

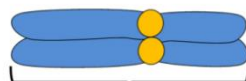
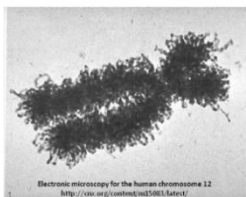
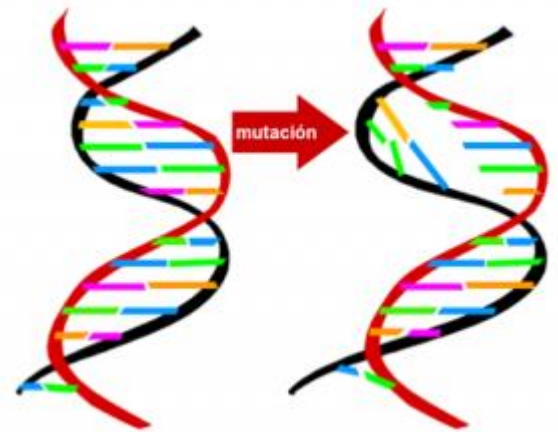
## TIPOS DE MUTAÇÕES

Para uma melhor leitura e compreensão deste módulo, recomendamos a consulta de um artigo anterior, onde se explica como se formam as proteínas a partir do DNA.

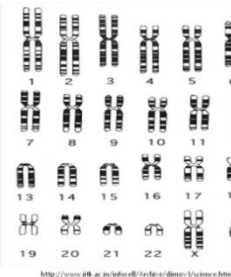
Muitas das terapias que vêm sendo testadas para as doenças raras, em particular para os erros inatos do metabolismo, baseiam-se em tratamentos a nível genético, seja inserindo cópias correctas de genes (sem mutações patogénicas), alterando a leitura do gene anómalo, modificando a sua expressão, etc.

Para compreender a aplicação destas terapias e os mecanismos em que se baseiam é preciso conhecer os vários tipos de mutações que existem. Este conhecimento é de enorme relevância uma vez que, o agente terapêutico a ser utilizado depende do tipo de mutação que se pretende corrigir.

Em termos mais genéricos podemos dizer que a terapia génica depende mais do tipo de mutação do que do tipo de doença genética em causa.

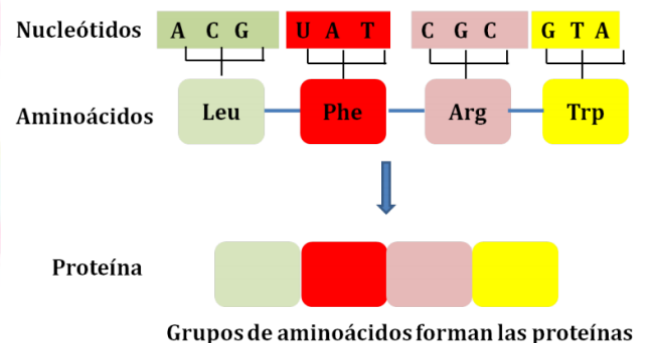
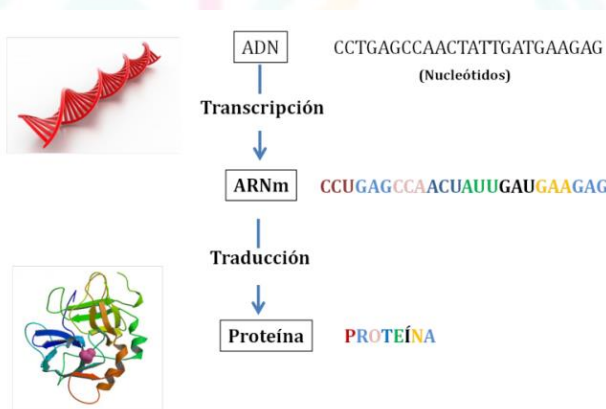


Cromosoma



O DNA (cromatina) organiza-se em pequenos corpúsculos chamados cromossomas. Os humanos têm, em cada uma das suas células, 46 cromossomas (que correspondem a 23 pares de cromossomas). Desses 46, um cromossoma de cada par é herdado da mãe e, o outro, do pai. De uma forma muito breve e simplificada, podemos recordar que chamamos gene a cada fragmento de DNA que contém as instruções para sintetizar (formar) uma proteína.

Cada cromossoma contém centenas de genes. No entanto, nem todos eles estão “ativos” ao mesmo tempo. Há um processo de leitura desse mesmo DNA, a partir do qual se forma uma molécula intermédia, o RNA (ácido ribonucleico). Esse RNA tem a capacidade de sair do núcleo (no interior do qual se encontram todos os cromossomas) para formar uma proteína. A leitura da cadeia do RNA, para formar uma proteína, é determinada por um código específico e universal a que chamamos código genético.



Grupos de aminoácidos forman las proteínas

## O QUE É UMA MUTAÇÃO?

Chamamos mutação a qualquer alteração estável da cadeia de DNA, passível de ser herdada (passar à descendência).

As mutações passíveis de passar à descendência são aquelas que estão presentes ou ocorrem nas células germinais (óvulos e espermatozoides); podem dar origem a pequenas alterações, grandes alterações (causando doenças), ou ser silenciosas.

Chamamos mutações herdadas às alterações que recebemos dos nossos pais. Às alterações que surgem num indivíduo sem que nenhum dos seus progenitores apresente a mesma alteração, chamamos mutações *de novo*.

## TIPOS DE MUTAÇÕES

As mutações podem ocorrer a três níveis diferentes:

1. **Molecular** (genéticas ou pontuais): são mutações a nível molecular, que afetam a constituição química dos genes, ou seja as bases (“letras”) do DNA.
2. **Cromossómico**: são mutações em que é afetado um segmento maior de um cromossoma (envolvendo mais do que um gene), ou seja, não é a constituição que é afetada mas sim a estrutura.
3. **Genómico**: são mutações que afetam o conjunto do genoma, aumentando (poliploidia) ou diminuindo (haploidia ou monoploidia) o número total de jogos cromossómicos ou, de uma forma mais moderada, alterando o número de cromossomas de cada par individual, por defeito ou por excesso (ex.: trissomia 21, ou Síndrome de Down).

Neste módulo, referir-nos-emos apenas ao primeiro grupo de alterações: as mutações a nível molecular.

## MUTAÇÕES MOLECULARES OU PONTUAIS

Chamamos mutação pontual à alteração de um único nucleótido (“letra”) ou de um grupo reduzido de nucleótidos (“letras”) do DNA. De uma forma muito simples, podemos dizer que o efeito destas alterações se compara à mudança de uma única letra numa frase completa.

A sequência de DNA de um gene pode ser alterada de diferentes formas, cada uma correspondendo a um tipo definido de mutação. Diferentes mutações terão diferentes efeitos na saúde dos indivíduos que as possuem, dependendo do local onde ocorrem; de alterarem ou não a função essencial das proteínas; ou de afetarem o seu normal processo de leitura, transcrição e tradução.

Normalmente, a literatura científica mantém a nomenclatura anglo-saxónica utilizada para distinguir os diversos tipos de mutações uma vez que as “traduções literais” podem criar alguma confusão e dificultar a comparação de dados. Neste artigo tentaremos introduzir não apenas a denominação internacional, mas também a tradução portuguesa, para familiarizar o leitor com ambas as possibilidades e facilitar leituras adicionais.

Podemos classificar os diferentes tipos de mutações em:

### 1. Mutações silenciosas

Neste tipo de mutações ocorre uma mudança de uma das bases do DNA o que leva o tripleto de nucleótidos a ficar diferente da sequência normal, embora acabe por codificar o mesmo aminoácido. Isto acontece porque uma das características do código genético é a sua “redundância” - ou seja, o código tem uma certa margem de segurança, havendo várias combinações diferentes de tripletos que codificam para o mesmo aminoácido.

Por exemplo: os tripletos CCA e CCC determinam que, na posição correspondente da proteína, estará uma prolina. Assim, se surgir, por erro, uma alteração A>C na última base (nucleótido) de um tripleto, apesar da sequência de DNA se alterar, a da proteína manter-se-á.



**Exemplo:**

The cat ate the rat -> The cat ate the rât

Que bom ser mãe -> Que bom ser mae

## 2. Polimorfismos

Neste tipo de mutações há uma alteração de uma das bases do DNA, de tal forma que o triplo de nucleótidos da qual ela faz parte se altera mas, mesmo que isso leve a uma mudança de aminoácido, o aminoácido que entra para o local em causa acaba por ter pouca ou nenhuma repercussão na função da proteína.

Os polimorfismos podem até levar a uma redução da função da proteína em questão mas, por si só, não são suficientes para causar doença (caso contrário, não se chamariam polimorfismos mas sim mutações patogénicas). Podem, no entanto, ser factores de risco quando se junta mais do que um.

Um exemplo paradigmático na área dos erros inatos do metabolismo, são os polimorfismos do gene *MTHFR*: quando os dois mais comuns surgem ao mesmo tempo, num único indivíduo, conferem-lhe susceptibilidade a certas alterações.

**Exemplo:**

The cat ate the rat -> The cat ate the hat

Que bom ser mãe -> Que bom ter mãe

*(o significado da frase altera-se, mas nem por isso se torna numa afirmação sem sentido)*

## 3. Mutação Missense

Neste tipo de mutações há uma alteração de uma das bases do DNA, de tal forma que o triplo de nucleótidos da qual ela faz parte se altera, passando a codificar um **aminoácido incorreto** (diferente do que seria esperado na posição correspondente da proteína). Isto pode alterar a função da proteína em maior ou menor grau, dependendo da localização e da importância desse aminoácido em particular.

**Exemplo:**

The cat ate the rat -> The cat ate the wat

Que bom ser mãe -> Que bom ser tãe

*(ao alterar uma palavra, a frase deixa de ter sentido)*

## 4. Mutação Nonsense

Neste tipo de mutações há uma alteração de uma das bases do DNA, de tal forma que o triplo de nucleótidos da qual ela faz parte se altera, passando a codificar um **codão de terminação** (sinal de fim de cadeia aminoacídica). Ou seja, a proteína nascente é truncada (cortada) prematuramente. Dependendo do local onde a proteína é truncada, pode ou não, preservar parte da função.

Aplicados aos erros inatos do metabolismo, há alguns fármacos capazes de fazer com que o ribossoma não se detenha, "salte" esse erro e prossiga a síntese, ignorando o sinal de STOP presente na sequência. Temos como exemplo desses fármacos o 'ataluren' (PTC124) e a gentamicina.

Estas drogas têm sido usadas [e testadas] com frequência para “tratar” a fibrose quística e a distrofia muscular de Duchenne. No entanto, também há estudos incentivando a sua aplicação na acidúria metilmalónica tipo Mut, que é frequentemente causada por uma mutação do tipo *nonsense*.

**Exemplo de uma terminação muito prematura:**

The cat ate the rat -> The cat  
Que bom ser mãe -> Que

**Exemplo de uma terminação menos prematura:**

The cat ate the rat -> The cat ate the r  
Que bom ser mãe -> Que bom ser

No segundo exemplo, é provável que a proteína tenha uma capacidade funcional maior, quando comparada com a primeira proteína, muito mais truncada.

## 5. Inserções

Neste tipo de mutações há um **acréscimo de bases relativamente à sequência original do DNA**. Como consequência, pode alterar-se a grelha de leitura da proteína (*ver ponto 8*), ou inserir aminoácidos ‘extra’ que, embora não alterando a grelha de leitura, são inadequados.

**Exemplo:**

The cat ate the rat -> The trh cat ate the rat  
Que bom ser mãe -> Que trh bom ser mãe

## 6. Deleções

Neste tipo de mutações há **perda de uma ou mais bases**, ou seja, perde-se um troço de DNA, com consequente alteração da cadeia proteica que deveria ser formada e da sua função. Tal como no caso anterior, pode alterar-se a grelha de leitura da proteína (*ver ponto 8*), ou eliminar aminoácidos que pertenciam à cadeia proteica original. Nalguns casos, as deleções são tão grandes que podem comprometer um gene inteiro ou mesmo vários genes contíguos.

**Exemplo:**

The cat ate the rat -> The ate the rat  
Que bom ser mãe -> Que ser mãe

## 7. Duplicações

Neste tipo de mutações há um **fragmento de DNA que surge copiado uma ou mais vezes relativamente à sequência original do DNA**. Como consequência, pode alterar-se a grelha de leitura da proteína (*ver ponto 8*), ou inserir aminoácidos ‘extra’ que, embora não alterando a grelha de leitura, são inadequados.

**Exemplo de duplicação de um número de nucleótidos múltiplo de 3**

(não altera a grelha de leitura):

The cat ate the rat -> The cat ate cat ate cat ate the rat

Que bom ser mãe -> Que bom ser bom ser bom ser mãe

## 8. Mutações *Frameshift* (alteração da grelha de leitura)

Este tipo de mutação ocorre quando, por inserção ou perda de bases, se **altera a grelha de leitura**.

Tal como já foi referido noutras secções, na tradução as bases são lidas de três em três ou seja, cada tripleto de bases [sequência de três nucleótidos] determina um aminoácido. Assim, se se alterar a grelha de leitura, altera-se a forma de agrupar essas três bases e inserem-se aminoácidos incorrectos, havendo ainda a possibilidade adicional de se formar um codão STOP prematuro. As inserções, duplicações e deleções podem dar lugar a este tipo de mutações.

**Exemplo:**

The cat ate the rat -> Thc ata tet her at

Que bom ser mãe -> Qub oms erm ãe

## 9. Expansões por repetição (muitas vezes não são consideradas mutações pontuais)

Trata-se da repetição pequenas sequências de DNA de 3 ou 4 pares de bases que se repetem em série.

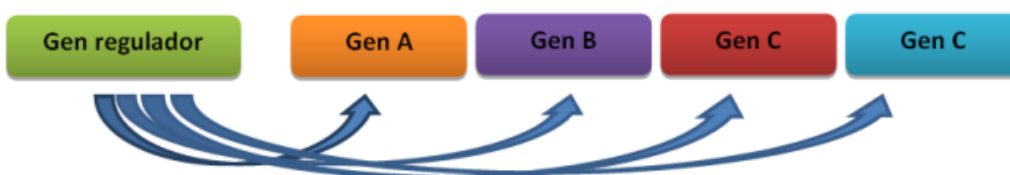
Uma mutação por expansão é uma mutação na qual o número de repetições aumentou, o que pode levar a que, no final, a proteína não funcione corretamente.

Exemplos paradigmáticos de doenças causadas por este tipo de mutações são as síndromes do X Frágil e as Ataxias Espinocerebelares (SCA, do inglês "*SpinoCerebellar Ataxia*"). No último caso, os doentes apresentam uma repetição do tripleto CAG, que se reflete na síntese de uma enorme cadeia de glutaminas (poliglutamina).

## 10. Outros

Finalmente, há muitos tipos de mutações que não afetam a proteína em si, mas sim a quantidade de proteína que se produz, bem como as circunstâncias e localizações (tecidos e células) nas quais ela é produzida. Estas mutações devem-se a alterações na expressão do DNA.

Algumas regiões do DNA têm como principal função regular a expressão dos genes – são zonas reguladoras, que determinam quais as regiões do DNA que estão silenciadas, e quais as que estão a ser expressas em cada momento. Mutações nestes genes reguladores podem dar lugar a alterações em mais do que um gene, uma vez que atuam como "maestros" da expressão proteica.



**Projeto:** As Doenças Metabólicas Raras em Português, um projeto APCDG & Guia Metabólica.

**Apoio económico:** "Para ti, sempre: um CD de música, uma vida CDG", coordenado pela APCDG em 2014 e realizado em conjunto com famílias, amigos e profissionais CDG.

**Coordenação da tradução:** Vanessa Ferreira (Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras, APCDG, Portugal), Mercedes Serrano e Maria Antónia Vilaseca (Guia Metabólica).

**Tradução:** MFrancisca Coutinho, Unidade de Investigação e Desenvolvimento, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Rua Alexandre Herculano, 321 4000-055 Porto, Portugal)



Passeig Sant Joan de Déu, 2 08950  
Esplugues de Llobregat  
Barcelona, Spain

Tel: +34 93 203 39 59

[www.hsjdbcn.org](http://www.hsjdbcn.org) /

[www.guiametabolica.org](http://www.guiametabolica.org)

© Hospital Sant Joan de Déu. All rights reserved.