

Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión

Facultad De Medicina Humana

Escuela Profesional De Medicina Humana



Tema de Investigación:

“Herencia Mitocondrial”

Presentado por:

Jean Pierre Mitsuo Degollar Marin

Asignatura:

Genética y Embriología

Docente:

Dr. Darío Estanislao Vásquez Estela

Huacho – Perú

2025

TÍTULO
HERENCIA MITOCONDRIAL



ÍNDICE GENERAL

TÍTULO	i
ÍNDICE GENERAL	ii
INTRODUCCIÓN	iv

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

1.1. Fundamentos de la Herencia Mitocondrial.....	1
1.2. Diferencias Entre Herencia Mitocondrial y Nuclear	1
1.3. Enfermedades Asociadas A Mutaciones Mitocondriales	2
1.3.1. Síndrome de Leigh	2
1.3.2. MELAS (Encefalomiopatía Mitocondrial con Acidosis Láctica y Episodios Similares a Accidentes Cerebrovasculares).....	2
1.3.3. LHON (Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber).....	2
1.3.4. MERRF (Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas).....	3
1.4. Papel de la Fructosamina 3 Cinasa (FN3K) en la Síntesis de Proteínas Mitocondriales	4
1.5. Redox Y Cáncer: La Vía FN3K–Nrf2	6
1.6. Activación de UPRmt Como Estrategia Terapéutica	7
1.7. Implicaciones Clínicas: Heteroplasmia Y Expresión Variable	9
1.8. Dinámica Mitocondrial Y Enfermedades Neurodegenerativas	9
1.9. Perspectivas terapéuticas futuras	10
1.9.1. Modulación de FN3K	10
1.9.2. Inducción de UPRmt	10
1.9.3. Terapias combinadas	10

CAPÍTULO II: CONCLUSIONES

2.1. Resumen de los Puntos Principales	11
2.2. Reflexión Sobre la Importancia del Tema en la Práctica Médica	11
2.3. Futuras Líneas de Investigación o Avances Esperados	12

CAPÍTULO III: BIBLIOGRAFÍA

3.1. Referencias Utilizadas	13
-----------------------------------	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Manifestaciones Multisistémicas de los Trastornos Mitocondriales.....	3
Figura 2 Estudio de la Expresión de FN3K en Tejidos y Células Cancerosas.....	5
Figura 3 Modelo de Regulación y Funciones Celulares de HsFN3K.....	6
Figura 4 Respuestas Celulares al Estrés Mitocondrial.....	7
Figura 5 Ejes de la Respuesta de Proteínas Desplegadas en Mitocondrias (UPRmt).....	8



INTRODUCCIÓN

La herencia mitocondrial representa un capítulo singular en la genética médica, donde un genoma pequeño pero vital —el ADN mitocondrial (ADNmt)— sigue reglas de transmisión que desafían los principios mendelianos clásicos. A diferencia del ADN nuclear, este material genético se hereda exclusivamente por vía materna y su disfunción genera un espectro de enfermedades multisistémicas, cuya complejidad diagnóstica y terapéutica las convierte en un desafío constante para la medicina moderna. Desde síndromes neurológicos progresivos hasta fallos orgánicos severos, estas patologías destacan por su heterogeneidad clínica y su impacto en la calidad de vida de los pacientes.

La relevancia de este tema radica en su triple dimensión: científica, clínica y social.

Epidemiológicamente, las enfermedades mitocondriales afectan a 1 de cada 5,000 recién nacidos, siendo las alteraciones neurometabólicas más frecuentes en la infancia (Haas et al., 2007). Su diagnóstico requiere integrar hallazgos clínicos, estudios bioquímicos y herramientas genómicas avanzadas, un proceso que muchas veces se ve obstaculizado por la variabilidad sintomática y la falta de biomarcadores específicos. Además, el carácter progresivo de estas condiciones impone una carga significativa a los sistemas de salud y a las familias afectadas.

Esta monografía busca analizar los fundamentos biológicos de la herencia mitocondrial y sus implicaciones prácticas, con énfasis en los avances diagnósticos y terapéuticos recientes. A través de una revisión crítica de la literatura científica, se explorarán los mecanismos moleculares que gobiernan este tipo de herencia, las manifestaciones clínicas más relevantes y las estrategias emergentes para su manejo. El objetivo final es ofrecer



una visión actualizada que bridge la brecha entre la investigación básica y la aplicación clínica, en un campo donde cada descubrimiento acerca nuevas esperanzas para los pacientes.

Justificación

El estudio de la herencia mitocondrial es crucial en medicina por varias razones:

- 1. Prevalencia y complejidad:** Las enfermedades mitocondriales son las enfermedades neurometabólicas más frecuentes en la infancia, con una incidencia estimada de 1 por cada 5,000 nacidos vivos. Su presentación multisistémica y su heterogeneidad genética las convierten en un desafío diagnóstico.
- 2. Impacto clínico:** Estas enfermedades son progresivas y pueden afectar múltiples órganos, lo que genera discapacidad severa y reduce la calidad de vida de los pacientes.
- 3. Avances en diagnóstico y tratamiento:** El desarrollo de técnicas genómicas y la comprensión de la dinámica mitocondrial han revolucionado el abordaje de estas patologías, permitiendo diagnósticos más precisos y enfoques terapéuticos innovadores.
- 4. Implicaciones en salud pública:** El reconocimiento temprano por parte de los médicos de atención primaria es fundamental para derivar a especialistas y mejorar el pronóstico de los pacientes.

Objetivos

Objetivo General

Analizar las características de la herencia mitocondrial, su base genética y su impacto en las enfermedades mitocondriales, con el fin de comprender su relevancia en la práctica médica.

Objetivos Específicos



1. Describir los mecanismos de herencia mitocondrial y su diferencia con la herencia nuclear.
2. Identificar las principales enfermedades asociadas a mutaciones en el ADNmt y su manifestación clínica.
3. Examinar los métodos diagnósticos actuales, incluyendo estudios bioquímicos, histopatológicos y genéticos.
4. Explorar las implicaciones de la dinámica mitocondrial en enfermedades neurodegenerativas y otros trastornos.

Metodología

La información para esta monografía se recopiló a partir de fuentes científicas confiables, incluyendo artículos de investigación publicados en revistas indexadas como Pediatrics, Clinical and Investigative Gynecology and Obstetrics, y Gaceta Médica de México, así como revisiones sistemáticas y estudios epidemiológicos. Se utilizaron bases de datos como Elsevier, SciELO y Wiley Online Library para acceder a literatura actualizada sobre el tema. Además, se incluyeron perspectivas multidisciplinarias que abarcan desde la genética molecular hasta la práctica clínica en atención primaria y especializada.

Esta introducción sienta las bases para un análisis profundo de la herencia mitocondrial, destacando su importancia en la medicina moderna y su impacto en la salud humana.



CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1.1. Fundamentos de la Herencia Mitocondrial

La herencia mitocondrial se distingue por su patrón exclusivamente materno, ya que el ADN mitocondrial (ADNmt) se transmite a través del óvulo, sin contribución del espermatozoide. Cada célula contiene múltiples mitocondrias y, por tanto, múltiples copias de ADNmt, lo que genera un fenómeno llamado heteroplasmia, en el cual coexisten mitocondrias normales y mutadas. Este fenómeno es clave para comprender la variabilidad clínica y la severidad de las enfermedades mitocondriales.

A diferencia del ADN nuclear, el ADNmt es circular, carece de histonas y tiene una alta tasa de mutación debido a su proximidad con la cadena de transporte de electrones y la escasa capacidad de reparación del daño. Este ADN codifica para 13 proteínas esenciales del sistema respiratorio mitocondrial, 22 ARN de transferencia y 2 ARN ribosomales, siendo indispensable para la producción de energía celular mediante fosforilación oxidativa. Estas características hacen que las mutaciones en el ADNmt tengan consecuencias graves, especialmente en órganos con alta demanda energética como el cerebro, el corazón y el músculo esquelético.

1.2. Diferencias Entre Herencia Mitocondrial y Nuclear

Mientras que la herencia nuclear sigue las leyes mendelianas (autosómica dominante, recesiva, o ligada al X/Y), la herencia mitocondrial se caracteriza por ser exclusivamente materna, lo que significa que todos los hijos de una madre afectada pueden heredar la mutación, pero solo las hijas la transmitirán a la siguiente generación. (Haas, et al., 2007)



Esta transmisión uniparental se debe a que el citoplasma del cigoto, que contiene las mitocondrias, proviene en su totalidad del óvulo materno. Los espermatozoides, aunque contienen mitocondrias, estas se destruyen tras la fecundación.

Otra diferencia fundamental radica en la forma de segregación: el ADN nuclear se distribuye equitativamente durante la meiosis, mientras que la distribución del ADNmt es aleatoria, fenómeno denominado “cuello de botella mitocondrial”, el cual puede causar que algunos descendientes tengan más proporción de mitocondrias mutadas que otros, incluso dentro de una misma familia. Este mecanismo explica la variabilidad fenotípica en las enfermedades mitocondriales y complica su pronóstico genético.

1.3. Enfermedades Asociadas A Mutaciones Mitocondriales

Las enfermedades mitocondriales comprenden un amplio espectro clínico, que varía desde formas leves hasta cuadros multisistémicos severos. Algunas de las más reconocidas incluyen:

1.3.1. Síndrome de Leigh

Encefalopatía neurodegenerativa infantil caracterizada por regresión psicomotora, ataxia, alteraciones respiratorias y lesiones necrosantes en los ganglios basales y el tallo cerebral.

1.3.2. MELAS (Encefalomiopatía Mitocondrial con Acidosis Láctica y Episodios Similares a Accidentes Cerebrovasculares)

Cursa con convulsiones, vómitos, debilidad muscular, pérdida auditiva y deterioro cognitivo progresivo.

1.3.3. LHON (Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber)

Pérdida súbita e indolora de la visión central, común en varones jóvenes, asociada con mutaciones puntuales en genes del complejo I.

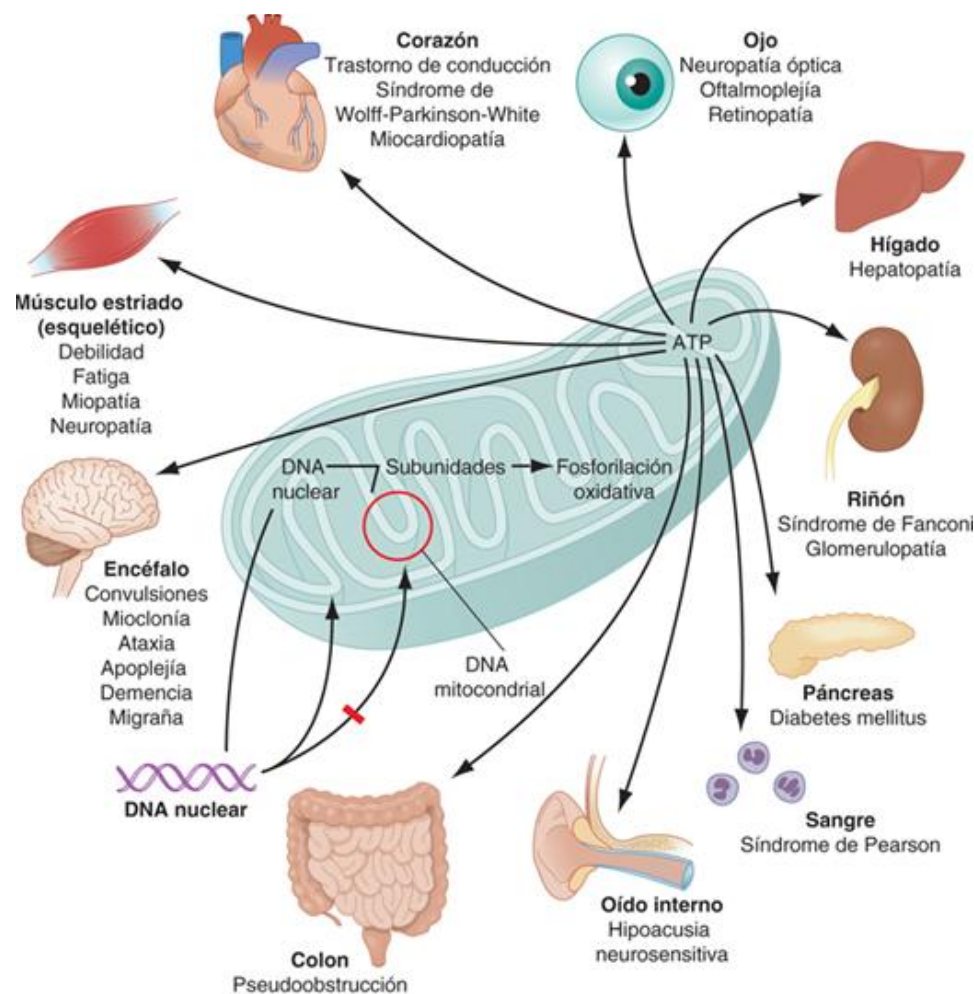


1.3.4. *MERRF (Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas)*

Caracterizada por mioclonías, ataxia, convulsiones y la presencia de fibras musculares anormales con acumulación mitocondrial (Haas, et al., 2007).

Figura 1

Manifestaciones Multisistémicas de los Trastornos Mitocondriales



Fuente: Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

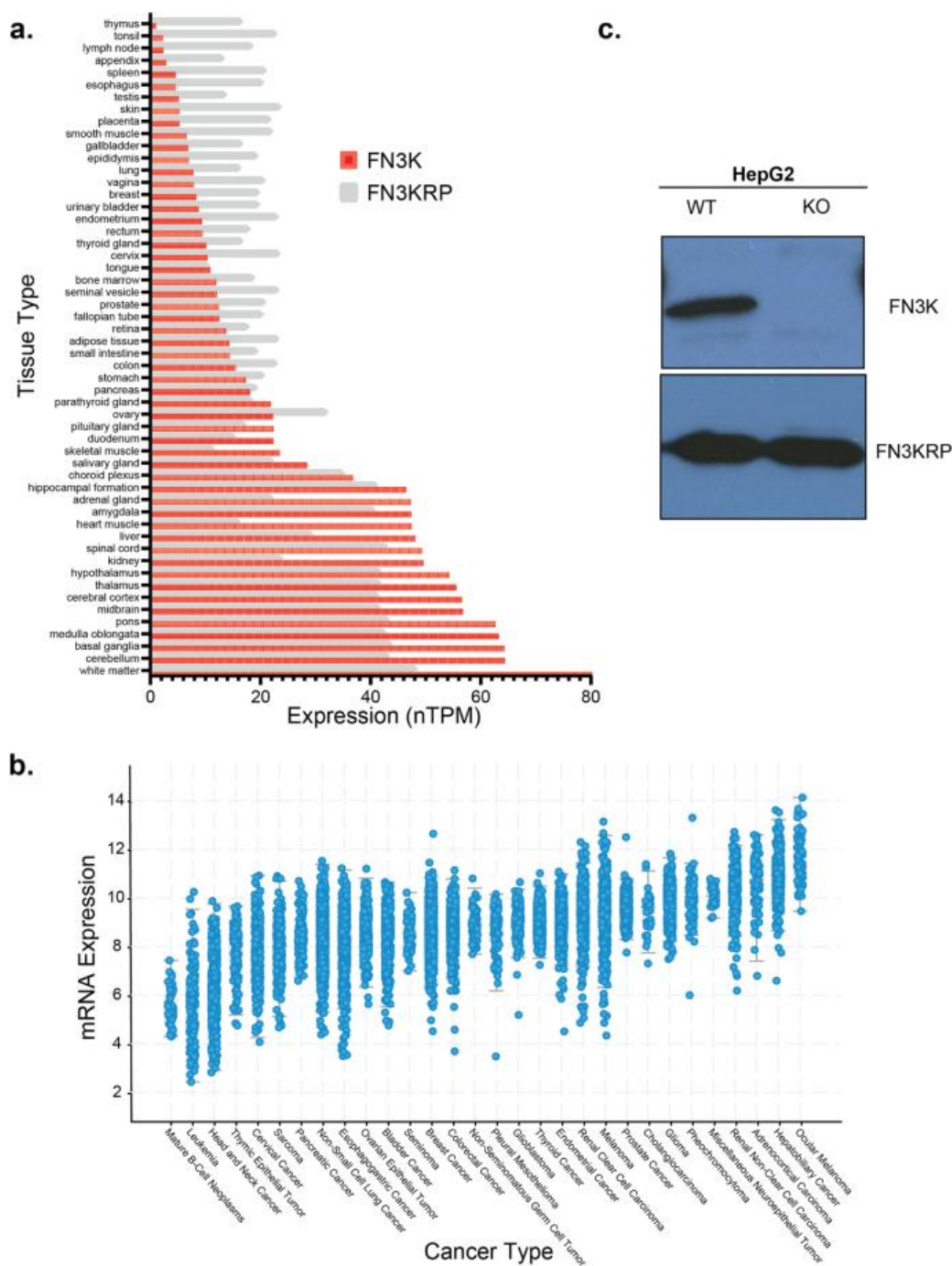
Nota. Estas enfermedades pueden tener herencia mitocondrial directa o, en algunos casos, ser causadas por mutaciones en genes nucleares que codifican para proteínas mitocondriales. El diagnóstico y manejo de estas patologías exige una alta sospecha clínica y un abordaje interdisciplinario.

1.4. Papel de la Fructosamina 3 Cinasa (FN3K) en la Síntesis de Proteínas Mitocondriales

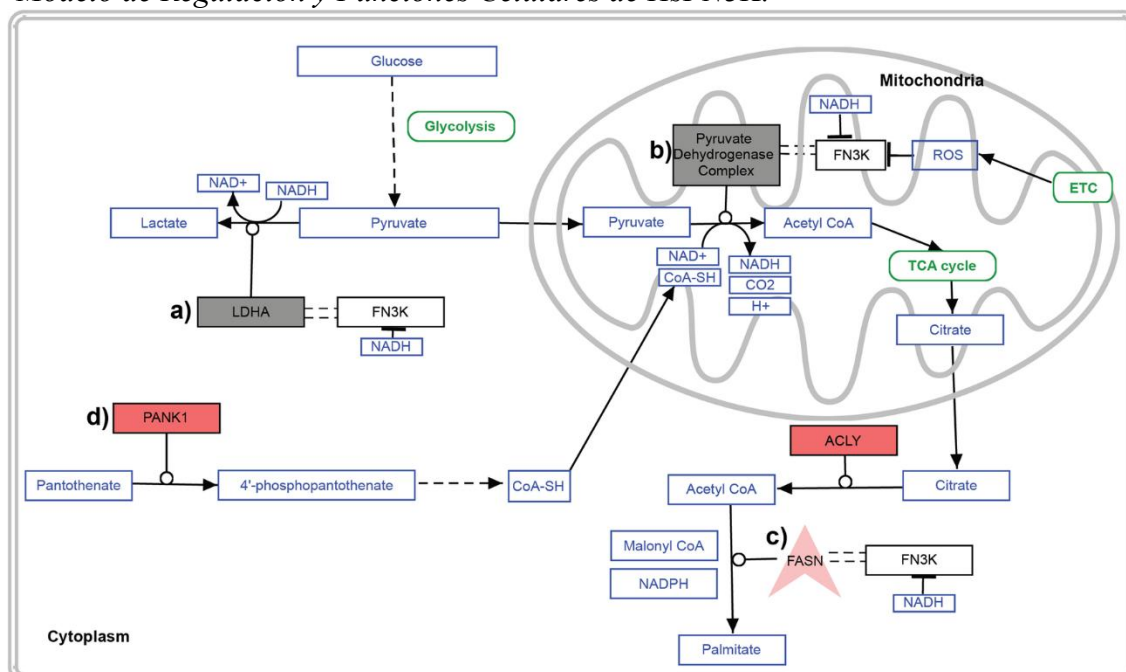
Un estudio publicado en *Cell Reports* reveló una función inesperada de la enzima fructosamina 3 cinasa (FN3K) en la regulación de la síntesis proteica mitocondrial. Previamente conocida por eliminar residuos de azúcar en proteínas glicadas en el citoplasma, ahora se ha demostrado que FN3K se localiza parcialmente en la mitocondria y actúa sobre componentes del ribosoma mitocondrial, afectando la eficiencia de la traducción proteica mitocondrial. (Huesca, 2025)

Esta investigación, liderada por David Pacheu y colaboradores en la Universidad Médica de Göttingen, analizó más de 700 quinasas para identificar funciones no descritas. El descubrimiento de FN3K como modulador mitocondrial abre nuevas perspectivas para comprender cómo las modificaciones postraduccionales afectan el metabolismo energético.

Un análisis multi-ómico en células hepáticas HepG2 con eliminación genética de FN3K (modelo knockout) reveló un aumento en la síntesis de lípidos, disrupción del balance redox y alteración en las rutas del NAD/NADH. Estos hallazgos sugieren que FN3K desempeña un papel esencial en el mantenimiento del metabolismo mitocondrial y en la protección contra el estrés oxidativo. (Shrestha, Taujale, Katiyar, & Kannan, 2024)

Figura 2*Estudio de la Expresión de FN3K en Tejidos y Células Cancerosas.*

Nota. a. Niveles de expresión específicos de tejido de FN3K humana (HsFN3K) y FN3KRP humana (HsFN3KRP), según datos de la base de datos Protein Atlas. b Niveles de expresión de ARN de HsFN3K en varios tipos de cáncer, ordenados por valores de expresión medios. La figura se elaboró utilizando cBioPortal⁵⁷. Unidad para los niveles



Nota. Resumen de las vías enriquecidas a partir de estudios ómicos integrativo. Rectángulo rojo: Genes con expresión diferencial aumentada; Rectángulo gris: FN3K Interacting Partner, y forma de V roja: FN3K socio y upregulated genes expresados diferencialmente. Se utilizó PathVisio358 para generar la figura.

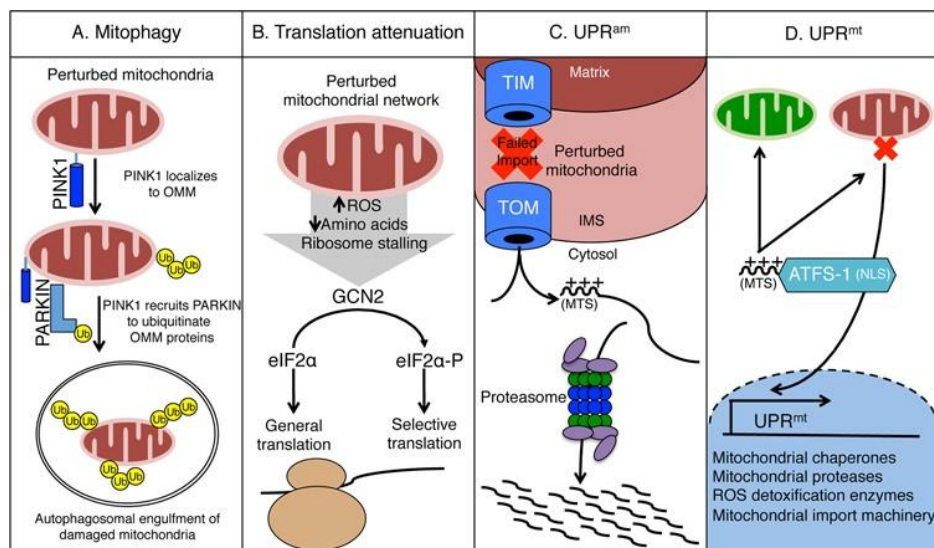
1.6. Activación de UPR_{mt} Como Estrategia Terapéutica

La respuesta a proteínas mal plegadas mitocondrial (UPR_{mt}) es un mecanismo celular que responde al estrés mitocondrial regulando la expresión de chaperonas, proteasas y enzimas antioxidantes. Un estudio en fibroblastos humanos con mutación en el gen GFM1, esencial para la síntesis proteica mitocondrial, demostró que la exposición a tetraciclina activa la UPR_{mt} y restaura parcialmente la bioenergética celular (PubMed, 2022).

Este enfoque representa una vía terapéutica innovadora: en lugar de corregir directamente la mutación genética, se estimulan mecanismos endógenos de compensación y reparación. En modelos celulares, también se han probado combinaciones como polidatina y nicotinamida, con efectos positivos en la función mitocondrial.

Figura 4

Respuestas Celulares al Estrés Mitocondrial

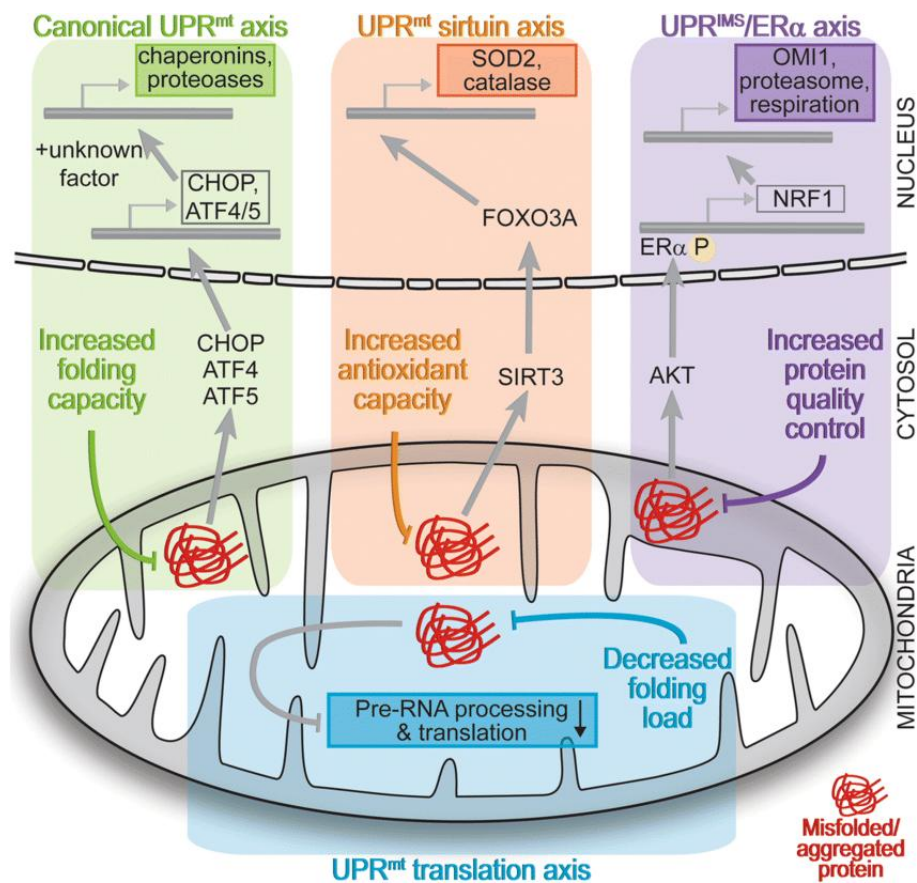


Nota. Vías de respuesta al estrés mitocondrial:

- (A) La mitofagia **elimina mitocondrias dañadas** vía PINK1 y Parkin.
- (B) GCN2 **atenúa la traducción** al fosforilar eIF2 α , reduciendo la carga proteica.
- (C) La UPRam **activa la proteasoma** ante proteínas mitocondriales mal localizadas en el citosol.
- (D) En **disfunción mitocondrial**, ATFS-1 **no entra a la mitocondria** y se dirige al núcleo para activar genes protectores.

Figura 5

Ejes de la Respuesta de Proteínas Desplegadas en Mitocondrias (UPR^{mt})



Nota. Distintos ejes responden al mal plegamiento proteico mitocondrial: (1) El eje canónico activa CHOP, ATF4/5 y promueve chaperonas y proteasas; (2) SIRT3 desacetila FOXO3A y activa genes antioxidantes; (3) El eje UPR^{IMS}-ER α induce NRF1

y mejora la calidad proteica; (4) El eje de traducción mitocondrial reduce la síntesis proteica para aliviar la carga de plegamiento.

1.7. Implicaciones Clínicas: Heteroplasmia Y Expresión Variable

La heteroplasmia —presencia simultánea de mitocondrias normales y mutadas— es el principal determinante de la expresión clínica en enfermedades mitocondriales. Cuando la proporción de ADNmt mutado supera un umbral crítico (que varía según el tejido), se produce disfunción celular. Esta variabilidad explica por qué miembros de una misma familia pueden tener síntomas diferentes o incluso estar asintomáticos.

A ello se suma la influencia de factores como el estrés oxidativo, el estado redox (NAD/NADH), y las rutas de defensa antioxidante moduladas por FN3K y Nrf2 (Nature, 2024; EJMO, 2024). Estos elementos impactan directamente en órganos de alta demanda energética y agravan el curso clínico, lo que exige un abordaje individualizado y el desarrollo de biomarcadores diagnósticos precisos.

1.8. Dinámica Mitocondrial Y Enfermedades Neurodegenerativas

La dinámica mitocondrial —fusión, fisión, mitofagia y biogénesis— regula la calidad, distribución y renovación mitocondrial. Alteraciones en estos procesos están implicadas en la fisiopatología de enfermedades neurodegenerativas:

- a. En la **enfermedad de Parkinson**, mutaciones en los genes PINK1 y Parkin alteran la eliminación de mitocondrias dañadas.
- b. En el **Alzheimer**, se observa fragmentación mitocondrial, aumento del estrés oxidativo y disfunción del transporte axonal.
- c. En la **ELA**, se ha descrito pérdida de función mitocondrial en neuronas motoras, contribuyendo a la degeneración progresiva.

Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que la mitocondria es un nodo central en la homeostasis neuronal y un blanco terapéutico prometedor (Knowt.io, 2024).

1.9. Perspectivas terapéuticas futuras

1.9.1. *Modulación de FN3K*

La activación selectiva de FN3K podría restaurar la síntesis proteica mitocondrial en enfermedades degenerativas, mientras que su inhibición podría tener utilidad antitumoral (Cadenaser, 2025; EJMO, 2024).

1.9.2. *Inducción de UPRmt*

El uso de compuestos como tetraciclina, polidatina o nicotinamida representa una estrategia no invasiva para restaurar la función mitocondrial en enfermedades causadas por mutaciones del ADNmt o del ADN nuclear (PubMed, 2022).

1.9.3. *Terapias combinadas*

Se plantea integrar edición génica, estimulación de UPRmt, regulación redox y soporte bioenergético para diseñar tratamientos personalizados. Esto incluye estudiar biomarcadores como NAD/NADH, actividad de FN3K, expresión de chaperonas mitocondriales y niveles de especies reactivas de oxígeno.



CAPÍTULO II

CONCLUSIONES

2.1. Resumen de los Puntos Principales

La herencia mitocondrial constituye una modalidad única de transmisión genética caracterizada por su origen exclusivamente materno y la participación de un genoma mitocondrial independiente. A lo largo de este trabajo se abordaron sus fundamentos biológicos, las diferencias clave con la herencia nuclear y la diversidad clínica que producen sus mutaciones. Se describieron enfermedades como MELAS, MERRF, LHON y el síndrome de Leigh, destacando su asociación con la heteroplasmia y la afectación multisistémica. Además, se analizó el papel emergente de la enzima fructosamina 3 cinasa (FN3K) en la función mitocondrial, su interacción con la vía antioxidante Nrf2 y el potencial terapéutico de la activación de la respuesta a proteínas mal plegadas mitocondrial (UPRmt).

2.2. Reflexión Sobre la Importancia del Tema en la Práctica Médica

El estudio de la herencia mitocondrial tiene una importancia creciente en la medicina clínica y traslacional. Su diagnóstico suele ser complejo debido a la presentación clínica variable y a la necesidad de pruebas moleculares avanzadas, lo que exige una formación sólida del personal médico. La identificación precoz de estas enfermedades puede mejorar significativamente el pronóstico, sobre todo en pediatría y neurología. Además, el entendimiento de los mecanismos mitocondriales permite desarrollar terapias dirigidas, identificar biomarcadores para el seguimiento clínico, y asesorar genéticamente a las familias afectadas. En este contexto, el médico del siglo XXI debe integrar la biología mitocondrial a su práctica clínica, reconociendo su impacto no



solo en enfermedades raras, sino también en patologías comunes como el cáncer, la diabetes y las enfermedades neurodegenerativas.

2.3. Futuras Líneas de Investigación o Avances Esperados

Las investigaciones actuales abren múltiples horizontes terapéuticos y diagnósticos. Entre ellos destacan:

- a) El desarrollo de terapias génicas específicas para el ADN mitocondrial.
- b) La aplicación clínica de moduladores de FN3K como agentes protectores o antitumorales.
- c) La optimización de estrategias para inducir la UPRmt y mejorar la función bioenergética.
- d) La implementación de técnicas de transferencia mitocondrial y edición genética para modificar la proporción de mitocondrias mutadas (heteroplasmia).
- e) La integración de tecnologías ómicas (genómica, proteómica, metabolómica) para personalizar tratamientos y predecir la evolución clínica.

Estos avances podrían transformar el enfoque actual hacia las enfermedades mitocondriales, pasando de un modelo meramente paliativo a uno preventivo y curativo, centrado en la biología molecular y la medicina de precisión.



CAPÍTULO III

BIBLIOGRAFÍA

3.1. Referencias Utilizadas

- Erica Alves, Gurupadayya Bannimath, Prabitha Prabhakaran, Narasimha Murthy Beeraka. The FN3K-Nrf2 Axis: A Novel Therapeutic Target in Cancer Metabolism. *Eurasian Journal of Medicine and Oncology* 2024, 8(4), 338–339. <https://doi.org/10.14744/ejmo.2024.20665>
- Haas, R. H., Parikh, S., Falk, M. J., Saneto, R. P., Wolf, N. I., Darin, N., & Cohen, B. H. (2007, December 01). *Mitochondrial disease: a practical approach for primary care physicians*. Retrieved from American Academy of Pediatrics: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0391>
- Huesca, R. (30 de Enero de 2025). *Las investigaciones del oscense David Pacheu sobre enfermedades mitocondriales consiguen financiación nacional*. Obtenido de Cadena SER: <https://cadenaser.com/aragon/2025/01/30/las-investigaciones-del-oscense-david-pacheu-sobre-enfermedades-mitocondriales-consiguen-financiacion-nacional-radio-huesca/>
- Knowt.io. (2024). Enfermedades neurodegenerativas y disfunción mitocondrial. <https://www.knowt.io>
- PubMed. (2022). Tetracycline-induced UPRmt activation improves mitochondrial function in GFM1-mutant fibroblasts. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35581596/>
- Shrestha, S., Taujale, R., Katiyar, S., & Kannan, N. (2024, June 03). *Multi-omics reveals new links between Fructosamine-3-Kinase (FN3K) and core metabolic pathways*. doi:<https://doi.org/10.1038/s41540-024-00390-0>