



*Ensayo: Enfermedades Genéticas del DNA
Mitochondrial*

Universidad Del Sureste

Biología Molecular en la Clínica

Docente: Dr. Jose Miguel Culebro Ricaldi

Alumna: Johary G. Ramos Aquino

8vo. Semestre

Introducción

Las enfermedades mitocondriales son un grupo de trastornos que están producidos por un fallo en el sistema de fosforilación oxidativa (sistema Oxphos), la ruta final del metabolismo energético mitocondrial, con la consiguiente deficiencia en la biosíntesis del trifosfato de adenosina (ATP). Hay descritas unas 150 mutaciones que acaban en enfermedades de distinto tipo. Las enfermedades mitocondriales pueden estar causadas por mutaciones en el ADN mitocondrial, o bien por mutaciones en genes nucleares que codifican para proteínas implicadas en el correcto funcionamiento de la mitocondria. Las enfermedades mitocondriales causan el mayor daño a las células del cerebro, corazón, hígado, músculos esqueléticos, riñones y del sistema endocrino y respiratorio, ya que los tejidos con mayor dependencia del metabolismo mitocondrial son los más sensibles a las mutaciones mitocondriales.

Desarrollo

Se designa con el nombre de enfermedades mitocondriales a un grupo de trastornos cuya característica común es un defecto en la producción de ATP. Sin embargo, frecuentemente este término se aplica a trastornos producidos por daños en el sistema Oxphos.

Caracteres específicos de la genética mitocondrial

- **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.
- **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.
- **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.

Enfermedades genéticas del DNA mitocondrial

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. La presencia de uno o más de estos síntomas requiere a continuación de un estudio morfológico, histoquímico y bioquímico para asegurar la naturaleza de estas enfermedades.

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 cardiaca, 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. Es una enfermedad devastadora que se caracteriza por trastornos degenerativos multisistémicos que aparecen en el primer año de vida, disfunciones del tallo cerebral y de los ganglios basales, desmielinización, regresión psicomotora, retraso en el desarrollo, ataxia, convulsiones, neuropatía periférica. El diagnóstico se confirma por la presencia de lesiones necróticas cerebrales focales en el tálamo, tallo cerebral y núcleo dentado. La forma de la enfermedad, que se hereda por vía materna.
- **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 rojorazgadas. 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.
- **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. Esta diabetes, de herencia materna, está producida por la mutación A3.243G en el gen del tRNA, la misma descrita para el síndrome de (MELAS).

Otras enfermedades del mtDNA asociadas a mutaciones puntuales

Hay otras muchas que se han asociado a otras mutaciones puntuales. Entre ellas, se pueden citar las cardiomiopatías de herencia materna relacionadas fundamentalmente con mutaciones en el tRNA: la sordera inducida por aminoglicósidos que está producida por una mutación en el rRNA 12S, y otros tipos de sordera sindrómica o no sindrómica de herencia materna; LHON y distonía; miopatías de herencia materna; oftalmoplejia progresiva externa crónica; anemia sideroblástica; deficiencia fatal de la cadena respiratoria infantil; lipomatosis simétrica múltiple asociada a la mutación A8.344G del gen del tRNA^{Lys} y, recientemente, se ha relacionado la intolerancia al ejercicio, como entidad propia, a mutaciones puntuales en el gen del citocromo b.

Enfermedades asociadas a reorganizaciones en el DNA mitocondrial

Además de las mutaciones puntuales, el mtDNA puede sufrir otro tipo de daños como son la pérdida de parte del mismo (deleciones) o la adición de un nuevo fragmento del DNA (duplicaciones), que, como en los casos anteriores, afectan a la biogénesis del sistema Oxphos y, por tanto, a la síntesis de ATP.

Los tres tipos de síndromes más comunes en los que se presentan deleciones son los de Pearson, oftalmoplejia progresiva externa crónica y Kearns-Sayre.

- **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 deleciones grandes y únicas en el mtDNA.
- **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 cardiaca, elevados niveles de proteína CSF (fluido cerebro espinal, por sus siglas en inglés), sordera y demencia. Aparece antes de los 20 años de edad.

Enfermedades asociadas a depleciones de DNA mitocondrial

Puede causar enfermedades no se debe a mutaciones propiamente dichas sino a una disminución de los niveles del mtDNA. Los casos descritos hasta ahora afectan fundamentalmente a niños con combinaciones variables de miopatía, nefropatía o hepatopatía, miopatía infantil fatal por fallo respiratorio y algún otro con implicación multisistémica. La depleción puede estar producida por mutaciones en genes nucleares que controlan el número de copias del mtDNA. Es, por tanto, un trastorno de herencia mendeliana que afecta a la coordinación núcleo-mitocondria, y que parece ser autosómico recesivo.

Conclusion

Las enfermedades mitocondriales constituyen el grupo más frecuente de enfermedades hereditarias del metabolismo. El conjunto de estas anomalías afecta a uno de cada 5.000-10.000 personas, dependiendo de los estudios. Estas enfermedades se relacionan con un déficit de la fosforilación oxidativa mitocondrial, que causa un déficit energético. Se expresan sobre todo en los órganos que consumen energía (corazón, músculo, cerebro, hígado, riñón, ojo, etc.)

Estas afecciones presentan una gran heterogeneidad genética. Se relacionan con mutaciones del ácido desoxirribonucleico mitocondrial o de genes nucleares, la mayoría de los cuales aún se desconocen. La identificación de estas mutaciones es importante, tanto para el diagnóstico, como para el consejo genético y el diagnóstico prenatal. El pronóstico de estas enfermedades aún sigue siendo malo, porque el tratamiento etiológico es poco eficaz en la actualidad.