



UNIVERSIDAD DEL SURESTE

MEDICINA HUMANA

8° SEMESTRE

BIOLOGIA MOLECULAR

DOCENTE:

DR. JOSE MIGUEL CULEBRO RICARDI

ALUMNO:

MARIO FREDY RUIZ ALFARO

TUXTLA GUTIERREZ CHIAPAS , OCTUBRE DE 2020

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.

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.

Esta fue la primera enfermedad humana de herencia materna que se asoció a una mutación en el mtDNA.

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, está producida por la mutación en el gen de la subunidad 6 de la ATPasa, T8993G, la misma que produce el síndrome de neuropatía, ataxia y retinopatía pigmentaria, pero con un porcentaje de la mutación superior a 90%. Otras formas menos severas de esta enfermedad se han asociado con un cambio en la misma posición del mtDNA.

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 rojorasgadas. 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. 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.

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, la misma descrita para el síndrome de (MELAS). La frecuencia de diabetes y sordera es aproximadamente de un 1.5% de la población diabética total. Por otra parte, la diabetes es una de las enfermedades que se han descrito asociadas a otros síndromes mitocondriales como la encefalomiopatía mitocondrial, oftalmoplejia progresiva externa crónica, Kearns-Sayre, Pearson y diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera (DIDMOAD).

Otras enfermedades del mtDNA asociadas a 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 (A1555G), y otros tipos de sordera sindrómica o no sindrómica de herencia materna; LHON y distonía; miopatías de herencia materna unidas a mutaciones.