

Actualización sobre el tema de enfermedades mitocondriales

Updating on the Topic of Mitochondrial Diseases

María Elena Pérez Hidalgo¹, Aliuska Boue Avila², Adisnubia Boue Avila³, Mario Martínez Cañete⁴, Leonor Cruz Lage⁵

1. Máster en Salud Bucal Comunitaria. Especialista de Primer Grado en Estomatología General Integral. Asistente. Facultad de Estomatología. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.

2. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral. Asistente. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.

3. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral. Profesora Auxiliar. Policlínico Universitario Pedro del Toro Saad. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.

4. Máster en Educación. Licenciado en Biología. Profesor Auxiliar. Facultad de Estomatología. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.

5. Máster en Enfermedades Infecciosas. Licenciada en Biología. Profesora Auxiliar. Facultad de Estomatología. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.

RESUMEN

Las enfermedades mitocondriales son un grupo de patologías multisistémicas heterogéneas en las cuales la presentación clínica; genética, bioquímica, e histopatológica muestran una disfunción mitocondrial. Las alteraciones pueden depender del ADN mitocondrial, de alteraciones del ADN nuclear o de alteraciones en la comunicación de los genomas mitocondriales y nucleares. Su diagnóstico requiere del reconocimiento previo de la presentación clínica y se apoya fundamentalmente en la biopsia de músculo y los estudios moleculares para buscar las mutaciones en el ADN mitocondrial. Las enfermedades mitocondriales constituyen un reto para los

médicos. Las mitocondrias poseen su propio ADN y al producirse un daño de este, se originan las enfermedades mitocondriales, relacionadas con la génesis del Alzheimer, el Parkinson y la diabetes mellitus. Un conocimiento actualizado sobre estas afecciones posibilita un mejor diagnóstico y manejo de estos pacientes, por ello se realizó una revisión del estado actual del tema en la literatura mundial.

Palabras clave: enfermedades mitocondriales, enfermedades neurodegenerativas, ADN mitocondrial.

ABSTRACT

Mitochondrial diseases are a group of heterogeneous multisystem diseases in which the clinical presentation; genetic, biochemical, and histopathological show mitochondrial dysfunction. The disorders may depend on the proper mitochondrial DNA, nuclear DNA disorders or changes in communication mitochondrial and nuclear genomes. Its diagnosis requires the prior recognition of the clinical presentation and relies primarily on muscle biopsy and molecular studies to look for mutations in mitochondrial DNA. Mitochondrial diseases are a challenge for physicians. Mitochondria have their own DNA and damage this occurs, mitochondrial diseases related to the genesis of Alzheimer's, Parkinson's and diabetes mellitus. An updated knowledge of these diseases allows better diagnosis and management of these patients that is why a literature review of the current status of the topic was performed.

Keywords: mitochondrial diseases, neurodegenerative diseases, mitochondrial DNA.

INTRODUCCIÓN

Las mitocondrias desempeñan diferentes funciones, una de las fundamentales es la respiración celular, por medio de ella, la célula obtiene energía metabólicamente. Se conoce una serie de enfermedades metabólicas relacionadas con las enzimas mitocondriales denominadas enfermedades mitocondriales. Los estudios epidemiológicos muestran que estas enfermedades no son infrecuentes y se conoce una prevalencia de 16,3/100 000 en población adulta cuando se estudian pacientes con historia familiar y criterios clínicos bien definidos^{1, 2}.

Las mitocondrias poseen un sistema genético propio, capaz de replicar, transcribir y traducir la información genética que contiene. El ADN mitocondrial (ADNmt) tiene información para 37 genes: 2 ácidos ribonucleicos ribosómicos (ARNr), componentes de los ribosomas específicos mitocondriales, 22 de transferencia (ARNt), que son capaces de leer todo el código genético y 13 polipéptidos que forman parte de 4 de los 5 complejos multienzimáticos de la cadena respiratoria: siete genes del complejo I: MTND1, MTND2, MTND3, MTND4L, MTND4, MTND5, MTND6; un gen del complejo III: MTCYB; tres genes del complejo IV: MTCO1, MTCO2, MTCO3; y dos genes del complejo V: MTATP6, MTATP8).

Estudios bioquímicos de la cadena respiratoria muestran anomalías, sobre todo en los complejos I y en ocasiones en el complejo IV de la cadena respiratoria. El resto de los polipéptidos componentes de estos complejos, así como el complejo II completo, están codificados en el ADN nuclear²⁻⁵.

La tasa de mutaciones en el ADNmt es de 5 a 10 veces mayor que en el ADN nuclear debido a la generación de radicales de oxígeno por la cadena respiratoria, a que no posee histonas que lo protejan y a que presenta muy pocos sistemas de reparación⁵.

Las enfermedades mitocondriales representan un reto para los médicos porque su diagnóstico requiere del reconocimiento previo de la presentación clínica al no existir una característica única para su identificación. El objetivo de la presente contribución fue realizar una revisión de la literatura mundial sobre el tema para exponer el estado actual del conocimiento sobre el diagnóstico y el manejo de las enfermedades mitocondriales.

MÉTODOS

Estrategia para la búsqueda de información

Para la búsqueda de la información, se utilizaron los siguientes términos: *mitochondrial disease, aspartate aminotransferase, mitochondrial, creatine kinase, DNA mitochondrial, electron transport chain deficiencies, encephalomyopathies, mitochondrial genes, membrane transport proteins*, y se exploraron las bases de datos PUBMED, LILACS, BIOMED, MEDLINE, ADOLEC, IBECs Y EBSCO.

Se encontraron 15 369 artículos, resúmenes y trabajos publicados en los últimos cinco años, se eliminaron las contribuciones duplicadas, y se evaluaron 124 materiales, de los cuales se seleccionaron 38 que se consideraron apropiados para el objetivo establecido.

DESAROLLO

Enfermedades mitocondriales

Los trastornos mitocondriales forman un grupo diverso de enfermedades por lo general progresivas, que a menudo causan discapacidad y muerte prematura, comprometen los tejidos que dependen del metabolismo oxidativo como el sistema nervioso central, los nervios periféricos, el ojo, el músculo esquelético, cardíaco y los órganos endocrinos, su diagnóstico se apoya fundamentalmente en la biopsia del músculo y los estudios moleculares para tratar de identificar mutaciones en el ADNmt⁶⁻¹³. Hasta el momento, no dispone de tratamiento curativo, la conducta médica debe enfocarse en mejorar la calidad de vida de los pacientes⁵⁻⁸.

La herencia mitocondrial se transmite por vía materna, pero no todos los hijos de una madre con una mutación del ADNmt presentan afecciones clínicas. Las manifestaciones clínicas de las enfermedades mitocondriales son muy heterogéneas, pueden presentarse como enfermedades fatales en el recién nacido, en los primeros años de vida, durante la adolescencia y la adultez o como enfermedades degenerativas. Presentan múltiples síntomas y signos por afectación de diversos tejidos y órganos no relacionados desde los puntos de vista fisiológico y embriológico, fundamentalmente: corazón, cerebro, músculo esquelético y en particular la musculatura ocular a causa de su alta demanda de energía oxidativa¹⁴⁻¹⁶.

Entre los factores que explican la variabilidad en la expresión fenotípica de la herencia mitocondrial, se encuentran¹⁷⁻¹⁹:

- Heteroplasmia: que se relaciona con la abundancia relativa del gen mutado en el ADNmt, como en cada célula existen cientos o miles de mitocondrias que tienen aproximadamente cinco genomas de ADNmt, algunos genomas en una misma mitocondria y en una misma célula presentan la mutación y otros no.
- Distribución tisular: algunos tejidos tienen una mayor carga de ADNmt mutado en un mismo individuo enfermo y, por tanto, los sistemas orgánicos afectados y disfuncionales pueden variar.
- Efecto umbral: los tejidos que tienen un metabolismo muy activo son más susceptibles a sufrir el impedimento del metabolismo oxidativo.

Síndrome MERRF

Es una enfermedad mitocondrial donde se presenta epilepsia mioclónica progresiva, degeneración neuronal con atrofia cerebral y cerebelar y fibras rojas rasgadas en la biopsia del músculo. Es un síndrome causado por mutaciones en el ADNmt (mutación A8344G) que genera proteínas anómalas en los complejos de la cadena respiratoria, su tratamiento es fundamentalmente sintomático, se han realizado terapias con Coenzima Q₁₀ y L-Carnitina^{20, 21}.

Síndrome MELAS

El síndrome MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, con acidosis láctica y accidentes cerebro vasculares) se relaciona con la mutación A3243G en aproximadamente el 80 % de los casos reportados. Los primeros síntomas se manifiestan entre los dos y diez años de edad, se caracteriza por ataques recurrentes abruptos de cefalea, vómito, convulsiones focales y generalizadas, síntomas neurológicos focales que duran horas o días, en la mitad de los pacientes aparecen alteraciones visuales. La intolerancia al ejercicio y la debilidad en las extremidades proximales pueden ser las primeras manifestaciones. Las convulsiones deterioran gradualmente las habilidades motoras, mentales y la visión, también es común la pérdida auditiva neurosensorial²¹.

Neuropatía óptica hereditaria de Leber

Es una de las primeras enfermedades asociadas con defectos en el ADNmt, a partir solo de datos neuro-oftalmológicos. Su expresión es predominante en hombres, la edad de presentación es entre los 15 y 35 años. La pérdida visual es indolora, central y por lo general ocurre en un ojo y semanas o meses después en el segundo. En las fases agudas de la pérdida visual, se puede encontrar papila hiperémica, dilatación de los vasos, hemorragias, microangiopatía peripapilar o ligero edema papilar.

En la mayoría de estos pacientes, la pérdida visual es la única manifestación, aunque se observan en familiares, alteraciones en la conducción cardíaca, algunas anormalidades neurológicas y en los músculos. Existen tres puntos de mutación en ADNmt en pacientes con neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON por sus siglas en inglés), la primera mutación aparece entre el 90 y el 95 % de los enfermos, y se localiza en nucleótido ADNmt posición 11 778. El diagnóstico de LHON se debe considerar cuando no se observa ninguna causa para la atrofia óptica bilateral, la edad de presentación, historia familiar y la presentación clínica²²⁻²⁴.

Síndrome de Kearns-Sayre (KSS)

Es un trastorno neuromuscular causado por defectos genéticos en el ADNmt donde las deleciones de tamaño variable es la alteración más común. Es un trastorno pleiotrópico, descrito por primera vez en 1958, el diagnóstico se basa en la edad de presentación, antes de los 20 años, oftalmoplejía externa crónica progresiva y retinosis pigmentaria, puede presentarse asociado con debilidad muscular, neuropatía periférica, diabetes mellitus, síndrome de baja talla, sordera neuro-sensorial y alteraciones del sistema nervioso central, como ataxia, retraso mental y coma. No existe cura para el síndrome de Kearns-Sayre, pero se dispone de tratamiento paliativo, la utilización de antioxidantes, inmunizadores y complementos vitamínicos contribuyen a mejorar la calidad de vida del paciente al reducir los síntomas²⁵⁻²⁷.

Paraplejía espástica hereditaria

Es causada por mutaciones en las proteínas mitocondriales que provocan un descenso en la producción de ATP, con la formación de radicales libres y alteraciones en la homeostasis del calcio en la célula, en esta enfermedad se encuentra mutada la paraplegina, una metaloproteasa mitocondrial que origina defectos en la fosforilación oxidativa^{7, 20}.

Diabetes mellitus

Diferentes estudios sugieren que mutaciones del ADNmt y disfunciones de la cadena respiratoria pueden estar implicadas en la patogénesis de la diabetes mellitus. Se sabe de la existencia de mutaciones del ADNmt asociadas con encefalopatías mitocondriales en pacientes con esta enfermedad; en segundo lugar, es más frecuente heredar la diabetes mellitus de la madre que de un padre con la enfermedad, y esto sugiere una herencia materna de los factores predisponentes.

Estudios in vitro demuestran la necesidad del ADNmt y la cadena respiratoria intacta para la liberación de insulina mediada por la glucosa. Este hecho sugiere que mutaciones del ADNmt u otras causas que alteren la función de la fosforilación oxidativa de las células beta de los islotes pancreáticos, pueden originar una reducción de la secreción de insulina y, por tanto, desarrollar la diabetes mellitus. La mutación del ADNmt se ha encontrado en 1,4 % de pacientes diabéticos, heredada vía materna^{28, 29}.

Enfermedad de Huntington (HD)

Es producida por la expansión excesiva de tripletes CAG (citosina-adenina-guanina) en sus respectivas proteínas (enfermedades poliglutamínicas o poliQ). Aunque se ha estudiado ampliamente el mecanismo de muerte de las neuronas, este se desconoce. El descubrimiento del gen HD y el desarrollo de los modelos transgénicos aportan una serie de nuevos conocimientos acerca de la patogénesis causada por la huntingtina mutante, la cual forma agregados nucleares. Se considera la muerte neuronal como resultado de sobreactividad de la neurotransmisión del glutamato, llamado excitotoxicidad. La huntingtina puede alterar el aparato posináptico, reducir el anclaje de la PSD-95 y promover la sensibilización de receptores glutamatérgicos NMDA³⁰⁻³².

Ataxias recesivas (enfermedad de Friedrich)

Es la causa más frecuente de ataxia en la población blanca. El comienzo es anterior a los 20 años con lento progreso, que se acompaña de arreflexia osteotendinosa, lesión del cordón posterior, neuropatía sensitiva y miocardiopatía. La herencia es recesiva y la mutación se localiza en el gen X25 en la región 9q13 que codifica la proteína frataxina, alterada por la presencia de poliGAA en el primer intrón. Esta proteína se localiza en las mitocondrias y su mutación afecta la función mitocondrial, ello convierte a la mitocondria en vulnerable al ataque de radicales ácidos, que ocasionan disfunción energética y lleva a la degeneración^{20, 31}.

Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson se produce como resultado de mutaciones en el gen ATP7B que codifica a la ATPasa transportadora de cobre, esto genera acumulación y toxicidad por cobre en riñón, hígado y cerebro. La acumulación de cobre origina radicales libres de oxígeno, que a su vez, parecen inhibir a la piruvato deshidrogenasa y la alfacetoglutarato deshidrogenasa^{20, 31}.

Enfermedad de Alzheimer

Es una enfermedad neurodegenerativa que se manifiesta con deterioro cognitivo y trastornos conductuales. Se caracteriza por una pérdida de la memoria y de otras capacidades mentales, a medida que las células nerviosas mueren y diferentes zonas del cerebro se atrofian. Las investigaciones acerca de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer se centran en mecanismos que producen disfunción mitocondrial y estrés oxidativo. Las mutaciones en el precursor de la proteína Beta-amiloide (A β), así como los agregados β amiloides (40-42

aminoácidos) se asocian con neurodegeneración a través de estrés oxidativo y alteración en la homeóstasis de calcio^{31, 33,34}.

Enfermedad de Parkinson

Es un trastorno neurodegenerativo crónico que conduce a una incapacidad progresiva, como resultado de la destrucción de las neuronas pigmentadas de la sustancia negra. La disfunción mitocondrial se relaciona con la enfermedad. Se observa que las mutaciones en los genes PARKIN (ubiquitin ligasa E3), PINK1 (del inglés, PTEN-induced kinase 1) y DJ-1 interfieren en la función mitocondrial y el estrés oxidativo³⁵⁻³⁷.

El síndrome de Leigh

Se trata de una encefalomielopatía infantil, invariablemente fatal, que comienza en los primeros meses de vida o algo más tarde, presenta lesiones focales bilaterales en una o más áreas del sistema nervioso central, incluido el tronco del encéfalo, el tálamo, los ganglios basales, el cerebelo y la médula espinal. Se caracteriza por regresión psicomotriz, disfunción del tallo cerebral, anomalías respiratorias y crisis epilépticas que conducen a la muerte del niño en un breve período de tiempo. Se considera que la mayoría de los casos se deben a alteraciones del genoma nuclear transmitidas con herencia recesiva, aproximadamente, entre el 10 % y el 20 % de los individuos con síndrome de Leigh, portan la mutación T8993G o T8993C en el gen MT-ATP6^{14, 16,20}.

Enfermedad de McArdle

La enfermedad de McArdle o enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo V es una miopatía pura causada por un déficit hereditario de miofosforilasa, la isoenzima del músculo esquelético de la enzima glucógeno fosforilasa. Los pacientes afectados por esta enfermedad presentan un déficit de energía por las dificultades para movilizar el glucógeno.

Durante la fase aerobia, se utilizan como sustratos energéticos los ácidos grasos y los glúcidos, aunque se afecta la obtención de energía en el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa por alteraciones de ATP sintasa mitocondrial. Los ensayos clínicos no prueban la eficacia de ningún medicamento, esquema de alimentación o programa de ejercicios físicos para su tratamiento³⁸.

CONCLUSIONES

Las mitocondrias no solo intervienen en la producción de energía metabólicamente utilizable por la célula, poseen su propio ADN y al producirse un daño en este, se producen afecciones causadas por defectos en el sistema de fosforilación oxidativa, las enfermedades mitocondriales, relacionadas con la génesis del Alzheimer, el Parkinson y la diabetes mellitus, entre otras. Es indispensable poseer un conocimiento actual sobre estas enfermedades para un mejor diagnóstico y manejo de estos pacientes.

Los avances en el campo de la genética permiten identificar un número mayor de mutaciones en el ADN mitocondrial, que unido al conocimiento de las características clínicas de las distintas enfermedades posibilita identificar las familias afectadas y actuar sobre los factores de riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arredondo Falagán A, Venet Cadet G, Román Guerra O, Ramírez Delgado EY. Bases moleculares de las enfermedades mitocondriales. Medisan. 2011 [citado 16 ene 2014]; 16(5). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol_16_5_12/san16512.htm
2. Cardellá Rosales L, Hernández Fernández R. Respiración celular. En: Bioquímica Médica. t 3. La Habana: ECIMED; 1999.p. 619-702.
3. Calì T, Ottolini D, Brini M. Mitochondrial Ca(2+) and neurodegeneration. Cell Calcium. 2012 [citado 18 ene 2014]; 52(1):73-85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3396847/>
4. Schiff M, Bénit P, Coulibaly A, Loublie S, El-Khoury R, Rustin P. Mitochondrial response to controlled nutrition in health and disease. Nutr Rev. 2011 [citado 16 dic 2013]; 69(2):65-75. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=21294740&lang=es&site=ehost-live>
5. Junqueira LC, Carneiro J. Histología Básica. 4ta ed. España: Masson; 1996.
6. Vaquero Sosa E, Campos Castelló J, Furió Bacete V, Bustos Arcos R, García Peñas J. Alteraciones del pelo como signo de enfermedad mitocondrial. Act Pediatr Española. 2012 [citado

21 feb 2014]; 70(1): 8-10. Disponible en:

<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=lth&AN=82330740&lang=es&site=ehost-live>

7. Rodríguez Violante M, Cervantes Arriaga A, Vargas Cañas S, Corona T. Papel de la función mitocondrial en las enfermedades neurodegenerativas. Arch Neurocién Mex. 2010 [citado 18 ene 2014]; 15(1): 39-46. Disponible en:

<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=lth&AN=65089127&lang=es&site=ehost-live>

8. Yu H, Ozdemir SS, Koilkonda RD, Chou TH, Porciatti V, Chiodo V, *et al.* Mutant NADH dehydrogenase subunit 4 gene delivery to mitochondria by targeting sequence-modified adeno-associated virus induces visual loss and optic atrophy in mice. Mol Vis. 2012 [citado 15 mar 2014]; 18: 1668-83. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mutant+NADH+dehydrogenase+subunit+4+gene+delivery+to+mitochondria+by+targeting+sequence-modified+adeno-associated+virus+induces+visual+loss+and+optic+atrophy+in+mice>

9. Martínez Abundis E, Sánchez Rodríguez MA. Participación de la mitocondria en el desarrollo de estrés oxidativo en la obesidad. Bioquím. 2005 [citado 23 ene 2014]; 30(3): 82-89. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=c4d10231-7629-46f4-b8c0-c41274d6b3be%40sessionmgr110&vid=1&hid=105>

10. Callegari S, Gregory PA, Sykes MJ, Bellon J, Andrews S, McKinnon RA, *et al.* Olymorphisms in the mitochondrial ribosome recycling factor EF-G2mt/MEF2 compromise cell respiratory function and increase atorvastatin toxicity. PLoS Genet. 2012 [citado 16 dic 2013]; 8(6). Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Olymorphisms+in+the+mitochondrial+ribosome+recycling+factor+EF-G2mt%2FMEF2+compromise+cell+respiratory+function+and+increase+atorvastatin+toxicity>

11. Filosto M, Scarpelli M, Cotelli MS, Vielmi V, Todeschini A, Gregorelli V, *et al.* The role of mitochondria in neurodegenerative diseases. J Neurol. 2011 [citado 24 ene 2014]; 258 (10): 1763-74. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=012e2396-63c6-4036-8844-101f5b2c3b0d%40sessionmgr4004&vid=1&hid=4112>

12. Raza H. Dual localization of glutathione S-transferase in the cytosol and mitochondria: implications in oxidative stress, toxicity and disease. FEBS J. 2011 [citado 1 mar 2014]; 278(22)

Disponible en:

<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=21929724&lang=es&site=ehost-live>

13. Nelson WE. Genética Humana. En: Tratado de Pediatría. 5ed. La Habana: Ed Ciencias Médicas; 1998: 375-382.

14. Ma YY, Wu TF, Liu YP, Wang Q, Li XY, Zhang Y, *et al.* Mitochondrial respiratory chain enzyme assay and DNA analysis in peripheral blood leukocytes for the etiological study of Chinese children with Leigh syndrome due to complex I deficiency. *Mitochondrial DNA*. 2013 [citado 1 mar 2014]; 24(1):67-73. Disponible en:

<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/19401736.2012.717932>

15. Nelson WE. Enfermedades metabólicas En: Tratado de Pediatría. 5ed. La Habana: Ed Ciencias Médicas; 1998: 481-497.

16. Zarrouk A, Vejux A, Nury T, El Hajj HI, Haddad M, Cherkaoui Malki M, *et al.* Induction of mitochondrial changes associated with oxidative stress on very long chain fatty acids (C22:0, C24:0, or C26:0)-treated human neuronal cells (SK-NB-E). *Oxid Med Cell Longev*. 2012 [citado 24 ene 2014]; 5. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Induction+of+mitochondrial+changes+associated+with+oxidative+stress+on+very+long+chain+fatty+acids+%28C22%3A0%2C+C24%3A0%2C+o+r+C26%3A0%29-treated+human+neuronal+cells+%28SK-NB-E%29>

17. Harrison Gómez C, Harrison Ragle A, Macías Hernández A, Guerrero Sánchez V. Mutación de ADN mitocondrial A3243G y expresión fenotípica heterogénea. *Rev Med Inst Mexico*. 2009 [citado 27 feb 2014]; 47(2):219-225. Disponible en:

<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=lth&AN=52448206&lang=es&site=ehost-live>

18. Li BY, Sun J, Wei H, Cheng YZ, Xue L, Cheng ZH, *et al.* Radon induced reduced apoptosis in human bronchial epithelial cells with knockdown of mitochondria DNA. *J Toxicol Environ Health A*. 2012 [citado 18 ene 2014]; 75(18): 1111-9. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/term=Radoninduced+reduced+apoptosis+in+human+bronchial+epithelial+cells+with+knockdown+of+mitochondria+DNA>

19. Chen JB, Yang YH, Lee WC, Liuo CW, Lin TK. Sequence-based polymorphisms in the mitochondrial D-loop and potential SNP predictors for chronic dialysis. PLoS One. 2012 [citado 18 ene 2014]; 7(7): 41125. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sequencebased+polymorphisms+in+the+mitochondrial+Dloop+and+potential+SNP+predictors+for+chronic+dialysis>
20. Serviddio G, Davide Romano A, Cassano T, Bellanti F, Altomare E, Vendemiale G. Principles and Therapeutic Relevance for Targeting Mitochondria in Aging and Neurodegenerative Diseases. Curr Pharm Des. 2011 [citado 18 ene 2014]; 17: 2036-2055. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Principles+and+Therapeutic+Relevance+for+Targeting+Mitochondria+in+Aging+and+Neurodegenerative+Diseases>
21. Guevara Campos J, González Guevara L, Urbáez Cano J, Parada Y. Encefalopatía infantil asociada con la mutación A3243G MELAS. Invest Clín. 2007 [citado 24 mar 2014]; 48(2). Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.phpscript=sci_arttext&pid=S0535-51332007000200011&lang=pt
22. Columbié Garbey YE, Santiesteban Freixas R, Hernández Silva Y, Hernández Echavarría O. Neuropatía óptica hereditaria de Leber. Rev Cubana Oftalmol. 2012 [citado 24 ene 2014]; 25 (1) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21762012000100015&script=sci_arttext
23. Achilli A, Iommarini L, Olivieri A, Pala M, Hooshar Kashani B, Reynier P. Rare primary mitochondrial DNA mutations and probable synergistic variants in Leber's hereditary optic neuropathy. PLoS One. 2012 [citado 24 ene 2014]; 7(8): 42242. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3411744/>
24. González Olhovich I, Lozano Elizondo D. Alteraciones neurooftalmológicas en pacientes que presentan enfermedades mitocondriales. Arch Neurocienc. 2005 [citado 24 mar 2014]; 10(2). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-47052005000200004
25. Murphy JL, Ratnaike TE, Shang E, Falkous G, Blakely EL, Alston CL, *et al*. Cytochrome c oxidase-intermediate fibres: importance in understanding the pathogenesis and treatment of mitochondrial myopathy. Neuromuscul Disord. 2012 [citado 7 ene 2014]; 22(8): 690-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3476534/>

26. Méndez Herrera CR. Síndrome de Kearns- Sayre. Reporte de caso y revisión. de la literatura. Rev Mex Neuroc. 2011 [citado 7 ene 2014]; 12(5): 262-265. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=7c5fb65e-0650-4ee9-a587-bbdd2f18cc4c%40sessionmgr4001&vid=1&hid=4107>
27. Ramírez Miranda A, Navas Pérez A, Gurria Quintana L, Vargas Ortega J, Murillo Correa C, Zenteno JC. Detección de deleciones en DNA mitocondrial heteroplásmico por medio de PCR en el Síndrome de Kearns-Sayre. Arch Soc Esp Oftalmol. 2008 [citado 24 mar 2014]; 83(3). 155-9. Disponible en: <http://www.oftalmo.com/seo/archivos/maquetas/9/0AC17772-4594-00C8-F3F8-000022D59829/articulo.pdf>
28. Liou CW, Chen JB, Tiao MM, Weng SW, Huang TL, Chuang JH, et al. Mitochondrial DNA coding and control region variants as genetic risk factors for type 2 diabetes. Diabetes. 2012 [citado 11 ene 2014]; 61(10): 2642-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3447893/>
29. Sampedro A, Barbón J, Álvarez JA, Andrés M, Baldó C. Diabetes de herencia materna y sordera. Arch Soc Esp Oftalmol. 2009 [citado 24 mar 2014]; 84(7). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912009000700007&lang=p
30. Giacomello M, Hudec R, Lopreiato R. Huntington's disease, calcium, and mitochondria. Biofactors. 2011 [citado 24 ene 2014]; 37(3): 206-218. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=67ccc0de-b7f7-4c25-b285-355ba4ed36e7%40sessionmgr4005&vid=1&hid=4107>
31. Morais V, De Stroope B. Mitochondria Dysfunction and Neurodegenerative Disorders: Cause or Consequence. JAD. 2010 [citado 31 ene 2014]; 20(2): 255-63. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=72c3c2ca-1717-4549-96b8-8813b61f751c%40sessionmgr115&vid=1&hid=107>
32. Rodríguez Pupo JM, Díaz Rojas YV, Rojas Rodríguez Y, Rodríguez Batista Y, Núñez Arias E. Actualización en enfermedad de Huntington. CCM. 2013 [citado 25 mar 2014]; 17(4). Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/coemed/article/view/1483/441>
33. Area Gómez E, Del Carmen Lara Castillo M, Tambini MD, Guardia Laguarda C, de Groof AJ, Madra M, et al. Upregulated function of mitochondria-associated ER membranes in Alzheimer

disease. EMBO J. 2012 [citado 1 feb 2014], 31(21): 4106-23. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3492725/>

34. Schon E, Area Gomez E. Is Alzheimer's disease a Disorder of Mitochondria-Associated Membranes? JAD. 2010 [citado 1 feb 2014]; 20 (2): 281-92. Disponible en:

<http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=d8c92761-481e-46cf-80b9-4400be0915dc%40sessionmgr111&vid=1&hid=107>

35. Cooper O, Seo H, Andrabi S, Guardia Laguarda C, Graziotto J, Sundberg M, *et al.* Pharmacological rescue of mitochondrial deficits in iPSC-derived neural cells from patients with familial Parkinson's disease. Sci Transl Med. 2012 [citado 26 dic 2013]; 4(141): 14. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/term=Pharmacological+rescue+of+mitochondrial+deficits+in+iPSCderived+neural+cells+from+patients+with+familial+Parkinson%27s+disease>.

36. Damas J, Carneiro J, Gonçalves J, Stewart JB, Samuels DC, Amorim A, *et al.* Mitochondrial DNA deletions are associated with non-B DNA conformations. Nucleic Acids Res. 2012 [citado 16 ene 2014]; 40(16): 7606-21. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3439893/>

37. Rodríguez Pupo JM, Díaz Rojas YV, Rojas Rodríguez Y, Rodríguez Batista Y, Ricardo Rodríguez Y, Aguilera Rodríguez R. Actualización en enfermedad de Parkinson idiopática. CCM. 2013 [citado 25 mar 2014]; 17(2). Disponible en:

<http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/1125/377>

38. Miguel Soca PE. Enfermedades mitocondriales. Rev Neurol. 2014 [citado 27 mar 2014]; 58 (6): 288. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24610699>

Recibido: 25 de marzo de 2014

Aprobado: 27 de enero de 2015

MSc. María Elena Pérez Hidalgo. Facultad de Estomatología. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.

Correo electrónico: aboue@ucm.hlg.sld.cu