



**Universidad del sureste**  
**Campus Tuxtla Gutiérrez, Chiapas**  
**Medicina humana, 4to semestre**

**Unidad III**

**Biología molecular**

*Enfermedades genéticas del ADN  
mitocondrial humano*

**Dr. José Miguel Culebro Ricaldi**

**Débora Nieto Sánchez**

---

## ***ENFERMEDADES GENÉTICAS DEL ADN MITOCONDRIAL HUMANO***

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. Una de las particularidades de estos organelos es la de poseer un sistema genético propio con toda la maquinaria necesaria para su expresión, es decir, para replicar, transcribir y traducir la información genética que contiene. El ácido desoxirribonucleico mitocondrial humano es una molécula circular compuesta por 16 569 pares de bases<sup>1</sup> que contiene información para 37 genes: dos ácidos ribonucleicos ribosómicos (rRNA), componentes de los ribosomas específicos mitocondriales, 22 de transferencia (tRNA), que son capaces de leer todo el código genético, y 13 polipéptidos que forman parte de cuatro de los cinco complejos multienzimáticos del sistema de fosforilación oxidativa (sistema Oxphos), etapa terminal de la ruta de producción de ATP. Estos péptidos corresponden a siete subunidades del dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADH): ubiquinona óxido-reductasa (complejo I); una subunidad (cyt b) de la ubiquinol: citocromo c óxido-reductasa (complejo III); tres subunidades (CO I, II, III) de la citocromo c oxidasa (complejo IV), y dos subunidades de la ATP sintetasa (complejo V). El resto de los polipéptidos componentes de estos complejos, así como el complejo II completo, están codificados en el DNA nuclear. La biogénesis de este sistema constituye un caso único en la célula ya que para su formación se requiere la expresión coordinada de los dos sistemas genéticos.

### Caracteres específicos de la genética mitocondrial

El tipo de herencia del sistema genético mitocondrial, su localización en un organelo citoplasmático, la disposición continua de los genes sin nucleótidos intermedios ni intrones y la poliplasmia (alto número de copias en cada célula) proporcionan caracteres genéticos que los diferencian claramente de los del DNA nuclear. Cada célula contiene entre unas 1 000 y 10 000 copias de mtDNA dependiendo del tejido, pasando por unos cuantos cientos en los espermatozoides y hasta unas 100 000 en el oocito. Cada mitocondria contiene entre 2 y 10 moléculas.

**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. Por tanto, el fenotipo de una célula con heteroplasmia dependerá del porcentaje de DNA mutado que contenga. Si el número de moléculas de mtDNA dañado es relativamente bajo se produce una complementación con las moléculas de DNA normal y no se manifestará el defecto genético.

**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. Debido a este hecho, la variación de secuencias entre individuos de una misma especie es muy grande, hasta unos 70 nucleótidos, y en un mismo individuo se estará generando, a lo largo de la vida, una pequeña heterogeneidad en el mtDNA.

### **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.<sup>17</sup> 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.

### **Enfermedades asociadas a mutaciones puntuales en el mtDNA**

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.

**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.

Esta fue la primera enfermedad humana de herencia materna que se asoció a una mutación en el mtDNA. Después se llegó a asociar hasta con 16 mutaciones puntuales, localizadas todas ellas en genes codificantes de proteínas, y que se clasificaron en primarias, secundarias o intermedias según su relación con la aparición de la enfermedad. Sin embargo, últimamente sólo tres, G3 460A, G11 778A y T14 484C, están consideradas como primarias o patogénicas verdaderas, siendo la G11 778A la responsable en 50% de los casos y la que provoca la forma más severa de la enfermedad. Las tres se encuentran en genes que codifican algún polipéptido del complejo I del sistema Oxphos. La detección de estas mutaciones se suele hacer en células sanguíneas donde se encuentran tanto en forma homo como heteroplásmica. El resto de las mutaciones se consideran como secundarias, suelen acompañar a las anteriores en forma homoplásmica y se desconoce su relación directa con la enfermedad. Entre estas últimas vale la pena mencionar que la mutación G15257A, considerada como intermedia por algunos autores, se ha encontrado en varias familias analizadas en nuestro laboratorio por lo que pensamos que puede contribuir de forma decisiva a la aparición de la enfermedad.