



# DISCUSSIÓ GENERAL



## 14 CONSIDERACIONS ADDICIONALS

*En el capítol anterior, darrera dels articles, s'han afegit alguns comentaris o temes de discussió específicament referits a cada malaltia en concret. En aquest apartat es presenten algunes reflexions sobre les quatre malalties estudiades des d'una perspectiva més global i en relació amb el conjunt de malalties mitocondrials.*

Aquesta tesi recull la recerca realitzada sobre pacients amb quatre malalties diferents. No es tracta de malalties tan freqüents com el càncer de pell o la fibrosi quística, però alguna d'elles —la síndrome de Wolfram— té un pronòstic tan dolent com aquestes i evoluciona dramàticament amb una qualitat de vida ínfima. D'altra banda, la neuropatia òptica de Leber i l'ambliopia alcohol-tabac provoquen la pèrdua de la visió dels afectats. Per últim, la lipodistròfia associada a teràpia antivírica podria representar una complicació menor respecte a la importància de la infecció pel virus de la immunodeficiència humana, però en alguns pacients la redistribució del greix corporal és molt considerable i aparent, fet que els comporta problemes socials. Un gran nombre d'aquests pacients ha de recórrer diverses vegades a la cirurgia plàstica.

LHON, TAA, WS i lipodistròfia. Aquestes quatre malalties presenten gravetats diferents, així com també és diferent el coneixement que tenim de les seves causes i patogènesi.

En primer lloc s'ha tractat la LHON, que és fruit de mutacions conegudes al mtDNA, tot i que la seqüència d'esdeveniments que aquestes endeguen és desconeguda. La pèrdua visual en aquesta malaltia és un exemple de les interaccions que poden existir entre mutacions al mtDNA, altres factors genètics mitocondrials o nuclears, i elements ambientals. En el futur, la recerca sobre aquesta neuropatia probablement haurà de determinar quin és el grau de degeneració de les cèl·lules ganglionars i del nervi òptic ocasionat per cadascuna de les tres mutacions primàries i, el que és més important, aclarir per quin mecanisme s'inicia en cada cas, amb l'objectiu d'idear teràpies que previnguin la pèrdua de visió.



Seguidament s'ha presentat l'ambliopia alcohol-tabac (TAA), amb la que han estat diagnosticats erròniament alguns pacients LHON a causa de les semblances en les manifestacions externes d'aquestes dues malalties. En la TAA,

però, la causa principal dels símptomes no són mutacions concretes al mtDNA sinó el consum excessiu d'alcohol i/o tabac. Existeixen nombrosos treballs que demostren alteracions mitocondrials al fetge com a conseqüència del consum d'alcohol, tal com s'esmenta a la **INTRODUCCIÓ** (pàg. 37). Presumiblement l'efecte de l'etanol sobre mitocondris del nervi òptic és igualment nociu, però segurament fins a cert punt reversible, ja que alguns pacients TAA recuperen agudes visual quan abandonen el consum de tòxics i suplementen les seves dietes amb determinades vitamines. La quantitat d'algunes vitamines (A, D...) i altres components (per exemple, insulina) pot modificar l'expressió de gens del mtDNA (Berdanier 2001) i és lògic pensar que qualsevol estat nutricional que alteri aquestes quantitats pugui alterar també l'expressió dels gens mitocondrials. En l'ambliopia alcohol-tabac es coneixen els (o alguns) agents que causen la neuropatia però resta per conèixer la manera exacta com la causen. Una vegada que això es determini, es podrà comprendre perquè quan s'eliminen les substàncies tòxiques la pèrdua de visió alleuja o gairebé desapareix.



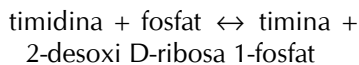
Més tard s'ha discutit sobre la síndrome de Wolfram i sobre les troballes en 16 pedigrís amb aquesta malaltia. En la WS, a diferència de la síndrome sordesa–distonia–atròfia òptica causada per mutacions al gen *DDP* (a Xq22) que codifica una proteïna de l'espai intermembrana probablement implicada en el sistema d'import de transportadors de metabòlits (Koehler 1999), la proteïna mutant *WFS1* sembla que es localitza a reticle endoplasmàtic, i no a mitocondri (Takeda 2001).

Encara no es coneix la funció precisa de *WFS1*, però en breu poden aparèixer noves dades que ajudin a clarificar quines són les funcions cel·lulars alterades en la WS. A la pàgina 63 s'ha esbossat una hipòtesi que intenta explicar l'associació de delecions mitocondrials amb la síndrome de Wolfram. Amb tot, és difícil formular



una hipòtesi amb base prou sòlida car en poques ocasions ha estat possible estudiar teixits diana de malalts i, per tant, demostrar l'existència d'aquestes delecions al mtDNA. Quan es compara la síndrome de Wolfram amb altres malalties mitocondrials com ara l'oftalmoplegia externa progressiva (autosòmica dominant -adPEO- o autosòmica recessiva -arPEO) o l'encefalomiopatia neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE), s'observa que les delecions al mtDNA han estat detectades en el múscul esquelètic de les persones afectades (Hirano 1994; Papadimitriou 1998). Rarament s'han pogut identificar en sang.

La MNGIE és causada per mutacions al gen de la timidina fosforilasa (*TP*), situat en la regió 22q13.32-qter (Nishino 1999). La *TP* catalitza la reacció de fosforilació reversible



i probablement juga un paper clau en la síntesi de DNA ja que regula la disponibilitat de timidina.

Pel que fa a l'ad-PEO, un dels gens responsables és *ANT1*, que codifica la isoforma específica de cervell, cor i múscul esquelètic del transportador del nucleòtid d'adenina (Kaukonen 2000). Un altre és *POLG*, que codifica la DNA polimerasa mitocondrial  $\gamma$  i presenta mutacions també en famílies ar-PEO (Van Goethem 2001). El tercer gen relacionat amb l'ad-PEO és *C10orf2*, que codifica una proteïna semblant a la primasa/helicasa del bacteriòfag T7, anomenada Twinkle (Spelbrink 2001). Spelbrink *et al.* proposen que les mutacions a Twinkle podrien estar provocant un increment de la hidròlisi de nucleòtids, fet que repercutiria en un desajust de la quantitat de desoxinucleòsid fosfats a l'interior del mitocondri, de forma similar als efectes causats per mutacions als gens *ANT1* i *TP*. D'aquesta manera es crearia un dèficit de dNTP que podria impedir la replicació del mtDNA i, com a conseqüència, generaria dins del mitocondri excessives cadenes amb els extrems 3' lliures, potencials substrats per a recombinacions il·legítimes (Spelbrink 2001).

En el múscul esquelètic no existeix activitat *TP* però, curiosament, s'hi detecten alteracions mitocondrials en malalts amb MNGIE<sup>39</sup>, per això

Nishino *et al.* suggereixen que aquestes alteracions associades a l'encefalomiopatia són epifenòmens, i proposen que l'activitat *TP* és necessària d'una manera indirecta per al manteniment del mtDNA en aquest teixit (Nishino 1999).

Els treballs suara esmentats (dos d'ells molt recents) semblen confirmar "velles" sospites que la maquinària de replicació/reparació del mtDNA està involucrada en alguns casos de PEO en els quals existeixen delecions al mtDNA que s'hereten de forma mendeliana (Zeviani 1989). Potser ens trobem a les portes de la definició d'una nova classe de malalties mitocondrials. Estudis ulteriors determinaran si les malalties associades a delecions al mtDNA estan causades per desequilibris en la fracció mitocondrial de nucleòtids. Ara per ara el mecanisme(s) pel qual les delecions múltiples al mtDNA es generen (i acumulen) és desconegut, tot i que se n'han indicat dos: recombinació il·legítima<sup>40</sup> i lliscament durant la replicació.

Delecions similars a les identificades en malalts PEO o MNGIE han estat també detectades en teixits postmitòtics d'individus control, per bé que en una proporció molt reduïda (Kajander 2000). El grup del Dr Jacobs suggereix la possibilitat que aquestes molècules delecionades -anomenades *sublimons*- es trobin normalment en equilibri amb les molècules de mtDNA salvatge, i només en condicions patogèniques s'amplifiquin i acumulin (i contribueixin llavors a l'alteració del funcionament cel·lular (Van Goethem 2001)). En aquest cas l'acumulació de molècules delecionades podria ser conseqüència de tres mecanismes diferents: 1) activació dels processos que les generen, 2) inhibició dels processos que les eliminen, i 3) una alteració temporal de la seva importància en la selecció (per avantatges replicatius o fenotípics).

Carozzo *et al.* van estudiar els músculs esquelètics de quatre pacients amb ad-PEO i tres pacients amb ar-PEO i van veure que les delecions múltiples detectades a les biòpsies musculars no eren presents en les cèl·lules satèl·lits aïllades de les mateixes (Carozzo 1999). Arran d'aquestes troballes proposaren que les delecions múltiples observades en la PEO són mutacions somàtiques que tan sols es fan detectables després de la fusió de les cèl·lules

<sup>39</sup> Delecions múltiples al mtDNA, reducció de les activitats enzimàtiques de la CRM, RRF, etc.

<sup>40</sup> Freqüentment els punts de trencament de les delecions coincideixen en seqüències repetides de fins a 13 pb.



musculars i la diferenciació en fibres musculars postmitòtiques.

La millor caracterització de WFS1 i la identificació del nou gen WFS2 i el producte que codifica, poden ajudar a conèixer si alteracions en aquests loci afecten directament el mitocondri i són les responsables de les delecions al mtDNA de cervell i altres teixits descrites en alguns pacients, o bé si aquestes delecions s'han produït de forma secundària, com en el cas de l'ad-PEO i la MNGIE. Serà interessant saber si en la patogènesi de la WS es dona alteració de l'homeòstasi del  $\text{Ca}^{2+}$  en el reticle endoplasmàtic (i per tant hi ha desregulació mitocondrial i cel·lular). Com ja s'ha esmentat, entre el RE i el mitocondri existeix una relació molt estreta, físicament i funcionalment. Ambdós modulen la concentració de  $\text{Ca}^{2+}$ , segon missatger ubic responsable del control de nombrosos processos cel·lulars, incloent l'expressió gènica<sup>41</sup>. Molt recentment ambdues estructures han estat implicades en la regulació de l'apoptosi en un model animal per a l'estudi de la malaltia d'Alzheimer (Ghribi 2001).

Conèixer les funcions de WFS1 —codificada a 4p16— i de WFS2 —codificada a 4q22-24—, pot ser útil a més per a entendre els mecanismes que existeixen al rerafons d'altres síndromes en les quals els malalts també pateixen de diabetis, sordesa o atròfia òptica.



Les particularitats de la genètica mitocondrial (diversos investigadors afirmen que cal considerar-la com una veritable genètica de poblacions) afegeixen complexitat al ja prou difícil terreny de la malaltia humana, en especial l'hereditària. Fins i tot quan es descobreixen alteracions mitocondrials en tots els pacients amb una determinada malaltia o síndrome, no és immediat arribar a la seqüència d'esdeveniments implicats en la patogènesi de la mateixa. Aquest és el cas de la quarta malaltia tractada en aquesta memòria, la lipodistròfia associada a teràpia antivírica. Tots els pacients examinats presentaren alteracions mitocondrials, bé histològiques, bioquímiques o genètiques. A pesar d'això i perquè cal l'estudi d'altres pacients lipodistròfics, en aquests moments no podem assegurar que la LD sigui

<sup>41</sup> Increments anòmals de calci poden ocasionar arteriosclerosi, hipertèrmia maligna, hipertensió i problemes psiquiàtrics.

conseqüència d'alteracions mitocondrials, provocades aquestes per les teràpies antivíriques utilitzades. Les anomalies mitocondrials i la LD podrien ser dues conseqüències de la HAART independents. És concebible que el mecanisme desencadenat pels antivírics responsable de la LD no involucri al mitocondri, malgrat que per les dades de què disposem en l'actualitat sembla poc probable. L'afectació del mitocondri per part de teràpies anti-HIV s'ha revisat a la **INTRODUCCIÓ** (pàg. 43). Als fenòmens de depleció, alteracions estructurals i dèficit de la CRM descrits en pacients HIV tractats, cal afegir les delecions al mtDNA de múscul esquelètic en tots els pacients amb lipodistròfia estudiats.

A partir d'ara és necessari seguir aprofundint en l'estudi de la LD associada a HAART. Per tant és imprescindible aconseguir la participació de més pacients lipodistròfics i més controls HIV-positius, primer per a establir si la disfunció mitocondrial és un pas previ i necessari per a la LD. A la vegada, és molt important reconèixer les molècules antivíriques responsables, o el patró terapèutic que "engega" la LD i la disfunció mitocondrial, i dissenyar estratègies alternatives contra la infecció vírica que no presentin efectes secundaris tan molestos.

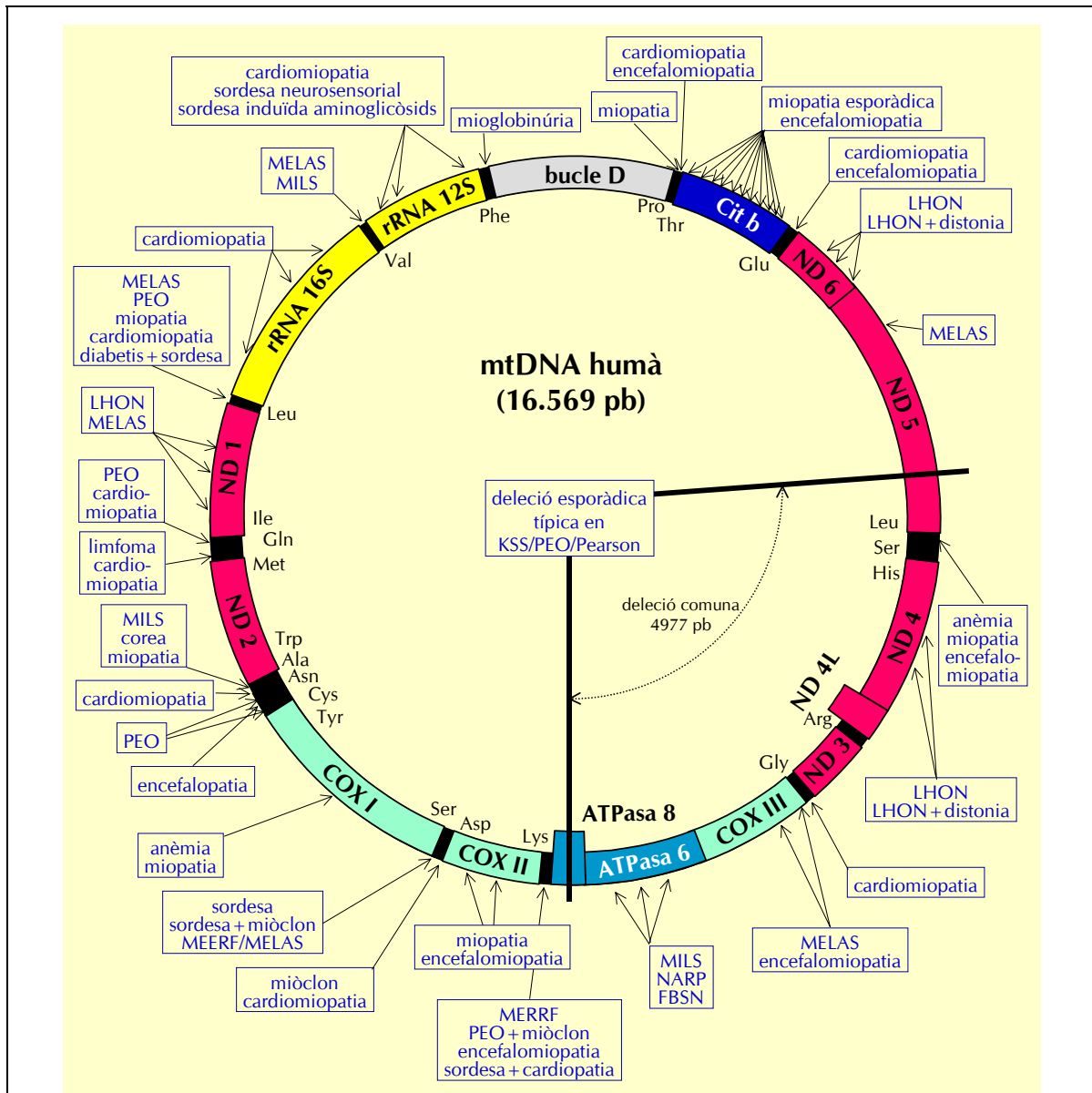


Les quatre malalties exemplifiquen que una disfunció mitocondrial pot ser conseqüència de: 1) defectes al mtDNA, 2) defectes al DNA nuclear i 3) efectes nocius de determinades substàncies ambientals, incorporades a l'organisme per hàbits tòxics, tractaments mèdics o altres raons. Un aspecte que sorprèn dins de la medicina mitocondrial és el fet que s'han descobert moltes més alteracions del genoma mitocondrial que no pas pel genoma nuclear, quan el nombre de proteïnes que codifica el primer és molt menor que el que codifica el segon. Si considerem únicament els complexos que intervenen a la CRM i la fosforilació oxidativa, 13 subunitats són codificades pel mtDNA, mentre que 71 són codificades pel nDNA.

Segurament hi ha contribuït la relativa "comoditat" d'investigar un genoma de tan sols 16 kb en front a abordar la recerca de gens responsables dins de la "immensitat" del genoma nuclear. Per una altra banda, els estudis de lligament es veuen limitats perquè els grups familiars són cada cop més escassos (sobretot en els països més "desenvolupats", que són els que







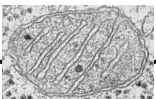
**FIGURA 16. MALALTIES ASSOCIATES A DEFECTES EN EL mtDNA.**

Modificada de DiMauro i Andreu, (DiMauro 2000). Els gens dels tRNA s'identifiquen pels aminoàcids corresponents segons el codi de tres lletres. FBSN, necrosi del cos estriat bilateral familiar. La resta de les sigles es descriuen a l'apartat **Classificació de les malalties mitocondrials**, a la **INTRODUCCIÓ** (pàg. 18 i posteriors).

disposen de més recursos per a investigar). És a dir que probablement s'han identificat més mutacions al mtDNA perquè s'hi ha "treballat" molt més que sobre el nDNA. En certa manera no deixa de ser lògic que així hagi estat, ja que des del 1988 s'han anat identificant mutacions al mtDNA d'una forma contínua. En l'actualitat hi ha més de 100 mutacions puntuals descrites, i al voltant de 50 són patogèniques. La **FIGURA 16** és un mapa de morbiditat en el que es recullen les malalties associades a mutacions en el mtDNA fins el gener de 2000.

I dins del cercle de 16 kb encara queda molta feina...

Un altre factor que pot fer que el nombre de defectes nuclears identificats responsables de malalties mitocondrials humanes sigui molt menor al de defectes en el genoma mitocondrial és que la mutació de certes proteïnes o complexos codificats pel nDNA siguin inviables. Fins ara tan sols s'han distingit mutacions patogèniques en subunitats nuclears dels complexos I i II, però no dels complexos III, IV i V. Sue i Schon afirmen que això pot ser degut a què els complexos I i II



proporcionen electrons a l'ubiquinona en paral·lel i, encara que falli un, l'altre pot seguir aportant electrons a la CRM. En canvi, determinades mutacions en subunitats dels altres complexos (que treballen "en sèrie") impediria completament la fosforilació oxidativa (Sue 2000).

condrials (Enriquez 1999). En general, però, encara es coneix molt poc dels efectes que aquestes vitamines, hormones, etc. tenen sobre el funcionament del mitocondri i les malalties mitocondrials.



A banda de les conseqüències de mutacions al mtDNA o al nDNA, el mitocondri es pot veure afectat per l'acció de substàncies alienes o no al metabolisme de l'individu. En aquesta memòria s'han tractat l'alcohol i el tabac, els anàlegs de nucleòsids i els inhibidors de proteases retrovíriques. Ja s'ha apuntat abans que altres molècules "naturals" poden incidir igualment sobre el funcionament mitocondrial. En aquest context és interessant esmentar que dins del bucle D s'han identificat zones que responen a vitamina D, hormona tiroïdal, àcid retinòic i glucocorticoides (Berdanier 2001). L'hormona tiroïdal no únicament modula gens nuclears sinó també gens mitocondrials, ja que s'ha demostrat que augmenta la transcripció dels mRNA mito-

La FIGURA 17 és un esquema de les relacions que existeixen entre el mitocondri i les malalties estudiades. Apareixen tres interrogants, però són alguns més els que encara queden per respondre. Cada cop és més gran el coneixement que tenim de les malalties mitocondrials, però els mecanismes patogènics responsables d'aquestes romanen bàsicament desconeguts. Perquè la seva notable especificitat de teixit i de símptomes? En la LHON, per exemple, l'únic teixit afectat és el nervi òptic, fins i tot en persones que en sang tenen la mutació primària del mtDNA en homoplàsmia. Mutacions en almenys set tRNA diferents són capaces de provocar cardiomiopatia (FIGURA 16).

L'explicació més clàssicament utilitzada és que cada teixit té el seu particular llindar de

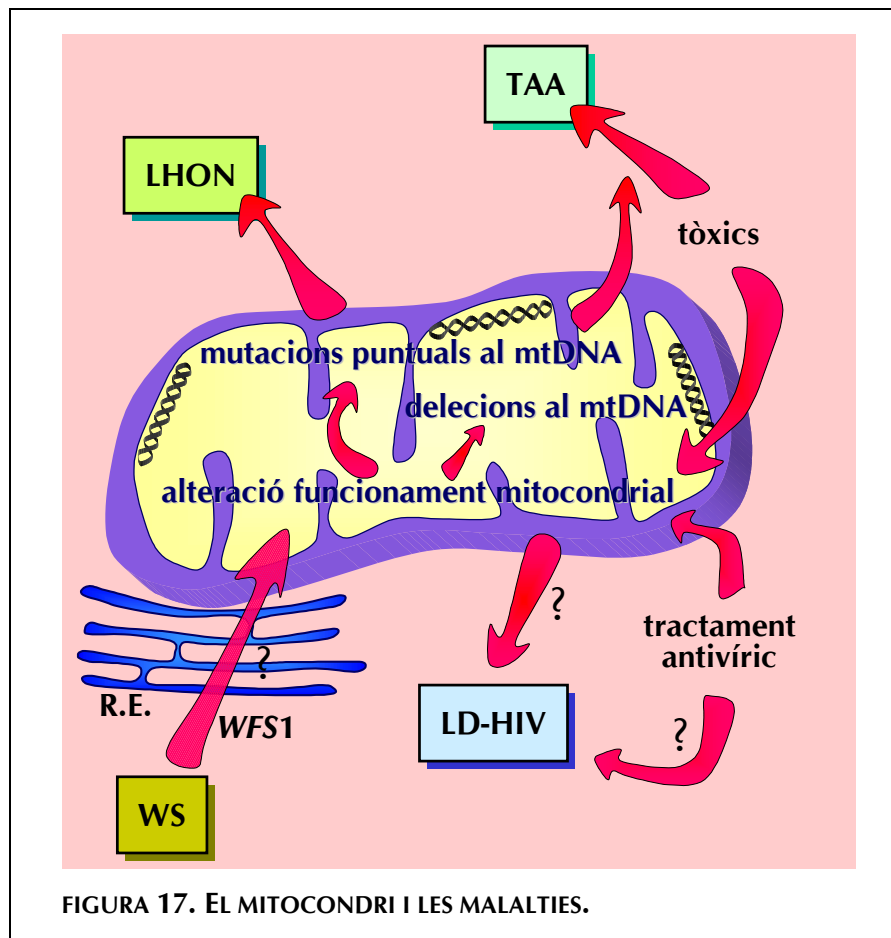


FIGURA 17. EL MITOCONDRI I LES MALALTIES.



vulnerabilitat en front a deficiències de la CRM i la fosforilació oxidativa i, a la vegada, poden existir diversos graus d'heteroplàsmia entre els diferents teixits. El mitocondri, però, realitza altres funcions a més de produir ATP i mantenir el potencial redox, com ara regular el contingut de  $Ca^{2+}$ , produir calor i participar en l'apoptosi. Una mutació pot afectar de manera especial alguna d'aquestes altres funcions mitocondrials, i en conseqüència, els teixits que més en depenen (Mazat 2001). Els mitocondris de diversos teixits o òrgans són en alguns casos morfològicament molt diferents (FIGURA 2, pàg. 10), i és probable que les diverses funcions que desenvolupen tinguin rellevàncies diferents segons el teixit.

Rossignol *et al.* han estudiat el control de la CRM i la fosforilació oxidativa en mitocondris de rata aïllats de múscul, cor, fetge, ronyó i cervell, i han determinat que el control d'aquest procés es distribueix entre totes les etapes, i que la distribució és exclusiva o particular de cada teixit. No existeix, aleshores, un pas en la via que sigui l'únic que limiti la velocitat de síntesi d'ATP. Aquests investigadors estableixen dos grups diferents de teixits segons la distribució dels coeficients de control. En el primer es troben el múscul i el cor, controlats bàsicament des de la cadena respiratòria; en el segon, el fetge, el ronyó i el cervell, controlats en la fase de fosforilació per l'ATP sintasa (complex V) i l'ANT<sup>42</sup> (Rossignol 2000). Per tant, s'ha demostrat (si més no, en rata) que existeixen diferències entre teixits quant al control de la fosforilació oxidativa *in vitro*, utilitzant sistemes experimentals en els que l'única variable ha estat l'òrgan de procedència dels mitocondris. *In vivo* participen a més altres factors que contribueixen a aquestes diferències entre teixits: els requeriments energètics, el tipus de substrat disponible per a la CRM, l'estat de l'òrgan (p.ex. múscul en repòs o en exercici), la quantitat d'enzims (en fetge la quantitat d'ANT és quatre vegades menor que en múscul) (Rossignol 2000).



Tant en la LHON com la TAA i la WS es dona afectació de cèl·lules nervioses. En la lipodistròfia, a més de la redistribució del greix corporal, hi ha alteració dels mitocondris de, com a mínim,

<sup>42</sup> Una classificació d'aquest tipus podria explicar que una disminució en l'activitat de la COX del 80% provoqui una lleugera reducció en la respiració mitocondrial de fetge però de fins el 40% en mitocondris de cor (Rossignol 1999).

múscul esquelètic. La WS pot afectar a més el pàncrees. En un article molt interessant de novembre de l'any 2000 Eric A. Schon reflexiona sobre el tipus de cèl·lules més freqüentment alterades en les malalties mitocondrials, i arriba a la conclusió que normalment són cèl·lules "excitatòries", cèl·lules que sovint es "dediquen" a importar i exportar ions i petites molècules a través de les seves membranes plasmàtiques (Schon 2000). Schon afegeix els següents exemples:  $Ca^{2+}$  en les fibres musculars; neurotransmissors,  $Na^+$  i  $K^+$  en les neurones; hormones en teixits endocrins. Finalment afegeix que no és una casualitat que la majoria de bombes i canals de transport necessitin ATP per al seu funcionament.



La investigació biomèdica ha de resoldre encara moltes qüestions dins del camp de les mitocondriopaties clàssiques. A mida que s'avança en l'estudi de les malalties humanes en general, van sorgint nous dubtes sobre el paper del mitocondri en aquestes, i en l'actualitat es poden trobar hipòtesis que relacionen aquest abundant i gairebé universal òrganul amb, per exemple, malalties tan distintes com l'autisme<sup>43</sup> i el càncer.

En un treball amb teixits cancerosos de bufeta (n=14), cap i coll (n=13), i pulmó (n=14) s'han identificat 253 polimorfismes al mtDNA extret (57 descrits per primer cop) i 39 mutacions somàtiques en la seva majoria homoplàsmiques (Fliss 2000). El mitocondri ja es va relacionar amb el procés tumoral fa molts anys, en veure que cèl·lules canceroses tenien una respiració alterada i l'activitat glucolítica elevada. El 1969 Clayton i Vinograd detectaren la presència majoritària de dímers de mtDNA en leucòcits leucèmics humans (Clayton 1969). Amb tot, la rellevància de les mutacions recentment identificades en el context del desenvolupament tumoral serà difícil de determinar. En l'actualitat no se sap si les mutacions al mtDNA intervenen en les primeres etapes oncogèniques o bé són seleccionades durant la proliferació tumoral.

Des d'una perspectiva oposada a la que representa el creixement cel·lular sense control, al mitocondri se li ha reconegut un paper en la regulació de la mort cel·lular (apartat **Apoptosi**,

<sup>43</sup> Diversos treballs posen de manifest alteracions del metabolisme energètic en pacients autistes (Lombard 1998).





pàg. 12). Constantment s'estan identificant noves molècules que actuen en el mitocondri i que alteren la permeabilitat de les membranes mitocondrials. L'augment de la permeabilitat (i també el trencament definitiu) de la membrana mitocondrial externa pot causar l'alliberament de citocrom *c*, procaspases i factor inductor d'apoptosi; en el cas de la membrana interna es pot reduir el gradient de protons que manté el potencial transmembrana, entre d'altres efectes. Tots aquests esdeveniments intervenen en l'apoptosi. En alguns tumors s'ha observat que les membranes mitocondrials no canvien la seva permeabilitat, i com a resultat les cèl·lules tumorals són resistentes a l'apoptosi. Per això experimentalment s'estan assajant diverses substàncies antitumorals que pretenen l'"obertura" de les membranes mitocondrials d'aquestes cèl·lules.

En les situacions en les quals hi ha inhibició de la fosforilació oxidativa (causada per factors genètics o d'altre tipus) els electrons que no s'incorporen a la CRM deriven cap a la producció de ROS, amb la qual cosa augmenta el dany oxidatiu cel·lular. El dèficit en la producció d'ATP i el dany oxidatiu poden alterar el porus de transició mitocondrial (MTP) i fer que s'iniciï la mort cel·lular programada. Sembla que la interacció d'aquests tres fenòmens constitueix una part molt important de la base patofisiològica de les malalties neurodegeneratives i també de l'envelliment (Wallace 2001). En aquest sentit, el 1998 es va formular una hipòtesi que proposava que la disminució en l'activitat del complex I detectada en la substància nigra de cervells de malalts de Parkinson podria ser capaç de provocar una reducció del potencial de membrana interna que faria que les neurones d'aquesta regió fossin més susceptibles de patir apoptosi (Tatton 1998). Un mecanisme anàleg es va suggerir per a la malaltia d'Alzheimer en la qual existeix un defecte en la funció de la COX (c. IV) (Cassarino 1998).

La confirmació d'aquestes idees (potser amb l'ajut de les dades que aportaran els animals *knockout*) obrirà la possibilitat d'una nova estratègia terapèutica per a les malalties neurodegeneratives, mitjançant, per exemple, la utilització de molècules que impedeixin la disminució del  $\Delta\Psi_m$  i l'obertura del porus de transició mitocondrial.

Se sap que són més de 300 gens els que controlen el sistema genètic mitocondrial de llevats. Pel que fa a cèl·lules animals, tan sols en la fosforilació oxidativa intervenen al voltant de 80 polipèptids diferents. És a dir que davant anomalies en el funcionament mitocondrial existeixen nombroses molècules potencialment responsables. A més a més, les tasques que desenvolupen els mitocondris estan íntimament lligades a l'expressió de gens nuclears tan directa com indirectament, ja que diverses vies del metabolisme intermediari depenen de la síntesi d'ATP. Malgrat l'evident complexitat, però, cal perseverar en la identificació dels gens responsables de malalties, en primer lloc perquè es necessita per tal d'oferir un diagnòstic acurat (especialment interessant donada la coincidència de símptomes característica de les malalties mitocondrials); en segon lloc perquè possibilita que s'obrin noves i millors perspectives en el tractament de les persones afectades.



En l'última dècada del segle XX s'han publicat milers d'articles sobre múltiples temes en els quals els mitocondris estan d'alguna forma implicats, i sembla que la tendència es mantindrà si més no a mig termini. L'any 2000 es va fundar la *Mitochondria Research Society*<sup>44</sup>, que té com a principal propòsit trobar una cura per a les malalties mitocondrials i promoure l'estudi de les mateixes des de diversos camps. El juny d'aquest any 2001 ha publicat el primer número de la seva revista oficial, *Mitochondrion*. Aquest fet és indicatiu que el "mercat" de la recerca mitocondrial està lluny d'esgotar-se. Fora realment pretensions, tot i que molt desitjable, creure que en poc més de 10 anys es desvetllarien tots els misteris ocults darrera les malalties mitocondrials. En aquest període a penes s'ha pogut esbrinar l'etiologia d'aquestes malalties i ara és necessari entendre la patogènesi de les mateixes.



<sup>44</sup> <<http://www.mitoresearch.org>>

