



UNIVERSIDAD DEL SURESTE

ESTUDIANTE: CARLOS MANUEL LÁZARO VICENTE

CURSO TRADUCCION MITOCONDRIAL

DOCTOR: JOSE MIGUEL CULEBRO

GRADO: 4

PARCIAL:

Las enfermedades mitocondriales o del sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS) constituyen un amplio grupo de patologías que generalmente presentan afectación multisistémica y una amplia variabilidad fenotípica. Tienen en común el estar producidos por una deficiencia en el funcionamiento del sistema OXPHOS que conduce a la biosíntesis de ATP, por lo que el fenotipo clínico se produce cuando no se pueden cubrir las necesidades energéticas.

El sistema OXPHOS está compuesto por 5 complejos multienzimáticos formados por unas 85 proteínas que están codificadas tanto en el genoma mitocondrial como en el nuclear. Además, otras muchas proteínas, codificadas en el núcleo, participan directa o indirectamente en la formación y/o actividades de este sistema así como en la regulación del mantenimiento del DNA mitocondrial (mtDNA). Como la biogénesis de este sistema depende de dos genomas diferentes, mitocondrial y nuclear, estas enfermedades pueden estar causadas por mutaciones en ambos genomas y podrán ser transmitidas con un modelo de herencia mendeliano o materno.

El diagnóstico de pacientes con enfermedades mitocondriales a nivel molecular es particularmente difícil debido a al gran número de genes nucleares potencialmente implicados y a genes que todavía no se han asociado a enfermedades humanas. Pero en los últimos años, la aplicación de las técnicas de NGS (técnicas de secuenciación de nueva generación) ha facilitado el descubrimiento de nuevos genes y mutaciones causantes de enfermedades.

Un ejemplo de ello es el caso de uno de nuestros pacientes con fenotipo de ataxia progresiva de inicio infantil y cardiomiopatía hipertrófica. Tras muchos años sin un diagnóstico y gracias a la aplicación de las NGS, se le encontró una mutación en homocigosis en el gen que codifica para el factor de elongación de la traducción mitocondrial Ts

Para demostrar que esta mutación era la responsable de la patología del paciente se analizaron una serie de parámetros relacionados con la función mitocondrial en fibroblastos del paciente en cultivo. De este modo, se pudo observar que presentaban defectos a varios niveles, como deficiencia en la actividad de varios complejos de la cadena respiratoria con subunidades codificadas en el mtDNA, una síntesis de proteínas mitocondriales alterada y ausencia de la proteína EFTs. Estos hallazgos, unidos a la corrección de dichos defectos bioquímicos al sobreexpresar el gen normal en los fibroblastos del paciente, confirman que la mutación encontrada en TFSM es el factor etiológico para el fenotipo observado.

Cada célula de nuestro organismo contiene una población de mitocondrias, con sus correspondientes moléculas de ADN mitocondrial. Como consecuencia, es posible que una misma célula tenga mitocondrias cuyo material hereditario incluya una o más mutaciones y mitocondrias que mantengan su genoma intacto. A este fenómeno de heterogeneidad en la composición del ADN mitocondrial se le denomina heteroplasmia y está implicado en un amplio abanico de enfermedades humanas. En éstas, para que se manifieste el fenotipo en cuestión, las mitocondrias portadoras de mutaciones patogénicas deben alcanzar un número

determinado. Así, se han encontrado mutaciones en el ADN mitocondrial con elevada frecuencia, no sólo en pacientes con enfermedades mitocondriales, sino también en cáncer, en enfermedades neurodegenerativas o durante el envejecimiento.

La presencia de heteroplasmia en la población sana es también un hecho contrastado, sin embargo, su potencial patogénico no ha sido totalmente caracterizado

Las enfermedades mitocondriales pueden estar causadas por mutaciones en el ADN mitocondrial, o bien por mutaciones en genes nucleares que codifican para proteínas implicadas en el correcto funcionamiento de la mitocondria.