

ENFERMEDADES GENETICAS DEL DNA MITOCONDRIAL

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

MEDICINA HUMANA

Alumna: Axel Guadalupe Ceballos Salas

Dr. Jose Miguel Culebro Ricaldi

Materia: Biologia Molecular en la Clinica

Unidad 2

Octavo semestre

Periodo: Agosto- Enero

ENFERMEDADES MITOCONDRIALES: HERENCIA MITOCONDRIAL

Las enfermedades mitocondriales son un grupo de trastornos originados por deficiencias en la síntesis de ATP. En consecuencia, las manifestaciones clínicas son heterogéneas y afectan a distintos órganos y tejidos. Dado el papel que tiene la mitocondria en el funcionamiento de las células estas enfermedades son de gran importancia, debido a la poca esperanza de vida que tienen las personas que padecen estas patologías. Además, las mitocondrias se consideran indicadores de calidad de ovocitos y también tienen un papel importante en la fertilización. El origen de las enfermedades mitocondriales puede estar causado por una mutación en el ADN mitocondrial que se hereda de una forma diferente al ADN genómico. Por la falta de un tratamiento eficaz que pueda mejorar la calidad y esperanza de vida de estas personas, investigaciones recientes idearon unas técnicas de reemplazo mitocondrial: la transferencia pronuclear, la transferencia del huso materno y la transferencia del cuerpo polar. En este trabajo se ha hecho una búsqueda en MITOMAP para reunir en una tabla todas aquellas mutaciones del ADN mitocondrial que con estas terapias se podría evitar la transmisión. Se ha comprobado que estas técnicas permiten tener una descendencia sana pero con una serie de complicaciones, debido a que con los tres métodos hay arrastre de ADN mitocondrial mutado. Dado que estas terapias de reemplazo mitocondrial son muy recientes, no hay estudios que informen de las consecuencias de este arrastre de ADN mitocondrial materno, ni de cómo va a interactuar el ADN nuclear de la madre con el ADN mitocondrial de la donante a lo largo del tiempo.

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. Durante este proceso, los electrones del dinucleótido de adenina de nicotinamida (NADH) o Dinucleótido de flavina y adenina (FADH₂) se transportan a través de la cadena de transporte de electrones (ETC), que comprende los complejos I-IV, para crear un gradiente de protones. El movimiento consecuente de los protones de la matriz mitocondrial al espacio intermembrana crea un gradiente electroquímico. Este gradiente electroquímico consiste en un gradiente de pH (ΔpH) y un gradiente eléctrico ($\Delta\psi$) que impulsa la síntesis de ATP a partir de ADP (adenosín difosfato) a través de la enzima ATP sintasa (complejo V).

Las enfermedades mitocondriales suelen estar provocados por una de las siguientes causas

- 1) mutaciones en los genes mitocondriales (trastornos primarios)
- 2) mutaciones en los genes nucleares codificantes para proteínas mitocondriales

3) acumulación de daños mitocondriales a lo largo del tiempo (implica con frecuencia patologías neurodegenerativas) En el caso de las mutaciones del ADNn se heredan según las clásicas leyes de Mendel, mientras que las mutaciones del ADNmt se heredan solo por vía materna. También puede presentarse de forma esporádica, como mutaciones de novo

La naturaleza poliploide del genoma mitocondrial (hasta miles de copias por célula) da lugar a una característica importante de la genética mitocondrial, la homoplasmia y heteroplasmia. La homoplasmia describe la existencia de copias de ADNmt idénticas dentro de una célula y la heteroplasmia hace referencia a una mezcla de dos o más genotipos mitocondriales. Algunas mutaciones afectan a todas las copias del genoma mitocondrial (mutación homoplásmica), mientras que otras solo están presentes en algunas copias del genoma mitocondrial (mutación heteroplásmica) Las enfermedades causadas por mutaciones en los genes mitocondriales que provocan defectos en la cadena respiratoria, afectan a uno de cada 10 000 adultos. Se estima que la transmisión de las mutaciones del ADNmt que potencialmente pueden causar enfermedad es tan alta como uno de cada 200 recién nacidos.

La tasa de mutación en el ADNmt es de 10 a 17 veces mayor que en el ADNn debido a la generación de especies de reactivas de oxígeno (ROS) en la cadena respiratoria que se produce cerca del ADNmt En general, las ROS son moléculas químicamente muy reactivas y suelen causar efectos mutagénicos y citotóxicos del ADNmt porque no posee histonas que lo protejan y presenta muy pocos sistemas de reparación. Estos daños oxidativos son directamente responsable de la mayor inestabilidad de los nucleótidos del ADNmt en comparación con el ADNn Por lo tanto, los cambios moleculares debidos a las mutaciones pueden ser detectables con más probabilidad en el ADN mitocondrial que en el nuclear. Las mitocondrias juegan papeles vitales en las funciones de los ovocitos, que contienen más copias de ADNmt que las células somáticas (Greggains et al., 2014), y son indicadores críticos de la calidad de estos. Se sabe relativamente poco sobre la función de las mitocondrias en ovocitos y en el embrión preimplantatorio, pero es bien sabido que la disfunción mitocondrial en el ovocito y el embrión juega un papel importante en la infertilidad y en anomalías del desarrollo.

Los efectos de las disfunciones mitocondriales así como las funciones mitocondriales subóptimas se correlacionan con anomalías del huso meiótico porque son importantes para su formación y para el mantenimiento del huso meiótico II (MII) antes de la fertilización. Como consecuencia la reducción en la producción de ATP dará como resultado aneuploidía, provocado por errores de segregación cromosómica, y su frecuencia aumenta significativamente en ovocitos de mujeres obesas o diabéticas y en ovocitos envejecidos.

Las mujeres con enfermedades de ADNmt que desean tener hijos genéticamente relacionados han tenido que elegir entre la procreación natural o el diagnóstico genético preimplantacional (DGP). Esta última opción solo es una solución para mujeres heteroplásmicas. La idea del uso de DGP es que los médicos puedan

seleccionar un embrión que no posee carga mutante, o uno que posee una carga mutante tan pequeña que una manifestación clínica de la enfermedad en principio no ocurrirá. Una limitación de este enfoque es que no funciona con mujeres homoplásmicas y que en el caso de mujeres heteroplásmicas, solo funciona cuando hay suficientes datos sobre la mutación específica de ADNmt que causa el fenotipo patológico. Existen otras opciones reproductivas para las mujeres afectadas por estas enfermedades: la donación de óvulos y embriones. Sin embargo, esto supone renunciar al vínculo genético materno que es de suma importancia para algunos. Investigaciones recientes, han ideado tres técnicas diferentes que evitan aparentemente que las mutaciones del ADNmt de la línea germinal se transmitan a la descendencia y al mismo tiempo se mantenga un vínculo genético directo entre la madre y el hijo.

Las mutaciones en el ADNmt pueden ocasionar un mal funcionamiento de la cadena respiratoria, provocando un cúmulo de electrones en los complejos que se pueden ceder al O₂ transformándolo así en anión superóxido, lo que conlleva a una disminución de O₂ en las mitocondrias. Esta disminución favorecerá la formación de lactato a partir del piruvato obtenido de la glucólisis. Como consecuencia se puede producir una acidosis láctica como en el caso de MELAS. En condiciones normales mediante una fosfatasa, se activa la piruvato deshidrogenasa que va a formar acetil-CoA a partir del piruvato. Cuando disminuyen los niveles de O₂, aumenta la presión parcial de CO₂ (hipercapnia) y disminuye

el pH produciendo una acidosis respiratoria. Para solventar esto, se produce una hiperventilación para poder aumentar los niveles de O₂.

A partir de los ácidos grasos también se puede obtener ATP. La activación de los ácidos grasos consiste en la unión en el citoplasma con la coenzima A (CoA) y forman un acil-CoA. Los ácidos grasos de cadena corta entran directamente en la mitocondria, pero los de cadena larga necesitan la lanzadera de carnitina. Para ello en el espacio intermembrana, el acil-CoA mediante la carnitina aciltransferasa I se desprende del CoA y el grupo acil se une a una carnitina para formar la acilcarnitina que ya puede pasar a través de la carnitinaacilcarnitina translocasa a la matriz mitocondrial. La carnitina aciltransferasa II, provoca que el acil se desprenda de la carnitina para así poder unirse al CoA. Mediante la β -oxidación se obtiene acetil-CoA a partir del acil-CoA. El acetil-CoA entraría en el ciclo de Krebs para posteriormente obtener energía.