

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



Enfermedades mitocondriales

Julio Montoya

Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón.

Biografía

Julio Montoya Villarroya, licenciado y doctor en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid, es Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Zaragoza, miembro del CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER) y del Instituto de Investigaciones Sanitarias de Aragón.

Su labor investigadora ha girado siempre alrededor del Sistema Genético Mitocondrial. Trabajó durante 5 años en el California Institute of Technology donde participó en el Proyecto Genoma Mitocondrial Humano, destinado a la secuenciación completa del genoma, al estudio del transcriptoma y a la identificación de los péptidos codificados en el DNA mitocondrial (mtDNA). Desde 1991 se dedica al estudio de enfermedades genéticas mitocondriales habiendo analizado más de 3000 muestras de pacientes procedentes de distintos hospitales de España y del extranjero, se han descubierto mutaciones nuevas causantes de enfermedad mitocondrial y asociado variantes genéticas del mtDNA con enfermedad.

En el año 2004 le fue concedido el Premio Aragón Investiga a la mejor carrera investigadora.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

Las enfermedades mitocondriales son un grupo de trastornos que tienen en común el estar producidos por una deficiencia en la biosíntesis de ATP, como consecuencia de defectos en el funcionamiento del sistema de fosforilación oxidativa. Se caracterizan por presentar un amplio espectro de manifestaciones clínicas producidas por mutaciones en esta ruta metabólica que conduce a la biosíntesis del ATP.

Summary

Mitochondrial diseases consist of a group of disorders, caused by an alteration of the oxidative phosphorylation system, that lead to a deficient synthesis of ATP. This diseases are, in general, multisystemic and present a broad spectrum of phenotypes.

Las mitocondrias son orgánulos intracelulares derivados de la endosimbiosis de una α -proteobacteria en una célula eucariota ancestral que contenía un núcleo. A lo largo de la evolución, la mayor parte de los genes de la protomitocondria original se transfirieron al núcleo y los únicos genes que han permanecido en la mitocondria están implicados en la síntesis de energía, en forma de ATP, a través del sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS). Por ello, muy frecuentemente, se describen a las mitocondrias como "las centrales energéticas de la célula". La interrupción de esta fuente de energía puede tener efectos devastadores para la célula, órgano y persona.

Las mitocondrias poseen un sistema genético propio con toda la maquinaria

necesaria para su expresión. Sin embargo, estos orgánulos no son del todo autónomos ya que dependen del sistema genético nuclear. La mayoría de las proteínas componentes de la mitocondria, incluidas aquellas necesarias para la expresión de su genoma, están codificadas en el DNA nuclear (nDNA), se sintetizan en el citoplasma, y finalmente se importan y procesan en el interior del orgánulo. El genoma mitocondrial codifica solamente un pequeño número de polipéptidos componentes del sistema OXPHOS y los RNAs necesarios para la síntesis de los mismos. La biogénesis de las mitocondrias y en concreto del sistema OXPHOS, representa un caso muy particular en la célula ya que su formación depende de la contribución de los sistemas genéticos nuclear y mitocondrial.

Los caracteres moleculares básicos del sistema genético mitocondrial humano se describieron con gran detalle al inicio de los años 80 del siglo pasado. El DNA mitocondrial (mtDNA) humano es una molécula circular de 16.569 pares de bases que contiene información para solamente 37 genes: dos RNA ribosómicos componentes de los ribosomas mitocondriales, 22 RNA de transferencia empleados en la traducción de los RNA mensajeros y para 13 proteínas integrantes de cuatro de los cinco complejos del sistema OXPHOS.

La localización del sistema genético mitocondrial en un orgánulo citoplasmático le otorgan unas características genéticas propias que las diferencian de las del DNA nuclear. Así: *Herencia materna*: El mtDNA se hereda exclusivamente por vía materna. La madre transmite el genoma mitocondrial a todos sus hijos pero solo las mujeres lo pasan a la siguiente generación. *Poliplasmia*: El número de moléculas de mtDNA varía entre unas pocas en las plaquetas a unas 100.000 en el oocito,

pero la mayor parte de los tejidos contienen entre 1.000 y 10.000 copias por célula. Hablamos de homoplasmia cuando todas las moléculas son iguales y de heteroplasmia cuando coexisten dos poblaciones de mtDNA, una normal y otra mutada. **Segregación mitótica:** Cuando existe una heteroplasmia, las moléculas de mtDNA segregan al azar entre las células hijas, pudiendo dar lugar a tres posibles genotipos: homoplásmicos normal y mutante, y heteroplásmico con porcentajes variables de mtDNA mutado. Por tanto, el fenotipo de una célula con heteroplasmia dependerá del porcentaje de mtDNA mutado. Como los diferentes tejidos y órganos se forman a partir de un grupo de estas células, una de las características de las enfermedades mitocondriales es que suelen ser multisistémicas. **Expresión umbral:** Cuando los niveles de ATP están por debajo de un nivel determinado diferente para cada tejido aparecen manifestaciones de la enfermedad. Los tejidos que se ven más afectados son el sistema nervioso y el muscular, aunque realmente, cualquier órgano o tejido puede verse implicado.

El término "enfermedad mitocondrial" se aplica a un grupo de trastornos que tienen en común el estar producidos por una deficiencia en la biosíntesis de ATP. La enfermedad puede presentar síntomas muy diferentes, suelen ser multisistémicas, presentan una morbilidad y mortalidad muy significativas y, la relación genotipo del mtDNA con el fenotipo no es nada clara. Al depender la biosíntesis del sistema OXPHOS de los dos sistemas genéticos de la célula, estas enfermedades pueden estar causadas por mutaciones en ambos DNAs, mostrando patrones de herencia materna o mendeliana (autosómica recesiva, autosómica dominante, ligada a cromosoma X), lo que complica su diagnóstico.

En las últimas dos décadas, se han identificado numerosas mutaciones tanto en el mtDNA como en el nDNA, como causantes de un número importante de los síndromes clínicos mitocondriales. Síntomas y signos clínicos idénticos pueden ser causados por mutaciones diferentes en los genes mitocondriales o nucleares y la misma mutación puede producir fenotipos completamente diferentes. Entre estos nos encontramos con enfermedades multisistémicas encuadradas en síndromes claramente definidos (síndromes de Leigh, NARP, MELAS, MERRF, Kearns-Sayre, Pearson, oftalmoplejia crónica progresiva

externa, depleción), con afectación de un solo órgano (neuropatía óptica hereditaria de Leber, sordera), o con enfermedades que se nombran por los órganos afectados. Se han llevado a cabo análisis epidemiológicos para evaluar la prevalencia de la enfermedad mitocondrial y, aunque se trata de enfermedades raras, tienen un impacto importante en la comunidad y en las familias. El diagnóstico temprano de estas enfermedades es un desafío muy importante. Por otra parte, desde finales de los años 90, se ha observado que la variación genética del mtDNA es un factor relevante en el desarrollo de las enfermedades multifactoriales asociadas a la edad y en la longevidad y se están acumulando evidencias acerca del papel de las mutaciones en el mtDNA y el desarrollo del cáncer.

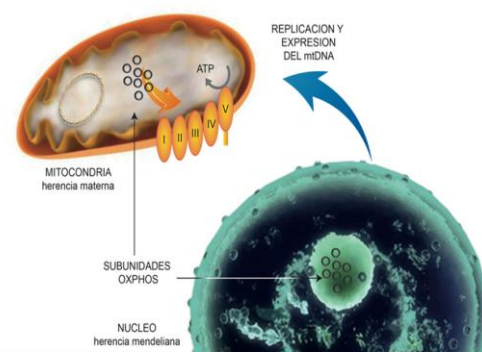
Es muy difícil resumir el reto que supone el tratamiento terapéutico de las enfermedades mitocondriales puesto que están compuestas por un grupo heterogéneo de fenotipos que abarcan todos los tipos de especialidades médicas. Por ello, las estrategias terapéuticas son diversas y específicas, siendo inconcebible un "tratamiento mágico" para tratar todas las enfermedades. La mayoría de los tratamientos disponibles son sintomáticos y de apoyo. Los tratamientos sintomáticos se basan fundamentalmente en fármacos, transfusiones de sangre, cirugía, medidas dietéticas y fisioterapia. El tratamiento farmacológico puede ser específico (por ejemplo en el tratamiento de la epilepsia), no específico (antioxidantes, aceptores y donadores de electrones, cofactores, etc), o restringido (evitar fármacos de conocida toxicidad para la mitocondria). A pesar de las posibilidades tan limitadas, se deben de ofrecer tratamientos sintomáticos pues pueden tener un impacto sobre el curso y resultado de la enfermedad.

Recientemente, se ha dado a conocer una técnica para evitar la transmisión de mitocondrias de una madre con mtDNA defectuoso a sus hijos. Esta técnica, coloquialmente llamada de "los tres padres", y que ha sido desarrollada en el Reino Unido, consiste en la inserción del núcleo sano del óvulo de una madre portadora de una mutación en el mtDNA, en un óvulo de una mujer sana donante, previa eliminación de su núcleo. Este óvulo, que contendría las mitocondrias sanas de la donante, sería fecundado por el esperma del hombre. El embrión resultante se coloca en el útero de la madre y el bebé resultante tendría las

características físicas de los padres, al no influir las proteínas que codifica el mtDNA en las mismas. Esta tecnología ha sido aprobada el pasado mes de febrero por la Cámara de los Comunes británica.

Referencias

1. http://en.wikipedia.org/wiki/Mitochondrial_disease
2. http://www.umdf.org/site/c.8qKOJ0MvF7LU G/b.7934627/k.3711/What_is_Mitochondrial_Disease.htm
3. Montoya, J. (2010). "Del genoma mitocondrial a la enfermedad". Prensas Universitarias de Zaragoza. Zaragoza. ISBN: 978-84-92774-85-2
4. Montoya, J., López-Gallardo, E., Díez-Sánchez, C., López-Pérez, M. J. Ruiz-Pesini, E. (2009). "20 years of human mtDNA pathologic point mutations: Carefully reading the pathogenicity criteria" *Biochim Biophys Acta - Bioenergetics*. 1787, 476-483.
5. Dimauro S, Schon EA (2008) *Mitochondrial Disorders in the Nervous System. Annu Rev Neurosci* 31, 91-123.



Interrelación núcleo-mitocondria