



UNIVERSIDAD DEL SURESTE

MEDICINA HUMANA

MATERIA: BIOLOGÍA MOLECULAR EN LA CLÍNICA

ACTIVIDAD: ENSAYO

DOCENTE: DR. JOSE MIGUEL CULEBRO RICARDI

ALUMNO: MARCO ANTONIO DOMÍNGUEZ MORALES

8 SEMESTRE

INTRODUCCIÓN

Las mitocondrias son orgánulos presentes en el citoplasma de prácticamente todas las células eucariotas donde desempeñan diferentes funciones, entre ellas la producción de energía celular en forma de adenosín trifosfato (ATP), mediante un sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS).

El proceso de fosforilación oxidativa implica el acoplamiento de reacciones redox y de fosforilación en la membrana interna de las mitocondrias, lo que da como resultado la síntesis efectiva de ATP.

Los trastornos mitocondriales representan un grupo heterogéneo de enfermedades con características clínicas variables, que muestran manifestaciones tisulares específicas y afectan a múltiples órganos.

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. Estas pueden presentar una serie de aspectos clínicos, morfológicos y bioquímicos muy concretos que dan lugar a síndromes bien caracterizados pero, en la mayor parte de los casos, principalmente en edad pediátrica, los síntomas son muy poco informativos y es sólo la presencia de anomalías neurológicas, a veces acompañadas de aumento de ácido láctico y de otros síntomas clínicos secundarios que afectan a diversos órganos, lo que da alguna orientación en el diagnóstico de una enfermedad mitocondrial. 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.

La heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, morfológicas y bioquímicas de las enfermedades del mtDNA, hace que su clasificación se base muy frecuentemente en las características genéticas de las mutaciones, a pesar de que, en algunos casos, una misma mutación pueda dar lugar a fenotipos clínicos muy diversos. Así, las enfermedades del mtDNA se pueden dividir en tres grandes grupos según estén asociadas a mutaciones puntuales, a reorganizaciones o a disminución de número de copias del mtDNA. En la severidad de la manifestación de la enfermedad intervienen varios factores: la naturaleza de la mutación, el grado de heteroplasmia, los requerimientos energéticos del tejido y la capacidad del tejido para compensar el daño celular.

Debido al doble origen genético nuclear y mitocondrial del sistema Oxphos las enfermedades genéticas mitocondriales pueden estar originadas, además de por mutaciones en genes del mtDNA con herencia materna, como ya hemos visto, por mutaciones en genes nucleares que codifican proteínas mitocondriales, por mutaciones que afecten al procesamiento postraduccional, al importe de proteínas por la mitocondria y al ensamblaje de los complejos, y por mutaciones que afecten al control nuclear del genoma mitocondrial, todas ellas con un tipo de herencia mendeliana. Dado el alto índice de mutación del mtDNA, como se ha indicado anteriormente, es posible encontrar un gran número de mutaciones puntuales. Sin embargo, la mayoría son mutaciones silenciosas que no causan ningún tipo de defecto. Las mutaciones patológicas se pueden encontrar tanto en los genes de tRNA, de rRNA, como en los codificantes de proteínas, y responden siempre a un tipo de herencia materna. Algunas de las Enfermedades asociadas a mutaciones puntuales en el mtDNA son: Neuropatía óptica hereditaria de Leber, Síndrome de neuropatía, ataxia y retinopatía pigmentaria, Síndrome de Leigh de herencia materna, Síndrome de epilepsia mioclónica con fibras rojo-rasgadas (MERRF), Síndrome de encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de accidentes cerebrovasculares (MELAS), entre otras.

En la mitocondria existen muchas otras rutas metabólicas en las que no participa para nada el mtDNA y cuya deficiencia puede causar encefalomiopatías mitocondriales. Por todo ello, la genética mendeliana de las enfermedades mitocondriales está todavía prácticamente por descubrir y nos proporcionará mucha información sobre estos trastornos. Las características genéticas del DNA mitocondrial, herencia materna, poliplasmia y segregación mitótica, confieren a estas enfermedades propiedades muy particulares. Las manifestaciones clínicas de estas enfermedades son muy heterogéneas y afectan a distintos órganos y tejidos por lo que su correcto diagnóstico implica la obtención de datos clínicos, morfológicos, bioquímicos y genéticos.

CONCLUSIÓN

Las nuevas terapias de reemplazo mitocondrial permiten una corrección genética de ciertas enfermedades mitocondriales y así evitan la transmisión de estas enfermedades a la siguiente generación. Sin embargo, solo se pueden tratar aquellas enfermedades que tienen su origen en el ADN mitocondrial y hay otras complicaciones, debido a que ninguno de los tres métodos actuales puede eliminar por completo un cierto arrastre de ADN mitocondrial mutado. En consecuencia se necesitan más estudios para verificar que los niños que nacen mediante estas técnicas serán fenotípicamente sanos durante toda su vida y que no transmitirán la enfermedad a su propia descendencia.