

Glosario de Patología molecular

A. Panizo

Departamento de Anatomía Patológica, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, España.

Código genético mitocondrial

Para traducir sus genes presenta algunas diferencias muy significativas en la lectura de codones con respecto al código universal. Así, el codón UGA codifica triptófano en lugar de ser uno de los codones de terminación. Asimismo, además de AUG, la mitocondria utiliza AUA y AUU como codones de iniciación, mientras que AGA y AGG, codones de arginina en el código universal, son señales de terminación.

Comunicación intergenómica

El genoma mitocondrial depende en gran medida del genoma nuclear, que codifica varios factores implicados en la replicación, la transcripción y la traducción del DNAm_t. Se han descrito varias enfermedades en que hay alteraciones en la comunicación entre los dos genomas, que se transmiten por herencia mendeliana, ya que el error genético primario se halla localizado en el DNA nuclear.

Delección del DNAm_t

Las delecciones o pérdidas de fragmentos del DNA mitocondrial, en su mayor parte, se localizan en la región comprendida entre los dos orígenes de replicación. Alrededor del 30% a 40% de los pacientes presentan una idéntica delección de 4977 pares de bases, que se denomina delección común. Entre las

enfermedades mitocondriales causadas por delecciones del DNAm_t se encuentra el síndrome de Kearns-Sayre, la oftalmoplejía externa progresiva esporádica y el síndrome de Pearson.

DNA mitocondrial

El DNAm_t humano es una molécula helicoidal doble circular cerrada que consta de 16.569 pares de bases, cuya secuencia se conoce en su totalidad y que presenta una organización genética extremadamente compacta ya que se encuentra prácticamente saturada por genes. Este DNA codifica 37 genes que corresponden a dos RNA ribosómicos componentes de los ribosomas mitocondriales (RNAr 12S y 16S), 22 RNA de transferencia y 13 polipéptidos componentes de los complejos respiratorios de la membrana interna mitocondrial (sistema OXPHOS). De estos polipéptidos, siete forman parte del complejo I (subunidades ND1, ND2, ND3, ND4, ND4L, ND5 y ND6); uno corresponde al citocromo b del complejo III; tres subunidades (COI, COII y COIII) al complejo IV, y dos son las subunidades 6 y 8 de la ATPasa (complejo V).

Duplicación del DNAm_t

Es la inserción de un segmento de DNAm_t en el genoma mitocondrial, idéntica en todos los tejidos, aunque la proporción de genomas mutados en cada tejido puede variar (heteroplasmia). De forma ge-

neral, las deleciones no se segregan a tejidos de alto índice de recambio celular, mientras que las duplicaciones sí, lo que permite un diagnóstico molecular menos invasor.

Efecto umbral

La expresión fenotípica de una mutación patogénica del DNAm_t no sigue las reglas de la herencia mendeliana, y depende en gran medida de las proporciones de DNAm_t normal y mutado que existen en un tejido en particular. El efecto umbral representa la proporción mínima de DNAm_t mutado necesaria para alterar el metabolismo oxidativo suficientemente como para que produzca la disfunción de un determinado órgano o tejido. El efecto umbral representa un concepto relativo ya que el número de genomas mitocondriales necesarios para producir una disfunción celular varía de tejido a tejido, en función de su dependencia del metabolismo oxidativo.

Herencia mitocondrial

El DNAm_t se hereda con un patrón vertical no mendeliano, exclusivamente por vía materna. La madre transmite el genoma mitocondrial a todos sus hijos, solamente las hijas lo transmitirán a todos los miembros de la siguiente generación, y así sucesivamente. Esto es consecuencia del alto número de mitocondrias con sus moléculas de DNAm_t que existen en los óvulos, mientras que el espermatozoide apenas contiene mitocondrias.

Heteroplasmia

En la célula pueden aparecer DNAm_t mutados que pueden afectar a todas las moléculas de DNAm_t o que pueden coexistir con el DNAm_t normal (heteroplasmia). Con la división celular el fenotipo de una línea celular determinada puede variar, dando lugar a tres posibles genotipos diferentes: homoplásmico para el DNAm_t normal, heteroplásmico y homoplásmico para el DNAm_t mutado. El fenotipo de una célula con heteroplasmia depende del por-

centaje de DNAm_t mutado que exista en cada célula, es decir, del grado de heteroplasmia. Normalmente, todos los polimorfismos neutros del DNAm_t son homoplásmicos, mientras que la mayor parte de las mutaciones patogénicas (aunque no todas) son heteroplásmicas.

Homoplasmia

En tejidos normales, todas las moléculas de DNAm_t son idénticas, esto es, su DNAm_t es homoplásmico. Sin embargo, en la célula pueden aparecer moléculas de DNAm_t mutado que pueden afectar a todas las moléculas de DNAm_t (homoplasmia para la mutación).

Mutación del DNAm_t

Una de las características particulares de la genética mitocondrial es que tiene una gran tendencia a mutar, siendo la tasa de sustitución de nucleótidos unas diez veces superior a la del DNA nuclear. Una posible explicación para este hecho es la ausencia de histonas que protejan al DNAm_t, así como una ausencia de un sistema eficaz de reparación del DNAm_t lesionado, y a que el DNAm_t está constantemente expuesto a radicales libres oxidantes derivados del oxígeno y originados en la fosforilación oxidativa.

Mutación puntual del DNAm_t

Hasta la fecha se han identificado con criterios de patogenicidad más de 50 mutaciones puntuales del DNAm_t. Cuatro de ellas son con mucho las más frecuentes: la A3243G MELAS, la G8344A MERRF, la T8993G NARP y la A11778G LHON. Otras mutaciones puntuales del DNAm_t son mucho menos prevalentes, e incluso algunas se han descrito únicamente en un solo individuo o familia.

Segregación mitótica mitocondrial

El DNA mitocondrial es poliploide y durante la división celular las mitocondrias se distribuyen al azar

entre las células hija. La división de las mitocondrias y la replicación del DNAm^t son procesos aleatorizados independientes del ciclo celular.

Teoría mitocondrial del envejecimiento

Propone que los radicales libres derivados del oxígeno, generados en la fosforilación oxidativa, reac-

cionan con el DNAm^t lesionándolo y dando lugar a deleciones y mutaciones, las cuales van a deteriorar la función de la cadena respiratoria. La disminución en la generación de ATP origina una reducción en el potencial transmembrana de la mitocondria, y puede activar la apoptosis mediante la liberación de citocromo c al citoplasma y la activación de la caspasa 3 y 9.

