

BIOGÉNESIS Y PATOLOGÍA MITOCONDRIAL

Julio Montoya

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Zaragoza.

CIBER de Enfermedades Raras. Miguel Servet 177. 50013 Zaragoza

Teléfono: 34-976761640. Fax: 34- 976761612.

e-mail: jmontoya@unizar.es

Todas las células eucariotas contienen, además del DNA nuclear (nDNA), un segundo genoma localizado en las mitocondrias, DNA mitocondrial(mtDNA). Los dos genomas codifican polipéptidos que forman parte del sistema de fosforilación oxidativa (sistema OXPHOS), la ruta final del metabolismo energético mitocondrial que conduce a la síntesis de ATP.

El sistema genético mitocondrial, de 16.569 pares de bases, codifica 13 péptidos, que forman parte exclusivamente de los complejos multienzimáticos del sistema OXPHOS (7 subunidades de la NADH deshidrogenasa (complejo I), el apocitocromo b (complejo III), tres subunidades de la citocromo c oxidasa (complejo IV) y dos subunidades de la ATPasa (complejo V)), y los 2 rRNAs y 22 tRNAs componentes de la maquinaria de traducción de estos péptidos. Por ello, los daños que se produzcan en cualquiera de los genes de este DNA afectarán directamente a la producción de ATP. Actualmente, se conoce el mecanismo de replicación y transcripción y se están llevando a cabo estudios sobre la regulación de la expresión de este genoma.

El sistema genético mitocondrial presenta unos caracteres genéticos que lo diferencia de los del DNA nuclear:

- 1.- **Herencia.** El mtDNA se hereda exclusivamente por vía materna.
- 2.- **Poliplasmia.**-El número de moléculas de mtDNA varía entre unas 1.000 y 10.000 copias por célula, con 2 a 10 moléculas de DNA por mitocondria, con los límites de unos setecientos en los espermatozoides a unas 100.000 copias en el oocito.
- 3.- **Segregación mitótica.** Todas las células de un individuo normal son iguales (homoplasmia), si aparece una mutación pueden coexistir dos poblaciones de mtDNA, normal y mutada (heteroplasmia), que segregarán al azar entre las células hijas durante la división celular originando tres posibles genotipos: homoplásmicos normal y mutante y heteroplásmico. El fenotipo de una célula con heteroplasmia dependerá del porcentaje y naturaleza del DNA mutado que contenga.
- 4.- **Efecto Umbral.** Si el número de copias de DNA mutado sobrepasa un porcentaje determinado, la producción de ATP estará por debajo de los mínimos necesarios para el funcionamiento de los tejidos y se desarrollará la enfermedad. Las diferentes necesidades energéticas de los tejidos hace que este nivel pueda ser diferente en cada uno de ellos.

Con el nombre de enfermedades mitocondriales se conoce a un grupo de trastornos que tienen la característica común de estar causados por un defecto en la producción de la energía celular en forma de ATP. Éste se forma mediante el sistema de fosforilación oxidativa (sistema OXPHOS) cuyas proteínas componentes están

codificadas en los dos sistemas genéticos de la célula, el nuclear y el mitocondrial. La biogénesis de la mitocondria depende, por tanto, de la expresión coordinada de los dos sistemas genéticos y las enfermedades originadas por fallos del sistema OXPHOS pueden deberse a mutaciones localizadas en ambos DNAs.

La primera enfermedad debida a mutaciones en el mtDNA se descubrió en 1988 y desde entonces se han identificado mas de 150 mutaciones y deleciones asociadas a enfermedades humanas. Una de las características fundamentales de las enfermedades mitocondriales es que son multisistémicas afectando a órganos y tejidos que pueden no estar relacionados entre si. 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 solo la presencia de anormalidades neurológicas, a veces acompañada 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. Las enfermedades mitocondriales incluyen entre otras la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), los síndromes de MELAS, MERRF, NARP, Kearns-Sayre, Leigh, Pearson, oftalmoplegia externa progresiva, diabetes con sordera, etc.

Cuando por las manifestaciones clínicas que presenta un paciente se piensa que se está ante una enfermedad mitocondrial es muy importante la realización de un estudio morfológico, histoquímico y bioquímico para asegurar la naturaleza de estas enfermedades. Así, con mucha frecuencia se encuentran: fibras rojo-rasgadas 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 y/o una aminoaciduria generalizada. Sin embargo, la ausencia de algunos de estos caracteres no deben de descartar la posibilidad de enfermedad mitocondrial, especialmente en pacientes en edad pediátrica. Son también muy importantes los estudios familiares que pueden ser decisivos si se comprueba la existencia de herencia materna de la enfermedad. La heterogeneidad de estas manifestaciones hace imprescindible un estudio genético para determinar la mutación que las causa y poder clasificarlas mejor. Las enfermedades del mtDNA pueden estar originadas por mutaciones puntuales en cualquiera de los genes, por deleciones o por una disminución de número de copias de mtDNA.

En un estudio realizado en la Universidad de Newcastle se ha visto que la prevalencia de las enfermedades debidas a daños en el mtDNA, consideradas en su conjunto, es de 1 de cada 6.000. Estos números, junto al hecho de que no exista una terapia eficaz, ilustran la importancia que tienen estas enfermedades en relación con la salud pública particularmente en cuanto a su atención y consejo genético.

El mtDNA muta con mucha facilidad y esto hace que sea posible encontrar un gran número de mutaciones puntuales. La mayoría son mutaciones silenciosas que no causan ningún tipo de defecto. Existen una serie de criterios para poder considerar a

una mutación como patogénica. Sin embargo, no siempre cumplen todos los criterios y puede tratarse de mutaciones patológicas.

El hecho de que el mtDNA se encuentre localizado próximo a la membrana interna mitocondrial, donde se originan las especies reactivas de oxígeno, hace que la tasa de mutación del este DNA sea mucho más alta que la del nDNA. Las nuevas mutaciones originan genotipos o haplotipos ligeramente diferente del original, creando una nueva línea mitocondrial. El conjunto de haplotipos mitocondriales muy relacionados se conoce con el nombre de haplogrupo. Las variantes genéticas originadas afectan a todos los tipos de genes y pueden ser factores de susceptibilidad para el desarrollo de determinados fenotipos. Es decir, que los haplogrupos pueden no ser neutros del todo y estar implicados no solo en enfermedades mitocondriales, sino en otras muchas, sobre todo en aquellas relacionadas con la edad y el cáncer.

El diagnóstico prenatal de enfermedades del mtDNA de herencia materna, es muy complicado por la poca información que se puede sacar del mismo. Si la madre presenta una heteroplasmia del mtDNA, es imposible predecir el porcentaje de moléculas mutantes heredarán sus hijos y en qué porcentaje estará presente en cada uno de los tejidos, puesto que la mutación segrega al azar a lo largo de la línea germinal materna. Por ello, aunque se transmita la mutación a los hijos no se puede predecir si padecerán un fenotipo patológico. La presencia o ausencia de una mutación en vellosidades coriónicas y/o amniocitos, utilizadas para el diagnóstico prenatal, no permite deducir el porcentaje de la mutación en otros tejidos del feto, por lo que es imposible predecir el padecimiento de la enfermedad. Todo esto hace del campo del consejo genético y diagnóstico prenatal un área muy complicada y desaconsejable de realizar con el estado actual de conocimiento que se tiene. Lógicamente, si la enfermedad está producida por mutaciones en genes nucleares, se puede realizar como en cualquier otro tipo de enfermedad.