

BIOLOGÍA MOLECULAR EN LA CLÍNICA

DR: JOSÉ MIGUEL CULEBRO RICALDI

ALUMNO(A): ITZEL VALERIA ESPINOSA SARAUS

MEDICINA HUMANA

8vo SEMESTRE

21-OCTUBRE -2020

Enfermedades genéticas del DNA mitocondrial

El síndrome MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios parecidos a un accidente cerebrovascular) es un tipo de patología mitocondrial (otras son la neuropatía óptica hereditaria de Leber y el síndrome MERRF). Se caracterizó por primera vez bajo este nombre en 1984. Una característica de estas enfermedades es que están causadas por defectos en el genoma mitocondrial, que se hereda exclusivamente de la madre.

El trastorno está causado por mutaciones en el gen MT-TL1 del ADN mitocondrial, el cual codifica para el ARN^tLeu (UUA/UUG). En el 80% de los casos la mutación es un cambio de nucleótido de A-G (transición) en la posición 3243 de este gen. Las mutaciones también pueden estar presentes en otros genes mitocondriales, especialmente en MT-ND5. Los primeros síntomas se manifiestan normalmente entre los dos y diez años de edad. Los síntomas más comunes además de la triada característica son; migraña, vómitos, demencia, epilepsia, sordera, ataxia, retinosis pigmentaria, cardiomiopatía, disfunción tubular renal proximal y miopatía.

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 rojas rasgadas. Otros síntomas clínicos que pueden acompañar a los anteriores son demencia, sordera, neuropatía, atrofia óptica, fallo respiratorio y cardiomiopatía. Aparece tanto en la infancia como en edad

adulta y es de curso progresivo. Está asociado a la presencia de mutaciones en el gen del mtDNA para el tRNA. En la mayoría de los casos (80%-90%) se debe a una mutación A8344G, pero también se han encontrado otras minoritarias como T8356C, todas en forma heteroplásmica. El porcentaje de heteroplasma necesario para la afectación varía entre individuos jóvenes (95%) e individuos por encima de los 60-70 años (60%) del DNA mutado. La presencia de estas mutaciones en tRNA daña la síntesis de proteínas.

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. Los niños afectados suelen morir antes de los tres años de edad y los que sobreviven suelen desarrollar posteriormente el fenotipo de Kearns-Sayre.

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. En el músculo se encuentran fibras rojo-rasgadas COX negativas. En general, es una enfermedad benigna que suele aparecer en la adolescencia o en adultos jóvenes. Aparece de forma esporádica sin historia familiar. Se ha asociado fundamentalmente a delecciones grandes y únicas en el mtDNA (ver más adelante). Asimismo, se han encontrado otras formas de CPEO con mutaciones

puntuales de herencia materna o con deleciones múltiples de herencia autosómica recesiva o dominante.

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.

Estas tres enfermedades están causadas por deleciones (de 2 a 9 kb) en el mtDNA que suelen aparecer de forma espontánea. En general, la deleción es única, pero también se han descrito casos de deleciones múltiples. La gravedad de la enfermedad depende del porcentaje de DNA mutado en el individuo. En general están localizadas en el arco grande comprendido entre los orígenes de replicación del DNA y mantienen siempre las secuencias requeridas para la replicación del DNA y los promotores de la transcripción.