



# UNIVERSIDAD DEL SURESTE

*OSCAR DE JESÚS GONZÁLEZ DEL CARPIO*

*8° SEMESTRE*

*DR. MIGUEL CULEBRO RICALDI*

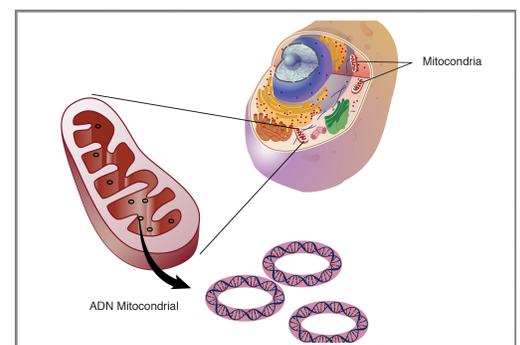
*BIOLOGÍA MOLECULAR EN LA CLÍNICA*

*MEDICINA HUMANA*

*UNIDAD 2*

**“ENFERMEDADES GENÉTICAS DEL**

**DNA MITOCONDRIAL”**





## ENFERMEDADES GENÉTICAS DEL DNA 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

Se designa con el nombre de enfermedades mitocondriales a un grupo de trastornos cuya característica común es un defecto en la producción de ATP.

### **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 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. Así, con mucha frecuencia se encuentran: fibras rojo-rasgadas (acumulación de mitocondrias anormales en tamaño y número) en biopsias musculares teñidas con tricromo de Gomori y fibras no reactivas a la tinción histoquímica de la citocromo c oxidasa; defectos en uno o varios complejos de la cadena respiratoria; y desarreglos metabólicos con elevación de lactato, piruvato o una aminoaciduria generalizada causados por una disfunción de la cadena respiratoria que conlleva un aumento de equivalentes reductores en la mitocondria y citoplasma, y una alteración del funcionamiento del ciclo de Krebs debido al exceso de NADH, lo que provoca una acumulación de piruvato y su posterior conversión a lactato que difunde a la sangre. Sin embargo, la ausencia de algunos de estos caracteres no debe descartar la posibilidad de enfermedad mitocondrial, especialmente en pacientes en edad pediátrica. Además, los estudios familiares pueden ser decisivos si se comprueba la existencia de herencia materna de la enfermedad. El estudio genético del paciente y familiares relacionados por vía materna pueden asegurar finalmente que nos encontramos ante este tipo de trastornos. De hecho, hoy en día, el desarrollo y rapidez de las técnicas de genética molecular permiten, en ocasiones, una confirmación de la enfermedad antes de haber realizado muchas de las pruebas anteriormente citadas. La complejidad del diagnóstico de estas enfermedades hace preciso que los pacientes tengan que acudir a centros muy especializados donde se pueda llevar a cabo evaluaciones clínicas, metabólicas, patológicas, bioquímicas y genéticas, y a que en su diagnóstico estén implicados especialistas de muy diverso origen.

Desde que en 1988 se describieran las primeras enfermedades causadas por daños en el mtDNA, se han encontrado más de 150 mutaciones (más 100 deleciones y unas 50 mutaciones puntuales) asociadas a enfermedades humanas. El interés por su estudio ha crecido enormemente debido al gran aumento de pacientes diagnosticados con estos trastornos y a que se presentan desde en recién nacidos hasta en adultos de todas las edades. Además, muchas de estas mutaciones se transmiten por línea materna, como se ha



indicado anteriormente, lo que hace que el diagnóstico en un individuo pueda tener implicaciones en muchas generaciones de una familia.