

Una aproximación a la patología mitocondrial

J. Sillero F. de Cañete
Consejero-Director del I.E.G.

Un neuropediatra amigo, consciente del carácter novedoso y del progreso en el campo de la patología mitocondrial, me propuso que redactara un editorial sobre este tópico. Es obvio que acepté complacido su sugerencia.

Las mitocondrias son organelas citoplásmicas que figuran en las células eucarióticas abundantemente, por centenares. Probablemente, en la evolución filogenética se introdujeron desde organismos independientes en fases precoces del desarrollo de la vida; cuando los procariotes anaeróbicos las recibieron como incorporación endosimbiótica, promovieron en ellos un metabolismo celular aerobio muy activo (1).

Estructuralmente, cada mitocondria está dotada de una doble membrana que alberga un contenido de ADN propio, ahora bien reconocido: fue identificado como tal en los años 60 (NASS et al. (2); SHATZ et al. (3)) y secuenciado en 1981 (ANDERSON et al. (4)). En el hombre, consta de 6.569 pares de bases, formando parte de la doble hélice nucleotídica dispuesta en forma circular. En este genoma se codifican 13 polipeptídicos I a V), 2 de ARN ribosómico y otros 22 de ARN de transferencia (5).

Es clásico el concepto de que la mitocondria está fundamentalmente comprometida con la fosforilación oxidativa, que conduce a la producción de fosfatos de alta energía, esencialmente ATP. La fosforilación oxidativa implica un transporte de electrones acoplados al oxígeno que conducen a la formación del adenosín-trifosfato. El carácter específico de ADNmt, plenamente reconocido, ha resultado muy útil por ejemplo para la identificación de restos humanos en medicina forense; tal fue el caso del zar de todas las Rusias Nicolás I (IVANOV et al. (6)).

La genética mitocondrial posee una serie de rasgos únicos que conviene resaltar. Su origen es exclusivamente materno, y en lugar de dos copias o aleos en cada gen como es el caso del ADN nuclear, como quiera que las mitocondrias se cuentan por centenares hay también centenares de copias de ADNmt correspondientes a cada gen.

Así, es fácil que coincidan en una misma célula ADNmt normal y mutado: este hecho se conoce como «heteroplasmia»; cuando por contra todas las copias de ADNmt de un determinado locus son idénticas, se habla de «homoplasmia». La repercusión clínica de las mutaciones del ADNmt es varia-

EDITORIAL

ble: para que una mutación errónea poco influyente o tolerable sea sintomática, tiene que presentar carácter homoplásmico, es decir, hacerse presente en todas las mitocondrias de la célula. Al contrario, las mutaciones graves o muy influyentes (porque perturban sensiblemente la fosforilación oxidativa) pueden ser simplemente heteroplásmicas (5).

El concepto de heteroplasma conduce a otro intermedio, el de «carga mutacional», que es el porcentaje de ADNmt mutado que existe en cada célula o tejido. La carga mutacional depende al menos de dos factores: distribución diferencial de las mitocondrias durante las primeras divisiones del oocito fertilizado, lo que se conoce como «segregación mitótica». Según el reparto aparentemente aleatorio, la carga mutacional puede variar de un tejido a otro dentro de un mismo individuo. También se modifica la carga con las subsiguientes divisiones en los tejidos ya diferenciados, de manera que cuanto más mitosis se producen en sus células (caso de los elementos formes de la sangre, por ejemplo) tanto menor es dicha carga, mientras que se conserva bastante en los tejidos con pocas o ninguna mitosis (sistema nervioso). Eso es así porque existe un «proceso de selección» a la contra o desfavorable para con el ADNmt mutado (5).

La heteroplasma, carga mutacional y selección nos explican la variabilidad en la expresión clínica de las anomalías mitocondriales. Hay además otro factor a considerar, el «umbral de expresión», que significa la cuantía de carga mutacional necesaria para que se produzca enfermedad sintomática. El umbral de expresión no es uniforme para todos los tejidos: aquéllos que tienen un mayor consumo e energía por unidad de peso (por gramo) son los que muestran un umbral más bajo, tienen mayor tendencia a expresar síntomas clínicos.

Como quiera que la fosforilación oxidativa también requiere el concurso de proteínas codificadas en el ADN nuclear, las disfunciones mitocondriales no solamente dependen de los cambios intrínsecos en su genoma, sino también de los generados en el ADN del núcleo celular.

Desde 1988 —es decir, bastante recientemente— se ha iniciado la tipificación de mutaciones de carácter patógeno en el ADNmt. Históricamente, la primera conocida fue la que atañe a la posición nucleotídica (pn) 11.778, responsable de casos de neuropatía óptica hereditaria de Leber (7). Poco después, se observaron delecciones del ADNmt en miopatías mitocondriales y en el síndrome de Kearns-Sayre (8), y luego duplicaciones en relación también con afecciones musculares (9). Desde estas fechas, el progreso en el reconocimiento

de los cambios mutacionales patógenos del ADNmt ha sido extremadamente rápido.

Si ha quedado demostrado que la patología mitocondrial puede resultar muy variada en razón a su carácter ubicu-
tario, debemos ahora señalar los síntomas y síndromes más frecuentes (10):

- manifestaciones neurológicas: ictus (juveniles), convulsiones, demencia, ataxia, neuropatía óptica, sordera sensorineural, neuropatía periférica;
- miopatías y cardiomiopatías;
- anomalías endocrinas (diabetes);
- manifestaciones gastrointestinales: pseudo-obstrucción colónica, hepatopatía;
- procesos renales: tubulopatía tipo Fanconi;
- hemopatías: anemia sideroblástica.

En todo caso, hay que subrayar el fenómeno de «heterogeneidad clínica» según el cual una mutación determinada puede asociarse con cambios fenotípicos distintos, y una «heterogeneidad» genética, en virtud de la que una clínica o fenotipo concreto puede obedecer a diversas mutaciones.

Algunas entidades nosológicas producidas por mitocondriopatías congénitas son bien conocidas, aunque de escasa frecuencia. Tal es el caso de la ya mentada neuropatía óptica hereditaria de Leber, con su cortejo de pérdida visual subaguda y bilateral en forma de escotoma central, anormal visión de colores y atrofia óptica; más frecuente en varones que en mujeres y facilitada por el consumo asiduo de tabaco y alcohol. En ella se han encontrado tres mutaciones de carácter patogénico en las pn 3.460, 11.778 y 14.484, aunque no son ciertamente las únicas (11).

El cuadro conocido por las siglas MELAS incluye encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios ictus-like; ha evidenciado una mutación en el gen de tRNA-Leu (12).

La epilepsia mioclónica con fibras musculares rasgadas («myoclonic epilepsy with ragged-red fibers»: MERRF) ofrece una mutación mitocondrial en el nucleótido 8.344, correspondiente a un gen que codifica lisina en el ARN de transferencia (tARN^{Lis}) (13).

Hay otros varios procesos congénitos bien reconocidos, como la oftalmoplejía externa progresiva, sordera sensorineural, síndrome de Parson con anemia sideroblástica y disfunción pancreática exocrina, síndrome de neuropatía-ataxia-retinitis pigmentosa, diabetes heredada de la madre y cardiomiopatía de la misma procedencia, etc.

Dada la escasa incidencia de estas mitocondriopatías congénitas, tiene para nosotros más interés el reconocimiento de



defectos en el ADNmt en enfermedades neurodegenerativas adquiridas tipo Parkinson, Alzheimer o Huntington. Está demostrado que en la enfermedad de Parkinson existe una deficiencia del metabolismo energético (síntesis de ATP en la mitocondria) revelado por la mengua del consumo de glucosa tanto cortical como subcortical (14), con exceso de lactato, y demostrable por espectroscopia de resonancia magnética. Ese metabolismo energético menguado parece relacionarse a una menor actividad de uno de los complejos proteicos de la mitocondria (complejo I), y su consecuencia ineludible es una generación excesiva de radicales libres de oxígeno altamente reactivos, con notable capacidad lesiva sobre proteínas, lípidos y el propio ADN mitocondrial y nuclear (15). La toxina mitocondrial MPTP (metil-fenil-tetrahidro-piridina), que reproduce los cambios clínicos y patológicos parkinsonianos, tiene por diana el complejo I citado (16). Que hay anomalías del ADNmt responsables, lo demuestra la experiencia de transferencia de este ADN procedente de parkinsonianos o plaquetas previamente depleccionadas de su propio ADNmt, que ocasiona inactividad del complejo polipeptídico I (17).

El exceso de moléculas de oxígeno reactivo también es característico de la enfermedad de Alzheimer, aunque en este caso el complejo proteico interesado es el IV (18). Ignoramos aún en una y otra enfermedad cuál sea el nucleótido o nucleótidos del ADNmt implicados y por tanto responsables últimos del proceso.

Aun más: en la vejez, el daño oxidativo ha sido reconocido factor lesivo a nivel tisular y celular (19). La mitocondria está profundamente comprometida, habiéndose detectado consistentemente una delección de un par de bases en la pn 4.977 del ADNmt, delección tanto más abundante cuanto mayor es la edad del sujeto (20).

Los recursos terapéuticos frente a las mitocondrias son en general limitados. En teoría, caben al menos tres líneas de actuación:

- Uso de agentes que intensifican la actividad mitocondrial de fosforilación oxidativa. Se incluyen en este concepto la ubiquinona (21) (coenzima Q10, que facilita el transporte de electrones desde los complejos polipeptídicos I y II hacia el complejo III) y la idebenona (22) (con mayor penetrancia en el SNC, lo que se ha aprovechado en el tratamiento del Alzheimer); el dicloroacetato (23) (intensificador directo de la fosforilación oxidativa), y la misma creatina (24) (como sustrato de la CK para la síntesis de ATP).

• *Bloqueo o barrido de los radicales libres de oxígeno, que se generan en abundancia cuando la fosforilación oxidativa está impedida o pervertida: tocoferol, superóxido-dismutasas... (25).*

• *Y terapia génica tendente a reequilibrar el ADNmt mutado con nucleótidos normales (26). En teoría, este proceder es susceptible de corregir mitocondriopatías heteroplásmicas.*

Es obvio que sólo en los últimos años hemos empezado a conocer la patología molecular mitocondrial. Se han comenzado a desvelar primero enfermedades congénitas un tanto exóticas, pero los progresos más recientes nos permiten ya presumir un papel preponderante en afecciones degenerativas más habituales, con la consiguiente repercusión en nuestros posibles enfoques terapéuticos. ◀

Referencias bibliográficas

1. MARGULIS, L.: *Origin of Eukariotic Cells*. Yale University Press. New Haven, 1970.
2. NASS, S.; NASS, M.M.K.: «Intramitochondrial fibers with RNA characteristics», *J. Cell Biol.*, 1963. 19:613-619.
3. SHATZ, G.; HOLSBRUNNER, E.; TUPPY, H. «Deoxyribonucleic acid associated with yeast mitochondria», *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1964. 15:127-132.
4. ANDERSON, S.; BANKIER, AT; BARRELL, BG., et al.: «Sequence and organization of the human mitochondrial genome», *Nature*, 1981. 290: 451-465.
5. SIMON, D.K.; JOHNS, D.R.: «Mitochondrial disorders: Clinical and genetic features», *Annu. Rev. Med.*, 1999. 50:111-127.
6. IVANON, PL.; WADHAMS, M.J.; ROBY, R.K., et al.: «Mitochondrial DNA sequence heteroplasmy in the Grande Duke of Russia Georgij Romanov establishes the authenticity of remains of Tsar Nichollas II», *Nat. Genet.*, 1996. 12: 417-420.
7. WALLACE, C.D.; SINGH, G.; LOTT, M.T., et al.: «Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy», *Science*, 1988. 242:1.427-1.430.
8. LESTIENNE, P.; PONSOT, C.: «Kearns-Sayre syndrome with muscle mitochondrial DNA deletion», *Lancet*, 1988. 1:885.
9. POULTON, J.; DEADMAN, M.E.; GARDINER, R.M.: «Duplications of mitochondrial DNA in mitochondrial myopathy», *Lancet*, 1989. 1:235-240.
10. LUFT, R.: «The development of mitochondrial medicine», *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994. 91:8.731-8.738.
11. SAVANTOUS, M.L.: «MtDNA mutations in Leber's hereditary optic neuropathic», *Biochim Biophys. Acta.*, 1995. 1.271:261-263.
12. PAVLAKIS, S.G.; PHILLIPS, P.C.; DIMAURO, S., et al.: «Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome», *Ann. Neurol.*, 1984. 16:481-488.
13. SILVESTRI, G.; MORAES, C.T.; SHANSKE, S., et al.: «A new mtDNA mutation in the rRNA(Lys) gene associated with myoclonic epilepsy and ragged-red fibers (MERRF)», *Am. J. Hum. Genet.*, 1992. 51:1.213-1.217.
14. BEAL, M.F.: «Aging, energy and oxidative stress in neurodegenerative diseases», *Ann. Neurol.*, 1995. 38:357-366.
15. CORTOPASSI, G.; WANG, E.: «Modelling the effects of age-related mitochondrial DNA mutation accumulation: Complex I deficiency, superoxide and cell death», *Biochim. Biophys. Acta.*, 1995. 1.271:171-176.
16. LANGSTON, J.W.: «The etiology of Parkinson disease with emphasis on the MPTP story», *Neurology*, 1996. 47:5.153-5.160.

17. SWERDOW, R.H.; PARKS, J.K.; MILLER, S.W., et al.: «Origin and functional consequences of the complex I defect in Parkinson's disease», *Ann. Neurol.*, 1996. 40:663-671.
18. DAVIS, R.E.; MILLER, S.; HERRNSTADT, G., et al.: «Mutations in mitochondrial cytochrome c oxidase genes segregate with late-onset Alzheimer disease», *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1997. 94:4.526-4.531.
19. SILLERO, J.M.: «Reflexiones sobre el envejecimiento y la vejez», *Sem. Méd.*, 2000 (en prensa).
20. SIAMONETTA, S.; CHEN, X.; DIMAURO, S., et al.: «Accumulation of deletions in human mitochondrial DNA during normal aging: analysis by quantitative PCR», *Biochim. Biophys. Acta.*, 1992. 1.180:113-122.
21. CRANE, E.L.; NAVAS, P.: «The diversity of coenzyme Q function», *Mol. Aspect. Med.*, 1997. 18:51 (Suppl.)
22. MIYAMOTO, M.; COYLE, J.T.: «Idabenone attenuates neuronal degeneration induced by intrastriatal injection of excitotoxins», *Exp. Neurol.*, 1990. 108:38-45.
23. WHITTHOUSE, S.; COOPER, R.H.; RANDLE, P.J.: «Mechanism of activation of pyruvate dehydrogenase by dichloroacetate and other halogenated carboxylic acids», *Biochem. J.*, 1974. 141:761.764.
24. HACENFEELDT, L.; VAN DOEBELN, V.; SOLDERS, G., et al.: «Creatin treatment in MELAS», *Muscle Nerve*, 1994. 17:1.236-1.237.
25. PARKINSON STUDY GROUP: «Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease», *N. Engl. J. Med.*, 1993. 328:176-183.
26. TAYLOR, R.W.; CHINNERY, P.E.; TURNBULL, D.M., et al.: «Selective inhibition of mutant mitochondrial DNA replication in vitro by peptide nucleic acids», *Nat. Genet.*, 1997. 15:212-215.