductos que interrumpen el apareamiento normal de bases y la replicación.
- Inhibición en los mecanismos de reparación del ADN, promoviendo la acumulación de errores genéticos.
- Daño oxidativo sobre el ADN mediante la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (RNS) que dificulta los procesos de reparación.
- Cambios epigenéticos que pueden afectar a la expresión génica.

1.3. Efectos sobre la salud

La exposición a agentes genotóxicos y/o mutagénicos tiene efectos graves sobre la salud humana que en muchas ocasiones solo se manifiestan después de largos períodos de exposición. Además, el efecto nocivo puede ser causado por el daño al ADN que se produce en una sola célula a bajas exposiciones. No obstante, en la mayoría de casos, la intensidad del daño estará influida por factores como la dosis recibida, el tiempo y la vía de exposición, la constitución genética y hábitos de vida o consumo del individuo, etc.

El efecto producido también dependerá del tipo de célula sobre el que se produzca:

- En las **células somáticas** (células no reproductivas) los agentes genotóxicos y mutágenos pueden producir **cáncer** si el daño afecta a genes clave para la regulación celular, oncogenes o genes supresores de tumores, de manera que se induce una proliferación celular descontrolada. El daño en las células somáticas también se ha relacionado con la aparición de **enfermedades degenerativas** como el **envejecimiento acelerado**, la **disfunción inmunitaria** y las **enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas**. Además, la exposición a

agentes genotóxicos durante el desarrollo fetal puede provocar malformaciones congénitas o defectos en el desarrollo.

- En las **células germinales o reproductivas** (óvulos y espermatozoides) los agentes genotóxicos y mutágenos pueden causar **trastornos reproductivos**, como la infertilidad, o **efectos en el feto en desarrollo**, como defectos congénitos o abortos. Si se producen mutaciones en las células germinales, estas pueden transmitirse a las siguientes generaciones, dando lugar a **trastornos genéticos hereditarios**.

En la imagen 3 se muestran los diferentes efectos adversos producidos por la exposición a agentes genotóxicos y/o mutagénicos en función del tipo de célula afectada.

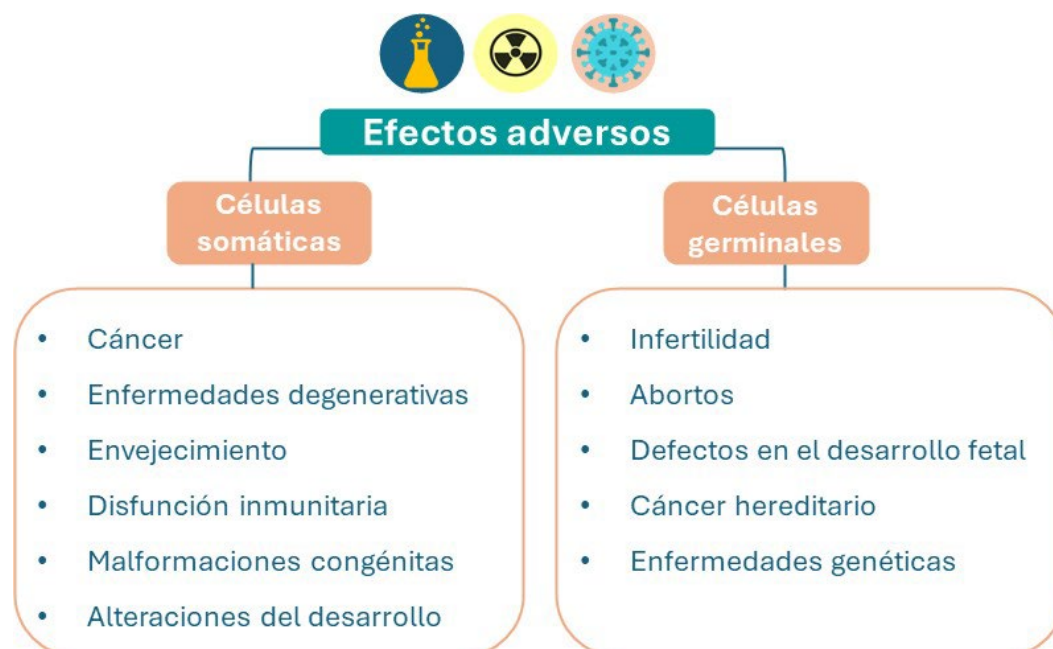


Imagen 3. Efectos adversos producidos por la exposición a agentes genotóxicos y/o mutagénicos en función del tipo celular.

2. Resumen de ideas clave

Tal y como se ha indicado a lo largo del presente artículo, la genotoxicidad y la mutagenicidad se refieren al daño producido sobre el material genético por agentes químicos, físicos o biológicos. Sin embargo, la genotoxicidad es un término más general, mientras que la mutagénesis se refiere a un tipo específico de genotoxicidad relacionado exclusivamente con la inducción de mutaciones. Por tanto, si bien todos los mutágenos son genotóxicos, no todos los agentes genotóxicos son mutagénicos. En la Tabla 1 se

recogen las principales diferencias entre ambos conceptos. En la Tabla 1 se resumen las ideas clave sobre ambos conceptos.

Tabla 1. Resumen comparativo de los conceptos de genotoxicidad y mutagenicidad.

	Genotoxicidad	Mutagenicidad
Tipo de daño	Todo tipo de daño en el ADN y en los componentes celulares que lo regulan	Modificación de una secuencia de ADN o del número o estructura cromosómica
Modificación del material genético	Reversible e irreversible	Irreversible
Efectos moleculares	Cualquier tipo de daño en el material genético (mutaciones, daño oxidativo, alteraciones epigenéticas, etc.)	Mutaciones u otros cambios transmisibles en el ADN
Efectos potenciales sobre la salud	Cáncer, infertilidad, abortos, enfermedades degenerativas	Cáncer, malformaciones, enfermedades hereditarias

Cierre

A lo largo de este artículo hemos visto los conceptos de genotoxicidad y mutagenicidad, sus efectos a nivel molecular y sobre la salud humana. Ambos conceptos son clave en el ámbito de la toxicología para evaluar el riesgo de cualquier agente físico, químico y biológico y de enorme utilidad para tomar decisiones respecto a su regulación, control y niveles de exposición, protegiendo de este modo la salud de los ciudadanos y del medio ambiente.

Bibliografía

Baer-Dubowska, W., Bartoszek, A., & Malejka-Giganti, D. (2005). Carcinogenic and anticarcinogenic food components. CRC press.

Herrero Felipe, Ó. (2005). Evaluación de genotoxicidad y mutagenicidad. <https://ritsq.org/wp-content/uploads/cd-toxamb/Documentos/07%20Herrero%20FINAL.pdf>

OECD. (2017). No.238: Overview of the set of OECD Genetic Toxicology Test Guidelines and updates performed in 2014-2015. In OECD Series on Testing and Assessment.