



Universidad del Sureste

Campus Tuxtla Gutiérrez

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

Biología Molecular

Dr. Jose Miguel Culebro Ricaldi

Br. Viridiana Merida Ortiz

Estudiante de Medicina

4to Semestre

23 de mayo de 2021, Tuxtla Gutiérrez Chiapas

## **INTRODUCCIÓN**

Se designa con el nombre de enfermedades mitocondriales a un grupo de trastornos cuya característica común es la deficiencia en la síntesis de ATP.

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. Muchas de estas mutaciones se transmiten por línea materna, lo que hace que el diagnóstico en un individuo pueda tener implicaciones en muchas generaciones de una familia.

### **ENFERMEDADES POR DAÑO DURANTE EL PROCESO DE LA REPLICACIÓN DEL DNA**

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, principalmente en edad pediátrica.

Entre las manifestaciones clínicas: desórdenes motores, accidentes cerebrovasculares, convulsiones, demencia, intolerancia al ejercicio, ptosis, oftalmoplejia, retinopatía pigmentaria, atrofia óptica, ceguera, sordera, cardiomiopatía, disfunciones hepáticas y pancreáticas, diabetes.

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.

Las enfermedades del mtDNA se pueden dividir en tres grandes grupos según estén asociadas a mutaciones puntuales, a reorganizaciones o a disminución de número de copias del mtDNA. En la severidad de la manifestación de la enfermedad

intervienen varios factores: la naturaleza de la mutación, el grado de heteroplasmia, los requerimientos energéticos del tejido y la capacidad del tejido para compensar el daño celular.

### **Enfermedades asociadas con mutaciones puntuales:**

Las patológicas se pueden encontrar tanto en los genes de tARN, como en los codificantes de proteínas, y responden siempre a un tipo de herencia materna, 29 entre estas se encuentran:

- Síndrome MERRF: Epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas.
- Síndrome MELAS: Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios parecidos a un accidente vascular encefálico.
- Síndrome NARP: Se presenta con neuropatía, ataxia y retinosis pigmentaria.
- Neuropatía óptica hereditaria de Leber.

### **Enfermedades atribuibles a reorganizaciones del ADNmt por inserciones o deleciones:**

Este tipo de mutaciones suelen ser espontáneas, probablemente causadas por daños en genes nucleares que controlan la replicación del ADNmt, aunque han sido notificados casos de herencia materna. Los 3 síndromes más comunes en los que se presentan deleciones son: el de Pearson, la oftalmoplejía progresiva externa crónica y el de Kearns-Sayre, los cuales se caracterizan por una deleción larga o, más raramente, por una duplicación de 1,3 a 7,6 kb.

### **Enfermedades asociadas a depleciones de ADN mitocondrial:**

El tercer tipo de daños en el genoma mitocondrial que puede causar enfermedades no se debe a mutaciones propiamente dichas, sino a una disminución de los niveles del ADNmt. La depleción puede estar producida por mutaciones en genes nucleares que controlan el número de copias del ADNmt. En la clasificación de las enfermedades mitocondriales desde el punto de vista genético deben tenerse en cuenta las alteraciones del ADN nuclear:

- Alteraciones de los genes que codifican proteínas mitocondriales: Mutaciones en genes para subunidades de la cadena respiratoria mitocondrial (complejos I y II) y mutaciones en proteínas ancilares (complejos III, IV y V).
- Alteraciones en la importación de proteínas mitocondriales.
- Alteraciones en la comunicación intergenómica: Deleciones múltiples del ADNmt, depleción de este y defectos en su traducción.
- Alteraciones en el medio lipídico: Síndrome de Barth.
- Alteraciones en la motilidad/fusión/fisión mitocondrial: Atrofia óptica y paraplejía espástica familiar.

## **CONCLUSIÓN**

Las mitocondrias no solo intervienen en la producción de energía metabólicamente utilizable por la célula, ellas van más allá. El hecho de que posean su propio ADN hace, que al producirse un daño de este, se originen afecciones causadas por defectos en el sistema de fosforilación oxidativa, las enfermedades mitocondriales.

Debido al doble origen genético nuclear y mitocondrial del sistema Oxphos las enfermedades genéticas mitocondriales pueden estar originadas, además de por mutaciones en genes del mtDNA con herencia materna, por mutaciones en genes nucleares que codifican proteínas mitocondriales, por mutaciones que afecten al procesamiento postraducciona, al importe de proteínas por la mitocondria y al ensamblaje de los complejos, y por mutaciones que afecten al control nuclear del genoma mitocondrial, todas ellas con un tipo de herencia mendeliana.

La mayor parte de los genes que componen el sistema Oxphos es de origen nuclear y cabe esperar que la mayoría de las enfermedades causadas por la deficiencia de este sistema sean debidas a mutaciones en el DNA nuclear.

## **BIBLIOGRAFÍA**

Arredondo, A., Venet, G., Román, O., & Ramírez, E. (2012). Bases moleculares de las enfermedades mitocondriales . Scielo: MEDISAN, Vol.16, pp. 1-11.