Cell Metabolism: Describen un nuevo mecanismo que controla la transferencia de material genético materno

04/10/2019

Investigadores del CNIC identifican un mecanismo implicado en la prevención de los posibles errores que se pueden producir en el proceso de transferencia ADN mitocondrial de las madres a su descendencia

Investigadores del Centro Nacional de Investigadores Cardiovasculares (CNIC) describen en la revista *Cell Metabolism* un mecanismo implicado en la prevención de los posibles errores que se pueden producir en el proceso de transferencia de material genético, ADN mitocondrial, de las madres a su descendencia. Los expertos, coordinados por el Dr. José Antonio Enríquez, han observado en modelos experimentales de ratón que, en presencia de múltiples variantes de ADN mitocondrial, **este proceso de trasmisión genética de madres a crías se controla mediante dos mecanismos: en primer lugar, durante el desarrollo del ovocito, y posteriormente durante**

las primeras etapas del desarrollo embrionario. De esta forma, explican, “se previene la presencia de varios ADN mitocondriales en el nuevo individuo”, que puede conducir al desarrollo de enfermedades mitocondriales.

La información que desvela este artículo es importante por dos motivos. Primero, asegura la Dra. Latorre-Pellicer, porque “conocer los mecanismos que regulan el proceso de segregación del genoma mitocondrial es necesario para el desarrollo de estrategias que eviten la transmisión madre-hijo de las copias de ADN mitocondrial mutado en pacientes con enfermedades mitocondriales”.

Además, añade la Dra. Lechuga-Vieco, estos datos “servirán asimismo para aprender a prevenir efectos no deseados de tecnologías médicas que pueden incrementar la probabilidad de que se produzca la presencia de ADN mitocondrial de distintos tipos en la misma célula -situación denominada heteroplasmia-, como es el caso de la terapia de reemplazo mitocondrial”.

La información publicada en Cell Metabolism servirá para aprender a prevenir efectos no deseados de tecnologías médicas que pueden incrementar la probabilidad de que se produzca la presencia de ADN mitocondrial de distintos tipos en la misma célula.

De los más de 20.000 genes humanos, 37 no se encuentran en el núcleo de las células, sino en las mitocondrias, unos pequeños orgánulos celulares que funcionan como factorías energéticas. Este pequeño genoma, que heredamos de nuestras madres, es lo que conocemos como ADN mitocondrial. Al igual que su equivalente nuclear, el genoma mitocondrial presenta una variabilidad genética normal en las poblaciones, tanto de ratones como de humanos.

A diferencia del ADN nuclear, el ADN mitocondrial está presente en múltiples copias por célula, es de herencia exclusivamente materna y no está expuesto a recombinación durante su transmisión entre generaciones. Sin embargo, este genoma sufre una mayor frecuencia de mutaciones. Ello hace que se puedan originar distintas variantes poblacionales no patológicas del genoma mitocondrial denominadas haplotipos. En situaciones normales, todas las copias de ADN mitocondrial de un individuo son sustancialmente idénticas y derivan de la copia masiva de las heredadas de la madre.

Pero, a pesar de ello, apunta el Dr. Enríquez, “la mezcla de variantes mitocondriales co-existiendo en una misma célula no es infrecuente. Sin embargo, esta situación, técnicamente denominada heteroplasmia, es combatida en la naturaleza por varios mecanismos”.

En primera instancia, señalan los investigadores, “el ADN mitocondrial paterno se degradada activamente tras la fecundación. Así, en el desarrollo de los futuros óvulos se genera un ‘cuello de botella’ durante la formación del ovocito que disminuye la probabilidad de heteroplasmia. Y, en muy escasas ocasiones, estos procesos pueden fallar y generar individuos heteroplásmicos”.

Las nuevas tecnologías médicas, como las técnicas de reemplazo mitocondrial, pueden causar heteroplasmia. De hecho, algunas observaciones recientes en pacientes sugieren que niveles de heteroplasmia muy bajos pueden ser más frecuentes de lo esperado.

Las técnicas de reemplazo mitocondrial tienen el potencial de prevenir la transmisión del ADN mitocondrial causante de la enfermedad. Esta aproximación terapéutica, destinada a evitar la trasmisión de mutaciones patológicas a la descendencia, consiste en reemplazar las mitocondrias con alteraciones de la madre por mitocondrias de una donante sana. Sin embargo, la extensión de esta tecnología, conocida popularmente como **“hijos de tres padres genéticos**” requiere una comprensión global de la relevancia fisiológica de la variabilidad del ADN mitocondrial, advierten los investigadores.

La investigación coordinada por el Dr. Enríquez aporta información muy valiosa en este sentido. Los expertos han estudiado el comportamiento de selección de variantes no patológicas de ADN mitocondrial durante la herencia materna en un modelo experimental de ratón en el cual co-existen dos haplotipos de ADN mitocondrial en todas las células, situación que se transmite entre generaciones.

“En estos estudios hemos visto cómo, durante la maduración de los óvulos, se selecciona

preferentemente uno de las dos variantes y que, posteriormente, se produce una selección de nuevo en etapas tempranas del desarrollo. Estos trabajos han permitido desentrañar los complejos mecanismos responsables de la decisión de seleccionar un genoma mitocondrial u otro, y la razón de dicha elección", aseguran los investigadores.

Además, el estudio ha demostrado que la condición de heteroplasmia puede alterar el metabolismo de las células embrionarias, induciendo un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno por parte de la mitocondria, que induces cambios en la morfología de la membrana interna mitocondrial y en la maquinaria molecular de producción de energía de la mitocondria.

Latorre-Pellicer, A., Lechuga-Vieco, A. V., Johnston, I. G., Hämäläinen, R. H., Pellico, J., Justo-Méndez, R., . . . Enríquez, J. A. Regulation of Mother-to-Offspring Transmission of mtDNA Heteroplasmy. Cell Metabolism. doi:10.1016/j.cmet.2019.09.007

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/cell-metabolism-describen-un-nuevo-mecanismo-que-controla-transferencia-material-genetico