

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

BIOLOGIA MOLECULAR

ENSAYO: “Enfermedades por daño durante el proceso de la replicación del DNA.”

DOCENTE: José Miguel Culebro Ricaldi.

ALUMNO: Aurora Flor D' Luna Domínguez Martínez.

MEDICINA HUMANA

4^o SEMESTRE

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. A Mayo del 2021

La división celular es clave para la renovación de las células a nuestros tejidos y órganos. Hay dos procesos en los que la división celular es especialmente importante: el desarrollo embrionario y la formación de tumores. Un error en el proceso que copia el ADN durante la división celular, puede causar cambios genéticos en las células hijas. Así pues, la replicación del ADN defectuosa es una característica distintiva del cáncer e impulsora de inestabilidad genómica.

El cáncer se produce cuando las células se dividen de forma descontrolada, ignorando las señales normales de "alto" hasta producir un tumor. Este mal comportamiento es causado por mutaciones acumuladas, cambios permanentes en la secuencia del ADN de las células.

Todo el tiempo ocurren errores de replicación y daños al ADN en las células de nuestro cuerpo. Sin embargo, en la mayoría de los casos no causan cáncer, ni siquiera mutaciones. Eso es porque suelen detectarse y repararse por mecanismos de corrección y reparación del ADN. Si por el contrario, el daño no se puede reparar, la célula experimentará muerte celular programada (apoptosis) para evitar heredar el ADN defectuoso.

Las mutaciones ocurren y se heredan a células hijas solo cuando estos mecanismos fallan. A su vez, el cáncer solo se desarrolla al acumularse múltiples mutaciones en genes relacionados con la división en una misma célula.

Muchos errores se corrigen con la revisión, pero algunos se escapan. La reparación de mal apareamiento sucede justo después de que se ha hecho ADN nuevo, y su función es eliminar y reemplazar las bases mal apareadas (las que no se arreglaron durante la revisión). La reparación de mal apareamiento también puede detectar y corregir pequeñas inserciones y deleciones que suceden cuando las polimerasas "se resbalan" y pierden su lugar sobre el molde²².

¿Cómo funciona la reparación de mal apareamiento? Primero, un complejo proteico (grupo de proteínas) reconoce y se une a la base mal apareada. Un segundo complejo corta el ADN cerca de la pareja errónea y otras enzimas cortan el nucleótido incorrecto junto con un segmento de ADN circundante. Luego, una ADN polimerasa reemplaza la sección faltante con los nucleótidos correctos y una enzima llamada ADN ligasa sella el espacio.

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.

A pesar de la importancia que las enfermedades mitocondriales tienen últimamente y de ser responsables de una considerable morbilidad, hasta ahora no se han realizado estudios exhaustivos sobre su prevalencia en la población general. Las razones son múltiples: complejidad de las manifestaciones clínicas, necesidad de biopsias musculares para su diagnóstico (no siempre se pueden detectar las mutaciones en muestras de sangre); necesidad de secuenciar todo el genoma mitocondrial para poder localizar mutaciones no detectadas hasta ahora, problemas éticos para realizar análisis genéticos presintomáticos en niños, diagnóstico erróneo de muchos pacientes al no ser atendidos en centros especializados, etcétera.