

INFORME SOBRE LA TOXICIDAD MITOCONDRIAL EN ENACH (NBIA)

Las mitocondrias son orgánulos citoplasmáticos esenciales para la vida y la muerte. Las mitocondrias desempeñan un papel fundamental en varios procesos bioquímicos en la neurona, incluido el metabolismo energético y la producción de ATP, la homeostasis intracelular de calcio y la señalización celular, todas ellas implicadas en la regulación de la excitabilidad neuronal. Por esta razón, no es sorprendente que las alteraciones en la función mitocondrial hayan surgido como una de las características patológicas en las enfermedades neurodegenerativas (Cavallucci et al., 2013). Además, las evidencias experimentales sugieren que los cambios estructurales en las mitocondrias, incluidos el aumento de la fragmentación mitocondrial y la disminución de la fusión mitocondrial, son factores críticos asociados con la disfunción mitocondrial y la muerte celular en la neurodegeneración.

La participación mitocondrial en la patogénesis de la neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro (NBIA, por sus siglas en inglés) ha sido demostrada por varios informes científicos. De esta forma, los fibroblastos de pacientes con PKAN mostraron alteración del estado oxidativo dependiente del hierro y disfunción de la homeostasis del hierro mitocondrial, asociada con la alteración del potencial de la membrana mitocondrial y la acumulación de ROS (Santambrogio et al., 2015; Alvarez-Cordoba et al., 2018). Es importante destacar que las neuronas derivadas de los pacientes con Neurodegeneración asociada a Pantotenato Kinasa (PKAN) mostraron un profundo deterioro de la respiración mitocondrial y de las propiedades electrofisiológicas, junto con la peroxidación de lípidos y la alteración del estado oxidativo, la vía biosintética dependiente del hierro mitocondrial y la homeostasis del hierro citosólico (Orellana et al., 2016; Alvarez-Cordoba et al., 2018). Además, se han informado alteraciones en el potencial mitocondrial y cambios en el metabolismo del calcio en modelos animales de neurodegeneración asociada a PLA2G6 (PLAN) (Strokin y Reiser, 2016).

Por lo tanto, la identificación de posibles agentes tóxicos mitocondriales desde medicamentos a factores ambientales es una parte esencial del manejo clínico de la enfermedad.

Hay muchas razones por las cuales ciertas sustancias pueden ser tóxicas para las mitocondrias. Por ejemplo, si se inhibe la cadena de transporte de electrones mitocondrial (ETC), los pacientes en los que la función de la mitocondria ya está comprometida pueden verse gravemente afectados. Además, los radicales libres dañinos pueden formarse a partir de especies reactivas de oxígeno y agravar la disfunción mitocondrial y, como consecuencia, la progresión de la enfermedad.

En las enfermedades neurológicas, los médicos usan una variedad de medicamentos que pueden ayudar con los numerosos síntomas de la enfermedad o pueden ser necesarios para tratar las comorbilidades (otras enfermedades o afecciones que el paciente puede tener y que pueden estar relacionadas o no con la enfermedad neurológica). Algunos de estos medicamentos pueden ser realmente dañinos para las mitocondrias, por lo que es necesario (y crítico) equilibrar siempre la necesidad médica con los posibles efectos secundarios dañinos para las mitocondrias.

La información sobre posibles medicamentos dañinos para las mitocondrias se encuentra en

<https://www.mitopatients.org/mitodisease/potentially-harmful-drugs>

References

Alvarez-Cordoba M, Fernandez Khoury A, Villanueva-Paz M, Gomez-Navarro C, Villalon-Garcia I, Suarez-Rivero JM, Povea-Cabello S, de la Mata M, Cotan D, Talaveron-Rey M, Perez-Pulido AJ, Salas JJ, Perez-Villegas EM, Diaz-Quintana A, Armengol JA, Sanchez-Alcazar JA (2018) Pantothenate Rescues Iron Accumulation in Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration Depending on the Type of Mutation. *Molecular neurobiology*.

Cavallucci V, Nobili A, D'Amelio M (2013) Emerging role of mitochondria dysfunction in the onset of neurodegenerative diseases. *Journal of biological regulators and homeostatic agents* 27:1-9.

Orellana DI, Santambrogio P, Rubio A, Yekhlief L, Cancellieri C, Dusi S, Giannelli SG, Venco P, Mazzara PG, Cozzi A, Ferrari M, Garavaglia B, Taverna S, Tiranti V, Broccoli V, Levi S (2016) Coenzyme A corrects pathological defects in human neurons of PANK2-associated neurodegeneration. *EMBO Mol Med* 8:1197-1211.

Santambrogio P, Dusi S, Guaraldo M, Rotundo LI, Broccoli V, Garavaglia B, Tiranti V, Levi S (2015) Mitochondrial iron and energetic dysfunction distinguish fibroblasts and induced neurons from pantothenate kinase-associated neurodegeneration patients. *Neurobiology of disease* 81:144-153.

Strokin M, Reiser G (2016) Mitochondria from a mouse model of the human infantile neuroaxonal dystrophy (INAD) with genetic defects in VIA iPLA2 have disturbed Ca(2+) regulation with reduction in Ca(2+) capacity. *Neurochemistry international* 99:187-193.