Circulation: Un estudio advierte sobre los riesgos de las técnicas de terapia con mitocondrias

17/03/2022

La mezcla de ADN mitocondrial (ADNmt) de dos orígenes diferentes puede tener efectos perjudiciales a largo y medio plazo, asegura una investigación publicada en Circulation

Un estudio realizado por un equipo del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), en colaboración con un grupo del CIC biomaGUNE, ha descubierto que la mezcla de ADN mitocondrial (ADNmt) de dos orígenes diferentes puede tener efectos perjudiciales a largo y medio plazo. El ADNmt forma parte del material genético transmitido únicamente desde las madres a su descendencia.

El trabajo, que se publica en *Circulation*, aporta una información valiosísima para comprender y evitar los posibles riesgos de las técnicas terapéuticas que implican transferencia mitocondrial. Entre estas, las más populares son las técnicas diseñadas a mejorar la fertilidad mediante la inyección de mitocondrias procedentes de un óvulo donante en el óvulo de la mujer con problemas de fertilidad o el remplazo mitocondrial, destinada a evitar la trasmisión de mutaciones patológicas a la descendencia, popularmente conocida como "**hijos de tres padres genéticos**", y que ya ha sido aprobada en Reino Unido.

Según el estudio, aunque la mayoría de las células rechazaban tener dos variantes mitocondriales y eliminaban progresivamente uno de los dos ADNmt, algunos órganos tan importantes como el corazón, el pulmón o el músculo esquelético, eran incapaces de hacerlo.

Para el Dr. José Antonio Enríquez, líder de la investigación y director del laboratorio de Genética Funcional del Sistema de Fosforilación Oxidativa (GENOXPHOS) del CNIC, la información es especialmente relevante para el campo de las terapias de transferencia mitocondrial de donantes, debido a que, en el trabajo, "se ha visto que los animales aparentemente sanos en su etapa juvenil sufrían a largo plazo fallo cardiaco, hipertensión pulmonar, pérdida de masa muscular, fragilidad y muerte prematura".

La mayor parte del ADN de las células de nuestro cuerpo se encuentra organizado en el núcleo de la célula. Es allí donde se localiza la información para aproximadamente 20.000 genes del genoma humano. Sin embargo, explica el Dr. Enríquez, 37 genes no se ubican en el núcleo de las células: "están situados en unos compartimentos celulares llamados mitocondrias, donde reside el ADN mitocondrial".

El ADN del núcleo se transmite de padres a hijos contribuyendo la madre con el 50% y el padre con el otro 50%, mezclándose en la fertilización de un óvulo por un espermatozoide.

Pero el ADNmt sólo se transmite a través de la madre, ya que las mitocondrias del espermatozoide son destruidas en el interior del ovulo fecundado. Se dice por ello que el ADNmt es transmitido uniparentalmente prácticamente en todos los organismos. Además, el ADNmt está presente en múltiples copias en cada célula, que son fundamentalmente idénticas (fenómeno denominado homoplasmia).

La presencia de más de una variante de ADNmt en la misma célula (heteroplasmia) puede surgir en raras ocasiones de forma natural debido a mutaciones y desencadena distintas enfermedades, explican los investigadores. En este sentido, en los últimos años se han propuesto diversas técnicas médicas destinadas a prevenir enfermedades y mejorar la fertilidad que pueden generar un nuevo tipo de heteroplasmia, como es la popularmente conocida “hijos de tres padres genéticos”.

La información es muy valiosa para planear de forma segura los tratamientos de reemplazamiento mitocondrial, destinados a evitar la trasmisión de mutaciones patológicas a la descendencia,

popularmente conocida como “hijos de tres padres genéticos”

“Esta última se denomina heteroplasmia entre variantes de ADNmt no patológicas e implica la combinación del ADNmt del individuo donante con la del receptor. Esto supone romper una de las barreras biológicas naturales que el grupo GENOXPHOS del CNIC ha investigado para aclarar si presenta alteraciones fisiológicas en el individuo”, señala el Dr. Enríquez.

Los investigadores revelan que el proceso de selección entre ADNmt que conviven en la misma célula depende de su impacto en el metabolismo celular y puede ser modulado tanto por variaciones en la función de diversos genes como por la acción de fármacos o alteración de la dieta de los animales. “T**odos estos factores determinan la preferencia del tipo de genoma mitocondrial seleccionado**”, escriben.

“La razón por la cual la naturaleza ha elegido que el ADNmt solo se transmita por un progenitor representa una pregunta biológica relevante todavía por esclarecer, pero que hasta ahora no presentaba implicaciones en el ámbito de la salud”, asegura la **Dra. Ana Victoria Lechuga-Vieco**, primera firmante del artículo. “Sin embargo, las nuevas terapias médicas pueden romper esa barrera biológica y generar, voluntaria o involuntariamente, mezclas de ADNmt procedentes de más de un individuo”, advierte esta investigadora.

Es decir, hasta la publicación de estos datos “se desconocía si esta mezcla tenía o no repercusión en el individuo”, comenta el Dr. Enríquez, director de la investigación.

Para responder a esta pregunta, el grupo GENOXPHOS generó ratones con un ADN nuclear idéntico, pero que poseían simultáneamente en todas sus células ADNmt procedente de dos individuos distintos que diferían entre sí en su secuencia genética. “Esta estirpe de ratón era fértil y no presentaba ninguna patología en el animal joven”, aclara la Dra. Lechuga-Vieco.

Pero el análisis de estos animales a lo largo de toda su vida reveló que su función mitocondrial estaba dañada por la convivencia de dos ADNmt distintos en la misma célula, describen en su investigación.

“Observamos que las células rechazaban tener dos variantes mitocondriales y la mayoría de ellas eliminaba progresivamente uno de los dos ADNmt. Sorprendentemente, órganos tan importantes como el corazón, el pulmón o el músculo esquelético eran incapaces de hacerlo”, explica la Dra. Lechuga-Vieco.

“Los órganos que eran capaces de eliminar una de las dos variantes de ADNmt, como el hígado, recuperaban su metabolismo mitocondrial y salud celular, pero los que no, se deterioraban progresivamente con la edad de los animales”, recalca el Dr. Enríquez.

Como consecuencia, los animales aparentemente sanos en su etapa juvenil sufrían a largo plazo “fallo cardiaco, hipertensión pulmonar, pérdida de masa muscular, fragilidad y muerte prematura”, añade Jesús Ruíz-Cabello, profesor Ikerbasque de CIC biomaGUNE y codirector de la tesis doctoral de la Dra. Lechuga-Vieco.

Los investigadores concluyen que los efectos perjudiciales de estas tecnologías médicas observados en este estudio exigen una cuidadosa selección de ADNmt de los donantes para las terapias de reemplazo mitocondrial.

Incluso, escriben en el artículo que se publica en *Circulation,* “**el método más prometedor para el reemplazo de mitocondrias de ovocitos que portan mutaciones patológicas conocidas de ADNmt puede fallar y no se logra un 100% del reemplazo**”.

El trabajo muestra además que las células receptoras tienen una gran capacidad para seleccionar y amplificar el ADNmt preexistente, que inicialmente puede ser indetectable, lo que da como resultado una potencial mezcla de ADN mitocondrial de dos individuos. “El mismo problema surge cuando se realiza el rejuvenecimiento de ovocitos mediante inyección de citoplasma de donantes”, advierte el Dr. Enríquez.

Asimismo, añade el investigador del CNIC, “puede surgir un riesgo similar con las terapias que utilizan mitocondrias purificadas de un donante para células dañadas en el caso de enfermedades cardiopulmonares o neurológicas”.

Ahora bien, estos riesgos no exigen prescindir de las terapias de remplazo mitocondrial, recalca el Dr. Enríquez. De la misma forma que en las transfusiones de sangre o en los trasplantes de órganos se debe vigilar la compatibilidad entre donante y receptor, el Dr. Enríquez recomienda que cualquier estrategia terapéutica que pueda suponer la mezcla de ADN mitocondrial sano de dos individuos debería “**asegurar la compatibilidad de genomas mitocondriales entre el donante y del receptor**”.

La investigación se ha llevado a cabo en colaboración con otros centros de investigación, entre los que se encuentra el Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES) y el Ciber de Enfermedades Cardiovasculares (CiberCV), y ha recibido apoyo de las siguientes entidades financiadoras: Ministerio de Asuntos Económicos y Transformación Digital (MINECO); Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (MEIC); Human Frontier Science Program; Programa Red Guipuzcoana de Ciencia, Tecnología e Información del Gobierno Vasco, y Dpto. Industria, Innovación, Comercio y Turismo del Programa ELKARTEK.

- *Lechuga-Vieco, A. V., Latorre-Pellicer, A., Calvo, E., Torroja, C., Pellico, J., Acín-Pérez, R., García-Gil, M. L., Santos, A., Bagwan, N., Bonzon-Kulichenko, E., Magni, R., Benito, M., Justo-Méndez, R., Simon, A. K., Sánchez-Cabo, F., Vázquez, J., Ruíz-Cabello, J., & Enríquez, J. A. (s. f.). Heteroplasmy of Wild Type Mitochondrial DNA Variants in Mice Causes Metabolic Heart Disease With Pulmonary Hypertension and Frailty. Circulation, 0(0) [Ahead of Print]. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056286*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/circulation-un-estudio-advierte-sobre-riesgos-tecnicas-terapia-con-mitocondrias