

DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL: CAUSAS Y CONSECUENCIAS

AUTOR: Mathias Sonnenstuhl Salas^{1*}***Autor de correspondencia:** Mathias Sonnenstuhl Salas**Correo:** msonnenstuhl@anahuac.mx**¹ Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Querétaro****INTRODUCCIÓN**

La mitocondria es un orgánulo celular muy especial. Además de ser muy dinámica, tiene su propia membrana, material genético y permite a las células del cuerpo realizar respiración aeróbica para producir ATP e impulsar el metabolismo celular. Asimismo, la mitocondria es sede de diferentes procesos metabólicos, como el ciclo del ácido tricarboxílico, la oxidación de lípidos y síntesis de grupos de hemo. Adicionalmente, el citocromo C, procedente de la mitocondria, inicia la vía de señalización intrínseca para la apoptosis¹. No es de extrañarse que diversos defectos mitocondriales conduzcan a enfermedades metabólicas, cardiovasculares, musculares, neurodegenerativas, cáncer, entre otras.

El ADN mitocondrial (mtDNA), así como el ADN del núcleo, es susceptible al daño, incluso puede considerarse más frágil puesto que no se encuentra compactado en histonas. El daño por estrés oxidativo es especialmente peligroso para la mitocondria, ya que los complejos de la cadena de fosforilación oxidativa producen especies reactivas de oxígeno². Además de mutaciones existen otras condiciones que interfieren con el buen funcionamiento de la mitocondria. Las proteínas sirtuina son las principales enzimas deacetilasas en la mitocondria. Las proteínas involucradas en el metabolismo son reguladas mediante procesos de acetilación y deacetilación, por lo que la concentración de proteínas sirtuina, en especial SIRT3, en la mitocondria es esencial para mantener el perfil metabólico adecuado de cada célula. Otras proteínas, como las AAA (ATPases Associated with diverse cellular Activities) proteasas, se encargan de degradar proteínas dañadas o mal plegadas². Estas proteínas son muy variadas y están involucradas en las diferentes funciones mitocondriales, los complejos de la cadena de fosforilación oxidativa, el transportador de calcio mitocondrial, y el complejo MICOS. La deficiencia de estas proteasas puede llevar a defectos mitocondriales y la muerte celular a largo plazo².

Por otro lado, se ha relacionado la disfunción de la dinámica mitocondrial con el desarrollo de enfermedades. La dinámica mitocondrial comprende la fusión, fisión y degeneración selectiva de las mitocondrias. El principal

propósito es modificar la forma y el tamaño de las mitocondrias. El tamaño es importante, por ejemplo, para transportarse por los axones de las neuronas. Otro propósito es la fusión mitocondrial, que permite la mezcla y homogeneización de su contenido proteico y material genético; proceso de gran relevancia dado que el mtDNA codifica únicamente para 13 polipéptidos y el resto son importados del citoplasma³. La fisión tiene principalmente dos finalidades: la distribución de las mitocondrias durante la mitosis y la segregación de mitocondrias disfuncionales para su degradación por mitofagia.

Las neuronas y miocitos, tanto del músculo esquelético como del cardíaco, son las primeras células en ser afectadas por disfunción mitocondrial debido a su gran demanda energética⁴. Las principales manifestaciones incluyen cardiomiopatías, neuropatías periféricas con deficiencias motoras en los miembros distales y atrofas ópticas³. Un mal funcionamiento en el metabolismo de NAD⁺ y la acumulación de mitocondrias disfuncionales se ha relacionado con la enfermedad de Parkinson, la distrofia muscular de Duchenne y miositis por cuerpos de inclusión. En el caso de la enfermedad de Alzheimer, se han detectado defectos mitocondriales, sin embargo, no es claro si es una causa o una consecuencia⁴. Además, la disfunción mitocondrial perturba sus funciones metabólicas con la posibilidad de resultar en dislipidemia, hipertensión e hiperglucemia y sus correspondientes consecuencias como la diabetes mellitus tipo 2³.

Para tratar la disfunción mitocondrial existen tres enfoques. Puede ser dirigido a reguladores energéticos río arriba, efectores río abajo o a interferir con el desacoplamiento mitocondrial. Los reguladores comprenden polifenoles, los cuales activan las sirtuinas, NAD⁺ o sus precursores, necesarios para la actividad de las sirtuinas. Incluso, se puede administrar rapamicina, un inhibidor de las quinasas mTOR, las cuales regulan la autofagia de mitocondrias⁴. La regulación de efectores río abajo se centra en el uso de coactivadores y correpresores, los cuales se unen a receptores nucleares para comunicar los factores de transcripción con la maquinaria de transcripción y afinar la expresión de genes específicos en el mtDNA. Finalmente, el uso de agentes desacoplantes

mitocondriales desvincula la cadena de transporte de electrones de la síntesis de ATP, permitiendo el regreso de los protones a la matriz mitocondrial. Esto es útil cuando se desea disminuir la eficacia de la mitocondria. Además, al desacoplar la cadena de fosforilación oxidativa de la síntesis de ATP se reduce la cantidad de especies reactivas de oxígeno generadas⁴. De hecho, existe un cuarto enfoque, el cual, en primer lugar, busca evitar la disfunción mitocondrial. Para lograrlo, se emplean antioxidantes y están bajo investigación compuestos para regular el ciclo de fisión - fusión mitocondrial.

CONCLUSIÓN

En conclusión, la mitocondria es un orgánulo esencial para el funcionamiento y metabolismo energético de la célula. Es por esa razón que la disfunción mitocondrial, ya sea causada por daño al mtDNA, mutaciones o una dinámica desequilibrada puede conducir al desarrollo de diferentes enfermedades. Las principales afecciones se manifiestan con daño a las neuronas, miocitos y el metabolismo. La solución óptima consta en evitar la desregulación y daño mitocondrial. No obstante, una vez presente, la reparación de la disfunción mitocondrial se puede abordar por diferentes enfoques, todos con el propósito de recuperar la homeostasis mitocondrial.

REFERENCIAS

- 1 Respiración aeróbica y la mitocondria. Iwasa J, y Marshall W(Eds.), (2020). Biología Celular y Molecular. Conceptos y experimentos, 8e. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2817§ionid=239338474>
- 2 Annesley, S. J., y Fisher, P. R. (2019). Mitochondria in Health and Disease. Cells, 8(7), 680. <https://doi.org/10.3390/cells8070680>
- 3 Chan, D. C. (2020). Mitochondrial Dynamics and Its Involvement in Disease. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 15(1), 235-259. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032711>
- 4 Sorrentino, V., Menzies, K. J. y Auwerx, J. (2018). Repairing Mitochondrial Dysfunction in Disease. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 8(1), 353-389. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010716-104908>