



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

MUTACIÓN MITOCONDRIAL EN EL GEN MT-TL1 COMO CAUSAL DE  
DIABETES DE HERENCIA MATERNA Y SORDERA.

PRADO TORRES ELIZABETH NICOL  
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA  
2021



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

MUTACIÓN MITOCONDRIAL EN EL GEN MT-TL1 COMO  
CAUSAL DE DIABETES DE HERENCIA MATERNA Y SORDERA.

PRADO TORRES ELIZABETH NICOL  
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA  
2021



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

MUTACIÓN MITOCONDRIAL EN EL GEN MT-TL1 COMO CAUSAL DE DIABETES  
DE HERENCIA MATERNA Y SORDERA.

PRADO TORRES ELIZABETH NICOL  
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

SILVERIO CALDERON CARMEN ELIZABETH

MACHALA, 22 DE SEPTIEMBRE DE 2021

MACHALA  
22 de septiembre de 2021

# MUTACIÓN MITOCONDRIAL EN EL GEN MT-TL1 COMO CAUSAL DE DIABETES DE HERENCIA MATERNA Y SORDERA.

*por* Elizabeth Nicol Prado Torres

---

**Fecha de entrega:** 27-sep-2021 05:36p.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 1659183082

**Nombre del archivo:** -TL1\_COMO\_CAUSAL\_DE\_DIABETES\_DE\_HERENCIA\_MATERNA\_Y\_SORDERA..docx  
(32.02K)

**Total de palabras:** 1760

**Total de caracteres:** 9813

## CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, PRADO TORRES ELIZABETH NICOL, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Mutación mitocondrial en el gen MT-TL1 como causal de diabetes de herencia materna y sordera., otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 22 de septiembre de 2021



PRADO TORRES ELIZABETH NICOL  
0705183044

## **DEDICATORIA**

A Dios, por el regalo de la vida, por las bendiciones recibidas y por permitirme gozar de este momento tan crucial en mi formación académica.

A mi madre, quien representa el pilar fundamental en mi vida y mi más grande ejemplo de esfuerzo, valentía y sacrificio. Su amor y su apoyo incondicional jamás me han faltado.

A mi hijo, quien es mi vida entera y mi principal fuente de motivación para superarme día tras día, con el propósito de proporcionarle bienestar y un mejor porvenir.

Ellos son el motor de mi vida.

## **AGRADECIMIENTO**

En primer lugar, mi agradecimiento está dirigido a Dios por darme la vida, por ser la luz que ilumina el camino correcto forjando mi destino y por cada una de sus bendiciones.

Gracias a mi madre, por confiar y creer en mí, por los consejos, valores y principios que me ha inculcado.

A la Dra. Carmen Silverio, quien, con su dirección, conocimiento, enseñanza y colaboración permitió el desarrollo de este trabajo.

## RESUMEN

La diabetes de herencia materna y sordera es un síndrome caracterizado por la mutación m. 3243 A>G en el ADNmt, descubierta en el año 1992 como un nuevo subtipo de diabetes. Según la OMS (2019), del total de la población diabética mundial, el 1-2% pertenecen a los tipos de diabetes monogénicas como el síndrome de MIDD; mientras que, la prevalencia de diabetes en Ecuador es del 7,1 al 7,8%.

El objetivo de este trabajo es caracterizar genéticamente la diabetes de herencia materna y sordera (MIDD), mediante revisión bibliográfica en artículos y revistas científicas de gran impacto, para identificar los trastornos clínicos específicos de esta enfermedad.

Se plantea el caso clínico de una mujer en estado de gestación que al ingresar al hospital presentó descompensación física, diagnóstico de DM1 con antecedentes hereditarios e hipoacusia bilateral neurosensorial. Se le realizaron exámenes múltiples, detectándole distrofia macular bilateral y una mutación m.3243 A>G en el gen MT-TL1.

La prueba genética confirmó la presencia del síndrome de MIDD en la paciente, empleando la técnica de PCR en tiempo real debido a su sensibilidad, exactitud y rapidez, siendo de gran importancia para detectar la mutación presente en el ADNmt de la paciente; relacionándose con el ADN nuclear debido a que, sus progenitores poseen precedentes de diabetes, por lo cual, existe una gran probabilidad de que en su ADN nuclear existan mutaciones de este tipo.

Los trastornos clínicos más característicos que un paciente con síndrome de MIDD puede presentar son: insulino-dependencia, distrofia máculorretineal, hipoacusia, estatura e IMC bajos.

**PALABRAS CLAVES:** *ADNmt, Gen MT-TL1, Mutación m.3243 A>G, Síndrome de MIDD.*



## ABSTRACT

Diabetes of maternal inheritance and deafness is a syndrome characterized by the m mutation. 3243 A>G in mtDNA, discovered in 1992 as a new subtype of diabetes. According to the WHO (2019), of the total world diabetic population, 1-2% belong to monogenic types of diabetes such as MIDD syndrome; while, the prevalence of diabetes in Ecuador is 7.1 to 7.8%.

The objective of this work is to genetically characterize maternal inheritance diabetes and deafness (MIDD), by means of a bibliographic review in articles and scientific journals of great impact, to identify the specific clinical disorders of this disease.

We present the clinical case of a pregnant woman who presented physical decompensation upon admission to the hospital, a diagnosis of DM1 with a hereditary history and bilateral sensorineural hearing loss. Multiple examinations were performed, detecting bilateral macular dystrophy and a m.3243 A>G mutation in the MT-TL1 gene.

The genetic test confirmed the presence of the MIDD syndrome in the patient, using the real-time PCR technique due to its sensitivity, accuracy and speed, being of great importance to detect the mutation present in the patient's mtDNA; being related to nuclear DNA due to the fact that its parents have precedents of diabetes, therefore, there is a great probability that mutations of this type exist in their nuclear DNA.

The most characteristic clinical disorders that a patient with MIDD syndrome can present are: insulin dependence, maculoretinal dystrophy, hearing loss, low stature and BMI.

**KEYWORDS:** *ADNmt, Gen MT-TL1, Mutación m.3243 A>G, Síndrome de MIDD.*

## ÍNDICE

<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	6
<b>2.1 OBJETIVO GENERAL</b> .....	7
<b>2.1.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	7
<b>2.2.1 DIABETES MELLITUS</b> .....	8
<b>2.2.1.1 CLASIFICACIÓN</b> .....	8
<b>2.2.2 CÉLULA</b> .....	8
<b>2.2.2.1 CONCEPTO DE CÉLULA</b> .....	8
<b>2.2.2.2 FUNCIÓN CELULAR</b> .....	8
<b>2.2.2.3 ESTRUCTURA CELULAR</b> .....	9
<b>2.2.2.3.1 MITOCONDRIA</b> .....	9
<b>2.2.2.3.1.1 SÍNDROME DE MIDD</b> .....	9
<b>2.2.2.3.1.1.1 DIAGNÓSTICO</b> .....	10
<b>2.2.2.3.1.1.2 TRATAMIENTO</b> .....	10
<b>2.2.2.3.1.1.3 PREVENCIÓN</b> .....	10
<b>2.2.3 TÉCNICAS MOLECULARES</b> .....	10
<b>2.2.3.1 TÉCNICA PCR EN TIEMPO REAL</b> .....	10
<b>2.2.3.2 SECUENCIACIÓN CAPILAR AUTOMATIZADA FLUORESCENTE</b> ....	11
<b>2.3 METODOLOGÍA</b> .....	11
<b>2.3.1 CASO PRÁCTICO</b> .....	11
<b>2.4 CONCLUSIÓN</b> .....	12
<b>3. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	14

## 2. INTRODUCCIÓN

El síndrome de MIDD o diabetes de herencia materna y sordera se descubrió en el año 1992 en un paciente de 36 años con diabetes tipo II de 12 años de evolución, con disminución de la sensibilidad auditiva (hipoacusia) de tipo neurosensorial, precedida al inicio de la diabetes, causada por la mutación del ADNmt m. 3243 A>G. Desde esta fecha, el síndrome MIDD ha sido constituido como un nuevo subtipo de diabetes cuya mutación impide el ingreso del aminoácido leucina en la mitocondria<sup>1</sup>.

La mitocondria es la única organela celular dotada de ADN propio (ADN nuclear -ADNn- y ADN mitocondrial -ADNmt) con capacidad de producir y almacenar gran cantidad de energía. La característica más destacada del ADNmt es su transmisión por herencia materna; además de, su alta tasa de mutación que afecta directamente al funcionamiento energético de la célula dando lugar a un sinnúmero de enfermedades mitocondriales<sup>2</sup>. Una de las mutaciones puntuales de mayor relevancia es la m. 3243 A>G del gen MT-TL1 (Leucina del ARNt – AUU), la cual ha sido identificada como la causante principal del síndrome de MIDD (Diabetes de herencia materna y sordera) en el 85 % de los casos<sup>3</sup>.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2019, de toda la población diabética a nivel mundial, corresponde del 1 al 2% a diabetes monogénicas donde se incluye la Diabetes de herencia materna y sordera; sin embargo, dada su sintomatología poco conocida suele confundirse como Diabetes Mellitus 1 (DM1) o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)<sup>2</sup>. Según datos del Instituto de Estadística y Censos del Ecuador (INEC), entre los años 2016 y 2017 la segunda causa de mortalidad en mujeres y la tercera en hombres fue producto de la diabetes.

En el año 2018, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) realizó una encuesta en la que refleja que en Ecuador el porcentaje de personas que convive con diabetes oscila entre el 7,1 y el 7,8%.

Por lo antes expuesto, el objetivo de este trabajo está dirigido a caracterizar genéticamente la diabetes de herencia materna y sordera (MIDD), mediante una revisión bibliográfica científica para la identificación de los trastornos específicos de la enfermedad.

## **2.1 OBJETIVO GENERAL**

Caracterizar genéticamente la diabetes de herencia materna y sordera (MIDD), mediante una revisión bibliográfica científica para la identificación de los trastornos específicos de la enfermedad.

### **2.1.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Analizar los documentos científicos sobre el ADN celular y su relación con el Síndrome de MIDD mediante revisión bibliográfica para delimitar la ubicación de la mutación genética.
- Establecer cuáles son los trastornos clínicos característicos del síndrome de MIDD mediante revisión bibliográfica para el diagnóstico clínico oportuno de este subtipo de diabetes.

## 2.2 MARCO TEÓRICO

### 2.2.1 DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus (DM) es una patología crónica dada por la alta concentración de glucosa en la sangre, lo que se denomina hiperglucemia, provocando que la función de la insulina sea deficiente<sup>4</sup>.

#### 2.2.1.1 CLASIFICACIÓN

- **Diabetes Mellitus Insulinodependiente (DMID) o tipo 1:** El organismo se necesita adquirir insulina exógena debido a que el páncreas no produce la insulina endógena suficiente para controlar los niveles de glucosa en la sangre<sup>5</sup>.
- **Diabetes Mellitus No Insulinodependiente (DMNI) o tipo 2:** Patología en la que nuestro organismo no utiliza la insulina producida por el páncreas de manera eficaz<sup>6</sup>.
- **Diabetes Gestacional:** La insulina que se necesita en la gestación no se produce, ni se utiliza de manera suficiente, por lo que la glucosa se acumula en la sangre<sup>7</sup>.

### 2.2.2 CÉLULA

#### 2.2.2.1 CONCEPTO DE CÉLULA

La célula es la unidad anatómica, estructural y funcional más pequeña y básica de todos los organismos vivos<sup>8</sup>.

#### 2.2.2.2 FUNCIÓN CELULAR

La célula tiene la capacidad de realizar funciones vitales y complejas como:

- Construcción de tejidos que den soporte al cuerpo y sus órganos<sup>8</sup>.
- Producción de sustancias importantes y necesarias para la vida y autorregulación del organismo<sup>8</sup>.

- Descomposición de los nutrientes absorbidos y/o transportados por el cuerpo<sup>8</sup>.
- Detección y eliminación de organismos extraños<sup>8</sup>.
- Coordinación de los procesos celulares, para enviar información y generar reacciones específicas<sup>8</sup>.
- La célula se combina con otras células sexuales de la misma especie para dividirse por mitosis y dar lugar a una nueva vida.<sup>8</sup>.

### 2.2.2.3 ESTRUCTURA CELULAR

- **Membrana plasmática.** Capa doble de fosfolípidos que delimita la célula del medio que la rodea.
- **Pared celular.** Barrera que le otorga resistencia y rigidez a la célula.
- **Núcleo.** Contiene el material genético de célula (ADN).
- **Citoplasma.** Sustancia gelatinosa que alberga a los orgánulos y ayuda a su movimiento.
- **Orgánulos.** Estructuras internas de la célula que desempeñan funciones específicas.

#### 2.2.2.3.1 MITOCONDRIA

Las mitocondrias son los orgánulos que confieren energía a las células, poseen la capacidad de replicar, transcribir y traducir su información genética (ADNmt)<sup>8</sup>. Debido a que el ADNmt no presenta histonas y los sistemas de reparación son escasos, el porcentaje de mutaciones es hasta 10 veces mayor que en el ADN nuclear<sup>9</sup>.

##### 2.2.2.3.1.1 SÍNDROME DE MIDD

El síndrome de diabetes y sordera de herencia materna (MIDD) es una patología extraña que se encuentra ligada a la pérdida auditiva neurosensorial de origen genético, a consecuencia de una mutación en el ADNmt (m.3243A>G) que tiene lugar en el gen MT-TL1. Las características principales incluyen

insulinodependencia, distrofia máculorretineal, sordera (neurosensorial, bilateral, progresiva), estatura baja acompañada de un índice de masa corporal bajo<sup>10</sup>.

#### **2.2.2.3.1.1.1 DIAGNÓSTICO**

Cuando hay sospecha de MIDD, una prueba genética del ADNmt es lo más adecuado para identificar una mutación 3243A>G<sup>10</sup>, así como también los exámenes de orina y lavado bucal, ya que poseen gran cantidad de heteroplasmia, otorgándoles mayor sensibilidad. La prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en tiempo real, es la más empleada en estos casos<sup>10</sup>.

#### **2.2.2.3.1.1.2 TRATAMIENTO**

El tratamiento para MIDD es similar al de la DM normal, sin embargo, estos pacientes desarrollan insulinodependencia con más rapidez, por lo que se recomienda la insulinoterapia de manera inmediata<sup>10</sup>. Es recomendable usar enzimas convertidoras de angiotensina (IECAs), además de un control permanente de la tensión arterial<sup>11</sup> y el empleo de coenzima Q que es específica para esta patología<sup>11</sup>.

#### **2.2.2.3.1.1.3 PREVENCIÓN**

Actualmente se trabaja en la identificación de variantes genéticas de DM1 y DM2 a partir de datos genéticos generales, lo que indicaría la susceptibilidad genética para desarrollar DM. <sup>11</sup>

### **2.2.3 TÉCNICAS MOLECULARES**

Las técnicas moleculares permiten analizar, identificar y/o cuantificar cadenas genéticas específicas de proteínas, ARN y ADN<sup>12</sup>.

#### **2.2.3.1 TÉCNICA PCR EN TIEMPO REAL**

Técnica amplificadora de una región específica de ADN, añadiendo marcadores fluorescentes que permite conocer la cantidad de ADN original e identificar variaciones genéticas<sup>13</sup>.

### **2.2.3.2 SECUENCIACIÓN CAPILAR AUTOMATIZADA FLUORESCENTE**

Determina el orden de las bases Adenina, Citosina, Guanina y Timina en un fragmento de ADN. La secuenciación automática puede emplearse para evaluar el fenotipo y la secuencia del gen que puede estar afectado, así mismo, es usado como método de screening en la localización de nuevas mutaciones ya que presentan una alta sensibilidad<sup>14</sup>.

## **2.3 METODOLOGÍA**

### **2.3.1 CASO PRÁCTICO**

Paciente mujer de 31 años en estado de gestación ingresó a la sala obstétrica de alto riesgo del Hospital San Juan de Dios (Costa Rica), descompensada, bajo peso materno y con diagnóstico de DM1. Su anamnesis describió trastornos auditivos a partir de los 20 años con una audiometría que documentó hipoacusia de tipo neurosensorial, a los 23 años acudió a control en una clínica por diabetes mellitus, dispepsia e irregularidad menstrual. Su tratamiento se basó en una dieta combinada con hipoglicemiantes orales, sin embargo, 2 años después requirió tratamiento con insulina. Cuenta que se ha mantenido estable con su enfermedad y no ha presentado descompensaciones glicémicas importantes<sup>10</sup>.

Al momento del ingreso hospitalario el peso fue de 36,2 kg, talla de 1,42 cm (IMC 18,2 kg/ cm<sup>2</sup>) y se aplicó un esquema de múltiples dosis de insulina. En sus antecedentes presentaba hipoacusia bilateral neurosensorial, su desarrollo psicomotor y puberal fue normal. Refirió como precedente hereditario de diabetes a su tía abuela materna y abuelo paterno. Debido a los datos proporcionados se solicitó la valoración por el servicio de endocrinología, quienes destacaron que la paciente presentó niveles normales de insulina (8.2 uIU/ml), péptido C normal (2.18 ng/ml), IGF-1 bajo para la edad (119 ng/ml) y hormona de crecimiento basal suprimida (0.06 ng/ml). En ese momento se solicitó el estudio de anticuerpos Anti-GAD y Anti Insulina los cuales dieron resultados negativos. Además, fue valorada por el servicio de Oftalmología y se detectó distrofia macular bilateral<sup>10</sup>.

En el Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y Alto Riesgo en su división de genética molecular, se realizó un estudio genético en muestra de sangre total con



extracción de ADN mitocondrial para confirmar la presencia de la mutación. En este estudio se detectó la mutación m.3243A>G en el gen MT-TL1 en estado de heteroplasmia, pero no se observó los porcentajes de heteroplasmia. Las regiones del estudio del ADN mitocondrial fueron amplificadas por medio de la PCR en tiempo real y posteriormente analizadas mediante secuenciación capilar automatizada fluorescente, reportándose como primer caso del síndrome de MIDD, con diagnóstico establecido por pruebas genéticas<sup>10</sup>.

La técnica de PCR en tiempo real es de mayor sensibilidad, exactitud y rapidez porque a través de muestras sanguíneas sin condiciones especiales en sus procesos de extracción, transporte y conservación, se puede identificar la mutación puntual m.3243A>G perteneciente al gen MT-TL1, permitiéndonos amplificar y cuantificar de forma simultánea el material genético presente, por medio de la detección y medición de la fluorescencia emitida por un fluoróforo<sup>15</sup>.

## **2.4 CONCLUSIÓN**

Los últimos estudios reflejan que en Reino Unido una manera de reducir el riesgo de enfermedades mitocondriales es la Técnica de Sustitución Mitocondrial (MRT), que consiste en la extracción del ADN nuclear de un ovocito perteneciente a una mujer que presente la mutación en el ADNmt y su transferencia a un ovocito anucleado de una donante sana. Esto daría como resultado un ovocito o cigoto con un ADN reconstituido, que tendrá igualmente relación genética con sus padres, pero con menor riesgo de padecer un síndrome mitocondrial debido a la donación que se realizó<sup>14</sup>.

El ADN nuclear es la información genética que ambos progenitores otorgarán a sus hijos, mientras que el ADNmt es aquel que únicamente es heredado de la madre, debido a que las células sexuales femeninas contienen mayor cantidad de mitocondrias.

La técnica molecular de qPCR en tiempo real es importante para detectar la mutación m.3243>G en el ADNmt y su relación con el ADN nuclear radica en que la paciente al poseer genes de ambos progenitores con antecedentes de diabetes, en su rama genealógica es propensa a heredar dicha alteración, porque en su ADN nuclear presenta mutaciones.

Después de la revisión bibliográfica en varios artículos científicos, se concluye que los trastornos clínicos más característicos del síndrome de MIDD son insulinoddependencia, distrofia máculorretineal, sordera, estatura e IMC bajos; presumiéndose estas características como un antecedente al diagnóstico clínico que posteriormente será confirmado con las respectivas pruebas genéticas.

### 3. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Cataldo, L. R.; Olmos, P.; Smalley, S. V.; Díez, A.; Parada, A.; Gejman, R.; Fadic, R.; Santos, J. L. Heteroplasmia de La Mutación Del ADN Mitocondrial m.3243A>G En La Diabetes y Sordera de Herencia Materna. *Rev. Med. Chil.* **2013**, *141* (3), 305–312.  
<https://doi.org/10.4067/S0034-98872013000300004>.
- (2) Javier Calás Torres, J.; Daniel de la Rosa Santana, J.; Vázquez Gutiérrez, G. Enfermedades Mitocondriales. De La Biología a La Clínica Mitochondrial Diseases. From Biology to the Clinic. *Rev. EsTuSalud* **2021**, *2* (3).
- (3) Goel, H.; Szczepanczyk, K.; Mirza, F. S. Late-Onset Melas with Midd: An Uncommon Age of Presentation. *AACE Clin. Case Reports* **2018**, *4* (3), 228–231. <https://doi.org/10.4158/ep171955.cr>.
- (4) Giraldo Ospina, G.; Forero Ronderos, C.; Céspedes Salazar, C. Síndromes Genéticos Asociados a Diabetes Mellitus. *Rev. Española Endocrinol. Pediátrica; Vol. 6 Núm. 2* **2015**, 60–77.
- (5) Fernandes, C. N.; Bezerra, M. M. M. O Diabetes Mellitus Gestacional: Causa e Tratamento / The Managemental Diabetes Mellitus: Cause And Treatment. *ID line Rev. Psicol.* **2020**, *14* (49), 127–139.  
<https://doi.org/10.14295/online.v14i49.2325>.
- (6) Quinde, C. F.; Lucas Parrales, E. N.; William, L. V.; Parrales Pincay, I. Prevalencia y Factores de Riesgo de Diabetes Tipo II. *RECIMUNDO Rev. Científica la Investig. y el Conoc.* **2018**, *2* (1), 530–549.  
<https://doi.org/10.26820/recimundo/2.1.2018.530-549>.
- (7) Carvajal Andrade, J. F.; Coello Muñoz, A. E.; Trujillo Correa, E. W.; Linares Rivera, C. H. Diabetes Gestacional: Incidencias, Complicaciones y Manejo a Nivel Mundial y En Ecuador. *Recimundo* **2019**, *3* (1), 815–831. [https://doi.org/10.26820/recimundo/3.\(1\).enero.2019.815-831](https://doi.org/10.26820/recimundo/3.(1).enero.2019.815-831).

- (8) Karp, G. *Biología Celular y Molecular*, Octava.; McGraw-Hill: México, 2019.
- (9) Pérez, H. M. E.; Boue, A. A.; Adisnubia, B. A.; Cañete, M. M.; Cruz, L. L. Actualización Sobre El Tema de Enfermedades Mitocondriales. *Ccm* **2015**, *19* (3), 1–14.
- (10) Guillén, E. C.; Sánchez, A. C. Diabetes de Herencia Materna y Sordera Primer Caso En Costa Rica. *Rev. Clínica Esc. Med. UCR-HSJD* **2018**, *8* (6), 63–67. [https://doi.org/10.15517/rc\\_ucr-hsjd.v8i6.36060](https://doi.org/10.15517/rc_ucr-hsjd.v8i6.36060).
- (11) Castaño, L.; Urrutia, I.; Saso, L. Impacto Del Avance de La Genética En El Diagnóstico , El Tratamiento y La Prevención de La Diabetes Mellitus Impact of Advances in Genetics on the Diagnosis , Treatment and Prevention of Diabetes Mellitus. **2021**, *12* (Suppl 2), 47–55.
- (12) Diz Mellado, Ol. M. Técnicas de Biología Molecular En El Diagnóstico de Enfermedades Infecciosas. *Prensa Med. Argent.* **2020**, *III* (44), 3284–3302. [https://doi.org/10.1016/s1134-2072\(04\)75676-5](https://doi.org/10.1016/s1134-2072(04)75676-5).
- (13) J. Farfán, B. M. Biología Molecular Aplicada Al Diagnóstico Clínico. *Rev. Médica Clínica Las Condes* **2015**, *26* (6), 788–793. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.11.007>.
- (14) Instituto de Salud Carlos III. *SECUENCIACIÓN GENÉTICA: ¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SIRVE?*; 2020.
- (15) Aguilera, P.; Ruiz Tachiquín, M.; Rocha Munive, M. G.; Pineda Olvera, B.; Chánez Cárdenas, M. E.; Chain, P. Herramientas Moleculares Aplicadas En Ecología. PCR En Tiempo Real. *Herramientas Mol. Apl. en Ecol.* **2015**, *13* (3), 175–202.