

GENÉTICA HUMANA

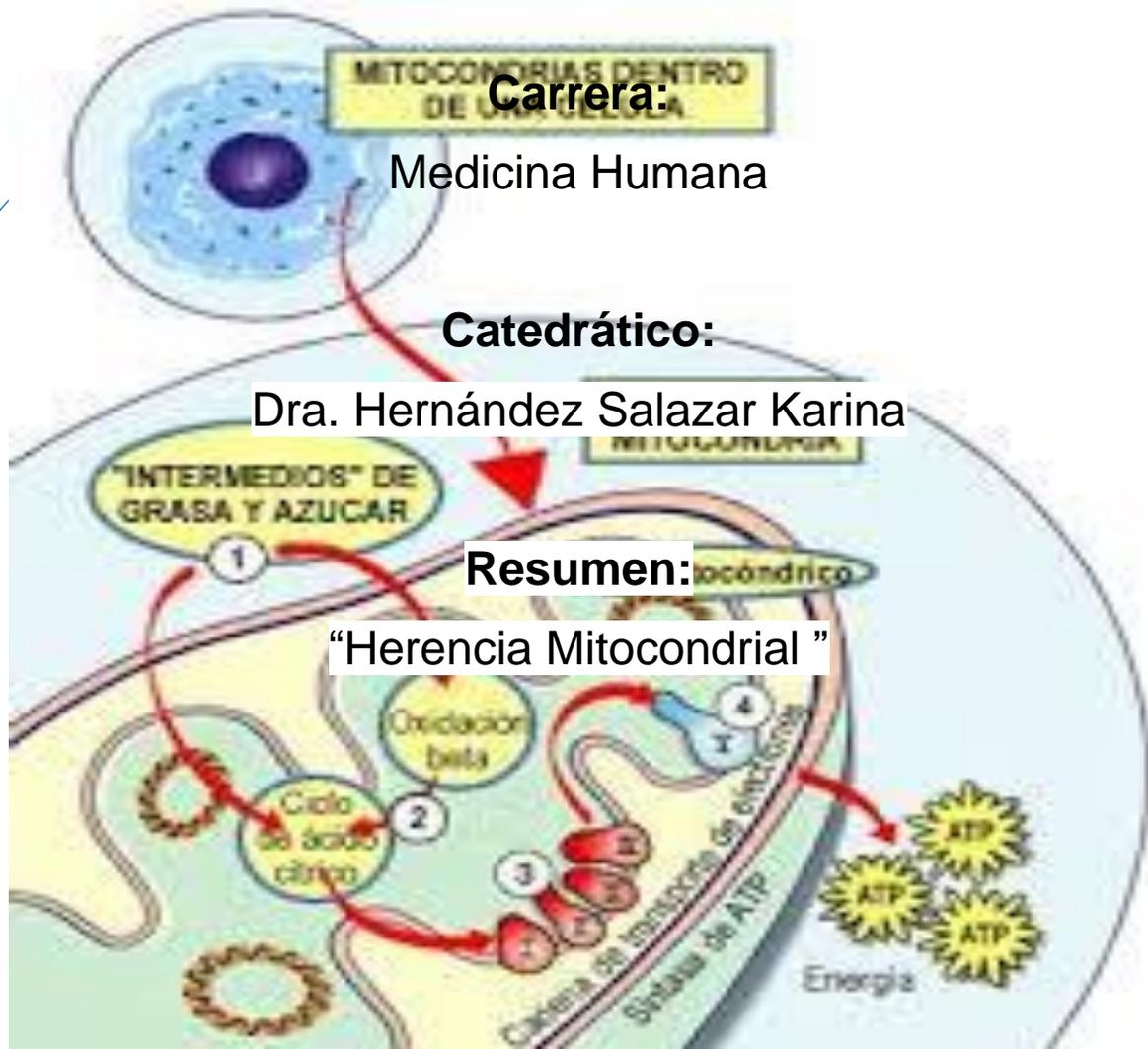
Nombre de la institución:
UNIVERSIDAD DEL SURESTE

Nombre del alumno:
María Del Pilar Castro Pérez

Carrera:
Medicina Humana

Catedrático:
Dra. Hernández Salazar Karina

Resumen:
"Herencia Mitocondrial"



Las mitocondrias son organelos subcelulares que se encuentran en el citoplasma de las células eucariotas, cuya función principal es la producción de la energía celular en forma de trifosfato de adenosina (ATP, por sus siglas en inglés). Una de las particularidades de estos organelos es la de poseer un sistema genético propio con toda la maquinaria necesaria para su expresión, es decir, para replicar, transcribir y traducir la información genética que contiene. El ácido desoxirribonucleico mitocondrial (mtDNA, por sus siglas en inglés) humano es una molécula circular compuesta por 16 569 pares de bases¹ que contiene información para 37 genes: dos ácidos ribonucleicos ribosómicos (rRNA), componentes de los ribosomas específicos mitocondriales, 22 de transferencia (tRNA), que son capaces de leer todo el código genético, y 13 polipéptidos que forman parte de cuatro de los cinco complejos multienzimáticos del sistema de fosforilación oxidativa (sistema Oxphos), etapa terminal de la ruta de producción de ATP. Patrón de herencia típico de los rasgos codificados, por genes localizados en el DNA mitocondrial; se caracteriza por una transmisión exclusivamente materna (matrilínea). La mayor parte del material genético se encuentra en los cromosomas en el interior del núcleo de la célula, pero las mitocondrias, unos orgánulos del interior celular que producen la energía que se utiliza en el metabolismo, también contienen una pequeña cantidad de ADN denominado ADN mitocondrial. Las alteraciones del material genético de las mitocondrias son la causa de algunas enfermedades que se transmiten con un patrón característico debido a que las mitocondrias solo se heredan de la madre. Todos los hijos e hijas de una mujer afectada heredarán las mitocondrias con la mutación y serán afectados por la enfermedad, mientras que ninguno de los hijos e hijas de un hombre afectado heredarán la alteración ni desarrollarán la enfermedad. Los caracteres moleculares básicos y peculiares del sistema genético mitocondrial se descubrieron al inicio de los años ochenta,^{1,3-6} y en 1988 se encontraron las primeras mutaciones asociadas a enfermedades.⁷⁻⁹ Desde entonces, el número de mutaciones en el mtDNA y de enfermedades asociadas ha crecido de modo espectacular y ha generado lo que hoy se podría llamar como una "medicina mitocondrial".

Características de las mitocondrias,

- Forman ATP
- Regulación intracelular de Ca^{2+}
- Termogénesis
- Control de la apoptosis
- Reproducción intracelular independiente
- Contienen su propio genoma (ADNmt)

El tipo de herencia del sistema genético mitocondrial, su localización en un organelo citoplasmático, la disposición continua de los genes sin nucleótidos intermedios ni intrones y la poliplasmia (alto número de copias en cada célula) proporcionan caracteres genéticos que los diferencian claramente de los del DNA nuclear. Cada célula contiene entre unas 1 000 y 10 000 copias de mtDNA dependiendo del tejido, pasando por unos cuantos cientos en los espermatozoides y hasta unas 100 000 en el oocito. Cada mitocondria contiene entre 2 y 10 moléculas.

Herencia materna. El mtDNA se hereda por vía materna con un patrón vertical no mendeliano. La madre trasmite su genoma mitocondrial a todos sus hijos, pero solamente las hijas lo pasarán a todos los miembros de la siguiente generación y así sucesivamente. Esto se debe al elevado número de moléculas de mtDNA que existe en los óvulos (entre 100 000 y 200 000 copias) en comparación con unos pocos cientos que hay en los espermatozoides. Además, las mitocondrias que puedan entrar en el óvulo fecundado se eliminan por un proceso activo.

Segregación mitótica. El fenotipo de una línea celular puede variar durante la división celular debido a que las mitocondrias se distribuyen al azar entre las células hijas por lo que si en una célula coexisten dos poblaciones de mtDNA, una normal y otra mutada (heteroplasmia), a lo largo de las divisiones se podrán originar tres genotipos diferentes: homoplásmico para el DNA mitocondrial normal, homoplásmico para el DNA mutado y heteroplásmico. Por tanto, el fenotipo de una célula con heteroplasmia dependerá del porcentaje de DNA mutado que contenga. Si el número de moléculas de mtDNA dañado es relativamente bajo se produce una complementación con las moléculas de DNA normal y no se manifestará el defecto

genético. Cuando el DNA mutado sobrepasa un umbral determinado se manifestará un fenotipo patogénico (efecto umbral), es decir, si la producción de ATP llega a estar por debajo de los mínimos necesarios para el funcionamiento de los tejidos, debido a la producción defectuosa de proteínas codificadas en el mtDNA, se produce la aparición de la enfermedad. El número de moléculas de DNA es diferente en cada órgano y tejido según la cantidad de energía requerida para su funcionamiento. Por ello, los tejidos que preferentemente se afectan son la visión, el sistema nervioso central, músculo esquelético, corazón, islotes pancreáticos, riñón e hígado.

Alta velocidad de mutación. El mtDNA presenta una tasa de mutación espontánea 10 veces superior a la del DNA nuclear. Este fenómeno puede estar causado porque en la mitocondria se producen continuamente radicales de oxígeno, como consecuencia de la oxidación final de los compuestos carbonados, que pueden dañar a un DNA que no está protegido por proteínas. Debido a este hecho, la variación de secuencias entre individuos de una misma especie es muy grande, hasta unos 70 nucleótidos,¹³ y en un mismo individuo se estará generando, a lo largo de la vida, una pequeña heterogeneidad en el mtDNA.

Enfermedades genéticas del DNA mitocondrial

Las enfermedades originadas por daños en el genoma mitocondrial tienen en común el estar producidas por una deficiencia en la biosíntesis de ATP, ya que toda la información que contiene este DNA está dirigida a la síntesis de proteínas componentes del sistema Oxphos. Las manifestaciones de estas enfermedades son muy variadas y pueden afectar a todos los órganos y tejidos, ya que la síntesis de ATP se produce en todos ellos y a cualquier edad. Entre las manifestaciones clínicas más comunes se encuentran una o varias de las siguientes: desórdenes motores, accidentes cerebrovasculares, convulsiones, demencia, intolerancia al ejercicio, ptosis, oftalmoplejia, retinopatía pigmentaria, atrofia óptica, ceguera, sordera, cardiomiopatía, disfunciones hepáticas y pancreáticas, diabetes, defectos de crecimiento, anemia sideroblástica, pseudo obstrucción intestinal, nefropatías, acidosis metabólica y otras más secundarias.

Enfermedades asociadas a mutaciones puntuales en el mtDNA

Neuropatía óptica hereditaria de Leber. La neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON) se caracteriza por la pérdida bilateral de la visión central, originada por

atrofia del nervio óptico. Aparece en la segunda o tercera década de la vida y afecta a más hombres que a mujeres. Aunque normalmente sólo la visión está afectada, hay casos en los que también aparecen trastornos en la conducción cardíaca, neuropatía periférica y ataxia cerebelar.

Síndrome de neuropatía, ataxia y retinopatía pigmentaria. Este síndrome está caracterizado por debilidad muscular neurogénica, ataxia y retinitis pigmentosa. Suele ir acompañado de demencia, convulsiones y neuropatía sensorial axonal, presenta una herencia materna y se ha asociado a una mutación puntual, T8993G, en el gen de la subunidad 6 de la ATPasa. La mutación aparece normalmente en forma heteroplásmica y en todos los tejidos estudiados: leucocitos, fibroblastos, músculo, riñón y cerebro. Existe una alta correlación entre la proporción del DNA mutado y la severidad de la enfermedad.

Síndrome de Leigh de herencia materna. El síndrome de Leigh de herencia materna (MILS) es una enfermedad muy heterogénea que se puede presentar asociada a diferentes tipos de herencia, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X o materna (mitocondrial) según el gen que esté dañado.

Síndrome de epilepsia mioclónica con fibras rojo-rasgadas (MERRF). Este síndrome de herencia materna, está caracterizado por epilepsia mioclónica, convulsiones generalizadas y miopatía con presencia de fibras rojorrasgadas.

Síndrome de encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de accidentes cerebro-vasculares (MELAS). Se trata de una encefalomiopatía mitocondrial, de herencia materna, caracterizada por accidentes cerebrovasculares producidos a edad temprana que provocan una disfunción cerebral subaguda y cambios en la estructura cerebral, y por acidosis láctica. Estos caracteres suelen ir acompañados de convulsiones generalizadas, dolor de cabeza, sordera, demencia y, a veces, presenta fibras rojo-rasgadas.

Diabetes de herencia materna con sordera. Además de los dos tipos clásicos de diabetes dependiente y no dependiente de insulina (tipo 1 y 2, respectivamente), se ha descrito recientemente un nuevo tipo de diabetes asociada a sordera, que no encuadra dentro de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Esta diabetes, de herencia materna, está producida por la mutación A3.243G en el gen del tRNA^{Leu(UUR)}.

Síndrome de médula ósea-páncreas de Pearson. Es una enfermedad que aparece en los primeros años de vida y que afecta a la hematopoyesis y a la función pancreática exocrina. Las características clínicas más comunes son anemia sideroblástica con vacuolización de precursores de la médula ósea que se manifiesta con una anemia macrocítica, trombocitopenia y neutropenia.

Oftalmoplejia progresiva externa crónica. Esta enfermedad está caracterizada por oftalmoplejia, ptosis bilateral de los párpados y miopatía. Suele ir acompañada también de intolerancia al ejercicio y debilidad muscular.

Síndrome de Kearns-Sayre. Este síndrome es, por otra parte, una enfermedad multisistémica progresiva caracterizada clínicamente por CPEO, retinopatía pigmentaria atípica, ataxia, miopatía mitocondrial, bloqueo de la conducción cardíaca, elevados niveles de proteína CSF (fluido cerebro espinal, por sus siglas en inglés), sordera y demencia. Aparece antes de los 20 años de edad.