

UNIVERSIDAD DE JAÉN
Centro de Estudios de Postgrado

Trabajo Fin de Máster

ENFERMEDADES MITOCONDRIALES: UNA FORMA APLICADA DE ENSEÑAR GENÉTICA

Alumno/a: Donaire de la Torre, Carlos

Tutor/a: Prof. D. Mario Sánchez Gómez
Dpto: Geología

Octubre, 2015

Resumen

Este es el Trabajo de Fin de Máster en el que se pretende poner en práctica los conocimientos adquiridos en el Máster en Profesorado de Educación Secundaria Obligatoria y Bachillerato, Formación Profesional e Idiomas, así como la capacidad o habilidad para la docencia. Este trabajo trata las enfermedades mitocondriales como “vehículo” para enseñar conceptos de genética, biotecnología y salud. Se pretende facilitar la asimilación de estos conceptos, cambiando los tópicos que suelen aparecer en los institutos, por una genética más simple y actualizada. La genética mitocondrial y las enfermedades asociadas a ellas, se insertan en una Unidad Didáctica dentro de la asignatura “ciencias para el mundo contemporáneo”, de 1º de Bachillerato. Se propone que los alumnos vean la genética de una forma práctica, innovadora, aplicada y atractiva a través de un tema de actualidad, las enfermedades mitocondriales, una serie de patologías producidas por el mal funcionamiento de las mitocondrias. Al poseer un genoma mucho más simple, un alumno puede estudiar la genética por comparación entre el funcionamiento de la mitocondria y el funcionamiento del núcleo celular, mejorando así su comprensión de todos estos procesos. Además, el tema nos permite desarrollar conceptos relacionados con la salud, por lo que conseguimos una interrelación entre unidades de temario.

Palabras clave: Enfermedades mitocondriales, ciencias para el mundo contemporáneo, genética, unidad didáctica aplicada.

Abstract

In this Master's Thesis, it is aimed to put into practice the knowledge acquired in Master in Teachers from Compulsory Secondary Education and Bachiller, Vocational Training and Language Teaching, as well as the ability or skill for teaching. This thesis deals with mitochondrial diseases as a “vehicle” for teaching concepts of genetics, biotechnology and health. It is intended to make easier the assimilation of these concepts, replacing the clichés that often appear in high school with more simple and updated genetics. Mitochondrial genetics and diseases related to it are added in a Teaching Unit in Sciences for the Contemporary World subject of 1st course of “Bachillerato”. It is proposed that students see genetics in a practical, innovating, applied and attractive way through a matter of current interest, mitochondrial diseases, a series of pathologies caused by the malfunction of mitochondria. By having a much simpler genome, a student is able to study genetics by comparison between

the functioning of the mitochondria and the functioning of the cell nucleus, thereby improving their understanding of all these processes. Besides, the subject allows us to develop concepts related to health, so we get an interrelation among the units on the syllabus.

Keywords: Mitochondrial diseases, science for the contemporary world, genetics, applied teaching unit.

Índice

1. Introducción.....	6
2. Fundamentación teórica.....	7
2.1. Enfermedades mitocondriales.....	7
2.2. Genética mitocondrial.....	9
2.2.1 Características genéticas específicas.....	11
2.3. Clasificación.....	13
2.4. Diagnóstico.....	15
2.5. Tratamientos.....	21
2.6. Las enfermedades mitocondriales y la fecundación in vitro.....	24
3. Unidad didáctica.....	30
3.1. Introducción.....	30
3.2. Justificación.....	31
3.3. Contextualización.....	32
3.4. Elementos curriculares.....	34
3.4.1. Objetivos didácticos.....	34
3.4.2. Competencias básicas.....	37
3.4.3. Contenidos.....	38
3.4.4. Metodología.....	43
3.4.5. Evaluación.....	53
Agradecimientos.....	57
Bibliografía.....	¡Error! Marcador no definido.

1. Introducción

Desde el principio de la sociedad, la Biología y otras ciencias han estado estrechamente relacionadas con la Medicina. Desde tratamientos con hierbas medicinales hasta las vacunas más actuales contra ciertos virus, pasando por antibióticos, antimicóticos etc., la sociedad siempre ha estado interesada en las enfermedades y su cura. Actualmente numerosas investigaciones tratan de conocer y descubrir el tratamiento de nuevas enfermedades, así como intentar eliminarlas.

Las enfermedades, que no dejan de ser un problema más o menos grave en nuestro cuerpo, se han desarrollado sobre nosotros a partir de virus, bacterias, hongos, protozoos... sobretodo infecciones. Pero hay otra clase de enfermedades que van tomando importancia, unas que antes no se tenían en cuenta o, generalmente, eran malinterpretadas, pero que ahora, con el avance de la ciencia, son tratadas adecuadamente. Es el caso de las enfermedades producidas por el metabolismo de nuestro propio cuerpo o las enfermedades genéticas. Alergias, diabetes, obesidad, cáncer, enfermedades cardiovasculares, síndrome de Down, etc., son enfermedades que se han podido empezar a estudiar a partir del descubrimiento del material genético y su posterior investigación, llegando incluso a la secuenciación completa del ADN humano.

El tema a tratar en este trabajo es sobre las enfermedades mitocondriales. Un tipo de enfermedades genéticas raras y poco conocidas pero que poco a poco va ganando importancia en nuestra sociedad. Como ocurría hace unos años, este tipo de disfunciones no se trataban adecuadamente debido a su desconocimiento. Hoy, al menos, se han identificado unas pocas de ellas y hay especialistas de la medicina que las tienen en cuenta, no obstante la mayoría de la comunidad médica, tanto ejerciente como académica, desconoce casi por completo su existencia o, al menos, su diagnóstico. Sin embargo, paradójicamente, aparecen en algunas noticias, por lo que tienen repercusión mediática.

En el temario actual de la asignatura de 1º de Bachiller "Ciencias para el mundo contemporáneo" aparecen entre los contenidos, establecidos en el REAL DECRETO 1467/2007, de 2 de noviembre, temas de genética (con una visión bastante específica) y temas de enfermedades (de forma general y centrándose en las enfermedades infecciosas), dejando las enfermedades genéticas de lado.

El tema de las enfermedades mitocondriales engloba tanto apartados de genética (por la estructura del material genético de las mitocondrias, su transmisión a la descendencia, sus implicaciones en el organismo), como de manipulación y biotecnología (en tratamientos) y, por supuesto, las enfermedades y salud. Todo esto desde un punto de vista novedoso, actual y práctico.

Este trabajo, por tanto, pretende dar a conocer a los alumnos (a la vez que se tratan los contenidos) un tema de actualidad médica que, poco a poco, va ganando importancia. Para ello se aplicarán los conocimientos dados en el aula en una unidad didáctica que servirá de unión entre la unidad de genética y la unidad de las enfermedades a través de una serie de clases-seminarios, de tal manera que los alumnos vean la asignatura en su conjunto global y de manera interrelacionada, y donde, además, serán capaces de desarrollar un criterio propio en lo relacionado a la manipulación genética y la biotecnología a partir de ejemplos sencillos y concretos. No se pretende que sea algo meramente anecdótico, sino que los alumnos se acostumbren a recibir clase de una forma más aplicada, tratando temas de actualidad.

2. Fundamentación teórica

2.1. Enfermedades mitocondriales

Durante las últimas dos décadas ha habido un aumento de estudios relacionados con las mutaciones, las patologías del ADN mitocondrial (ADNmt) y su rol en la expresión fenotípica de enfermedades. Aunque al principio se consideraba que era una clase rara de enfermedades, con aproximadamente 1 de cada 1.000.000 personas afectadas, los recientes estudios epidemiológicos sugieren que al menos 1 de cada 5.000 individuos se ve afectado por disfunciones mitocondriales (*Schaefer et al., 2008*). Aun así solo una pequeña proporción de individuos que heredan estas mutaciones terminan desarrollando la enfermedad (*Kisler, Whittaker y McFarland, 2010*).

Las primeras mutaciones asociadas al mal funcionamiento de las mitocondrias y que generaban enfermedades, se descubrieron en el ADNmt en 1988 (*Wallace et al., 1988a; 1988b; Zeviani et al., 1988; Holt, Harding y Morgan-Hughes, 1988*).

Las mitocondrias son unos orgánulos celulares de doble membrana que han evolucionado de una bacteria aerobia primitiva (un grupo de las α -proteobacterias) a través de una relación simbiótica con células eucariotas que empezó hace 1.500 millones de años (*Henze y Martin, 2003*). Estos orgánulos miden entre 0.5 a 10 μm de diámetro y están formados por distintos compartimentos desarrollados para realizar funciones específicas. La membrana externa, el espacio intermembrana, la membrana interna, la matriz y las crestas mitocondriales.

Actualmente, los genes que posee la mitocondria están destinados a la función de síntesis de energía, en forma de adenosín trifosfato o ATP, mediante la fosforilación oxidativa (sistema OXPHOS). El resto de genes se fueron transfiriendo al núcleo a lo largo de la evolución de la protomitocondria. Muy frecuentemente, se describe a las

mitocondrias como «las centrales energéticas de la célula», puesto que en ellas se produce la mayor parte de ATP que necesita la célula y que se utiliza como fuente de energía química (Montoya, 2010).

Pero no solo se encarga de producir la energía celular, la mitocondria también se encarga de funciones como la β -oxidación, participar en ciclo de la urea, en el metabolismo de aminoácidos, la biosíntesis del grupo hemo, la homeostasis del calcio, en la detoxificación de las especies reactivas de oxígeno, en la regulación de la apoptosis, etc. (Kujoth et al., 2005; Voelker, 2009; Nunnari y Suomalainen, 2012; Montoya et al., 2014).

Aunque las mitocondrias poseen un sistema genético propio, con todo lo necesario para su expresión, para transcribir, replicar y traducir la información genética que contiene en proteínas funcionales, no son del todo autónomas, ya que dependen en gran medida del ADN nuclear (ADNn), tanto para la formación del orgánulo como para la expresión de su sistema genético. Así, la biogénesis de las mitocondrias, y en concreto del sistema OXPHOS, representa un caso muy particular en la célula, ya que su formación depende de la contribución de los sistemas genéticos, nuclear y mitocondrial. (Montoya, 2010). El sistema OXPHOS está formado por cinco complejos multienzimáticos, y estos están formados por más de 90 polipéptidos, de los cuales, únicamente 13 están codificados en el ADNmt, de herencia materna, el resto está codificado en el ADNn.

Montoya et al. (2014) describen el término de patología mitocondrial como aquel que hace referencia a los trastornos producidos por el defecto en alguna de las rutas metabólicas que se dan lugar en la mitocondria, pero sobre todo se utiliza para hacer referencia a aquellas enfermedades que se producen cuando hay algún defecto en el sistema OXPHOS, porque es el único en el que participa el ADNmt como codificante de proteínas.

Las disfunciones mitocondriales están relacionadas con un gran número de enfermedades humanas, como trastornos neurodegenerativos, cardíacos, enfermedades neurometabólicas, cáncer, obesidad, etc. (Khan et al., 2015). Son un grupo heterogéneo de enfermedades con distintos síntomas clínicos, que se pueden mostrar bien en tejidos específicos o bien afectar a varios sistemas al mismo tiempo. Normalmente afectan a tejidos que necesitan una gran cantidad de energía, como el cerebro, músculos, hígado, corazón, riñones y SNC. Algunos síntomas pueden ser sordera, ceguera, diabetes, debilidad muscular y fallos en el corazón, riñones e hígado. Se han descrito algunos síndromes clínicos, el problema reside en que muchos pacientes no entran en ningún grupo bien definido.

En resumen, se pueden definir como “un grupo de trastornos que tienen en común el estar producidas por una deficiencia en la biosíntesis de ATP, pueden estar causadas

por mutaciones tanto en el ADNmt como en el ADN nuclear y pueden mostrar distintos patrones de herencia: materna o mendeliana (autosómica recesiva, autosómica dominante, ligada al cromosoma X)” (Montoya et al., 2014).

El gran problema de estas enfermedades reside en la complejidad de procesos en los que participa el sistema OXPHOS. Debido a esto, los mecanismos fisiopatogénicos son, prácticamente, desconocidos, lo que impide el desarrollo de terapias racionales. Actualmente no hay una cura definitiva para las enfermedades mitocondriales, la mayoría de los tratamientos disponibles están enfocados a aliviar los síntomas (Suomalainen, 2011), aunque si existen técnicas de fecundación *in vitro* que permiten eliminar, en cierta medida, la transferencia de la mutación a futuras generaciones. Aun así, un diagnóstico adecuado de las enfermedades mitocondriales es importante para ofrecer asesoramiento sobre el tema (Khan et al., 2015).

2.2. Genética mitocondrial

Como se ha comentado, las mitocondrias poseen la información genética necesaria para la síntesis de energía. Sin embargo, otros genes de la mitocondrias se encuentran en el núcleo celular. Para tratar de comprender el desarrollo de una enfermedad mitocondrial es necesario conocer la estructura general del ADNmt así como el producto de los genes que lo componen y su relación con la genética celular.

Aunque los caracteres moleculares del sistema genético mitocondrial en humanos se describieron a principio de los años 80, a día de hoy se sigue sin saber mucho de su regulación e intercomunicación con el núcleo. Únicamente se han ido descubriendo proteínas que participan en los procesos de mantenimiento y expresión del ADNmt (Montoya et al., 2014).

El DNA mitocondrial humano está formado por varias moléculas de ADN de cadena circular, cerradas y superenrolladas, que están presentes en la matriz mitocondrial. Las células humanas contienen cientos de mitocondrias, y cada una de ellas engloba de 2 a 10 moléculas de ADN (poliploidía) asociadas con proteínas que forman unos complejos conocidos como nucleoides (Garrido et al., 2003). Sin embargo, el ADNmt constituye únicamente entre un 0,3 y un 0,5% del ADN celular total.

El ADNmt humano ha sido secuenciado por completo. Se trata de una molécula circular de 16.569 pares de bases que contiene información para 37 genes: dos ARN ribosómicos (ARNr), 22 ARN de transferencia (ARNt) y 13 polipéptidos que forman parte de cuatro de los cinco complejos multienzimáticos del sistema OXPHOS (Anderson et al., 1981; Montoya, 2010). Siete de estos polipéptidos son componentes del complejo I o “NADH:ubiquinona óxido-reductasa”; uno pertenece al complejo III o “ubiquinol: citocromo c óxido-reductasa”; tres al complejo IV o “citocromo c oxidasa”; y

dos al complejo V o “ATP sintasa”. El resto de los polipéptidos, así como todo el complejo II, están codificados en el ADN nuclear (*Recondo y Recondo, 2001*) (Tabla I). La biogénesis del sistema OXPHOS constituye un caso único en la célula ya que, para su síntesis, se requiere la expresión coordinada de los dos sistemas genéticos (*Montoya, 2010*).

Tabla I: Complejos de la cadena respiratoria mitocondrial. Su acción y constituyentes principales. Entre paréntesis, el número de péptidos codificados por el ADNmt			
Complejo	Nombre	Constituyentes	Acción
I	NADH-CoQ oxidorreductasa	25 polipéptidos (7)	Oxidación NADH
II	Succinato CoQ oxidorreductasa	5 polipéptidos (0)	Oxidación sustratos FADH2 dependientes
III	QH2 citocromo C oxidorreductasa	11 subunidades (1)	Oxidación sustratos NADH y FADH2 dependientes
IV	Citocromo C oxidasa	13 subunidades (3)	Transfiere equivalentes reductores del Citocromo C al oxígeno molecular
V	ATP sintasa	2 subunidades 12-14 polipéptidos (2)	Convierte gradiente transmembrana en energía (ADP pasa a ATP)
Eirís, Gómez, Blanco, M. O. y Castro-Gago, 2008			

Los genes en el ADNmt se encuentran unos a continuación de los otros sin nucleótidos intermedios ni intrones. La mayor parte de los genes están codificados en una de las cadenas (cadena H), mientras que los 9 restantes lo están en la cadena complementaria (cadena L). En la región control, una zona pequeña que no codifica ningún gen, se encuentran el origen de replicación de la cadena H, los promotores de la transcripción y los elementos reguladores de la expresión del ADN. Los genes de los ARNt se encuentran esparcidos entre los genes de los ARNr y los codificantes de proteínas (*Montoya, 2010*).

Como se ha comentado anteriormente, el ADNmt codifica 13 proteínas que se sintetizan en ribosomas específicos de la mitocondria, cuyos componentes están codificados tanto en el ADNmt, como en el genoma nuclear (alrededor de 78 proteínas ribosómicas) (*O'Brian, 2003*). Una particularidad de la mitocondria es que para la síntesis de estas proteínas, utiliza un código genético que difiere en algún detalle del código genético universal. Así, el codón UGA codifica triptófano en vez de ser un codón de terminación, los codones AUA y AUU se utilizan también como codones de iniciación, y AGA y AGG son codones de terminación en lugar de codificar para arginina. Además, en el ADNmt están codificados solamente 22 ARNt, sin embargo, parece que son suficientes para leer los codones de los ARNm mitocondriales utilizando para ello un sistema de apareamiento codón-anticodón más sencillo que el del código genético universal (*Montoya, 2010*).

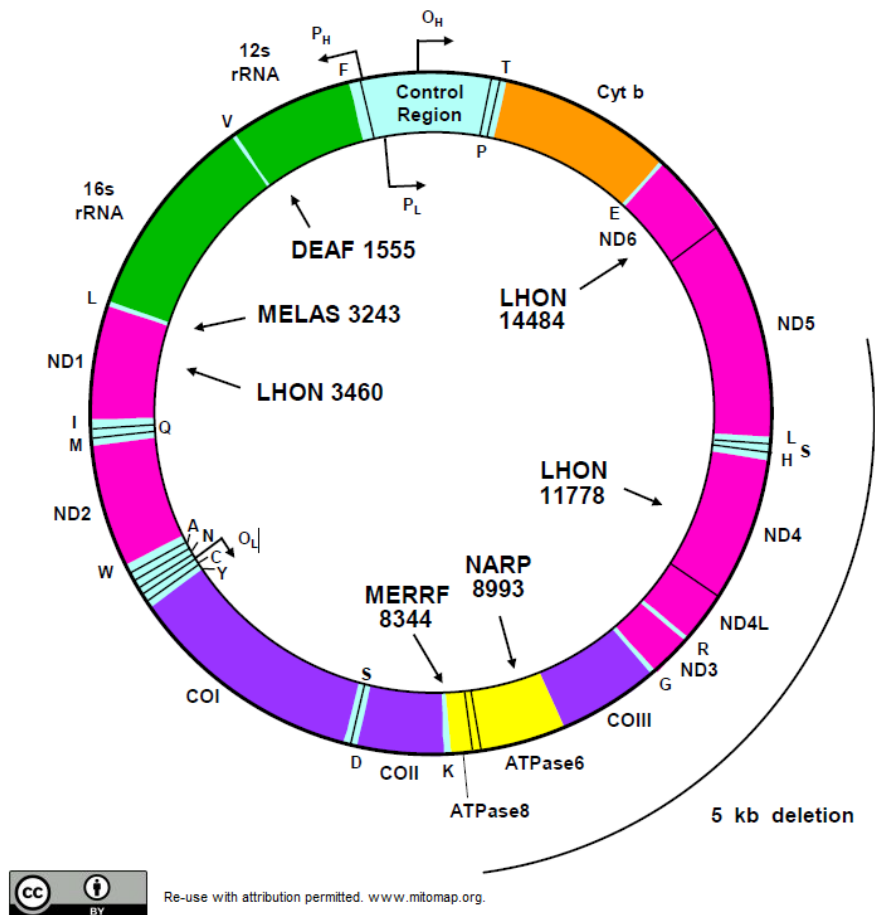


Figura 1: Mapa mitocondrial. (Mitopam.org)

Los polipéptidos sintetizados en la mitocondria interaccionan con los componentes del sistema OXPHOS codificados en el ADNn, sintetizados en el citosol e importados a la mitocondria, para constituir el sistema OXPHOS (Neupert y Herrmann, 2007; Schmidt, Pfanner y Meisinger, 2010). Así, la biogénesis de este sistema depende, como se ha mencionado anteriormente, de la expresión coordinada de los genomas mitocondrial y nuclear, por lo que un fallo en el genoma nuclear también podría producir una enfermedad mitocondrial.

2.2.1 Características genéticas específicas

La genética del ácido desoxirribonucleico mitocondrial (ADNmt) se diferencia de la del ADN nuclear por 5 aspectos fundamentales:

❖ Herencia materna

Las mitocondrias y, por tanto, el ADNmt, solo se transmiten a través del óvulo (Giles et al., 1980), cuyo citoplasma es mucho más grande que el del espermatozoide, y posee un alto número de mitocondrias. El ADNmt paterno es destruido inmediatamente después de la fertilización (Sutovsky, 2003; Al Rawi et al., 2011; Sato y Sato, 2011, 2013).

❖ Poliplasmia

En cada célula suele haber entre 1.000 y 10.000 moléculas de ADNmt, de 2 a 10 en cada mitocondria de la célula. Lo normal es que el individuo tenga todas sus moléculas de ADNmt iguales (homoplasmia). Sin embargo, y debido a las mutaciones mitocondriales, también pueden ser homoplasmático con todas las moléculas mutadas o heteroplasmático, cuando el individuo posee tanto moléculas normales como mutadas. Los pacientes con enfermedades mitocondriales suelen ser heteroplasmáticos, no obstante hay excepciones, como en la enfermedad de NOHL que se presenta en condiciones homoplasmáticas (DiMauro y Schon, 2001).

❖ Segregación mitótica

Durante la división celular, las mitocondrias se distribuyen al azar entre las células hijas. La transmisión de enfermedades mitocondriales por una madre heteroplasmática a su descendencia muestra un alto grado de variabilidad genética y fenotípica entre hermanos. Esta variabilidad es debida al fenómeno conocido como cuello de botella mitocondrial (Poulton, Macaulay y Marchington, 1998). Durante la fecundación hay una reducción significativa en el número de moléculas de ADNmt. Después de la fecundación las moléculas de ADNmt del ovocito se reparten entre las células hijas. Debido a este fenómeno, una madre con niveles bajos de heteroplasmia puede transmitir unos niveles más elevados de ADNmt a su descendencia. Por ello, el fenotipo que desarrolle la célula con heteroplasmia dependerá de la naturaleza y el porcentaje de ADN mutado que tenga. Una de las características de las enfermedades mitocondriales es que suelen ser multisistémicas, ya que los diferentes tejidos y órganos se forman a partir de un grupo de estas células (Montoya, 2010).

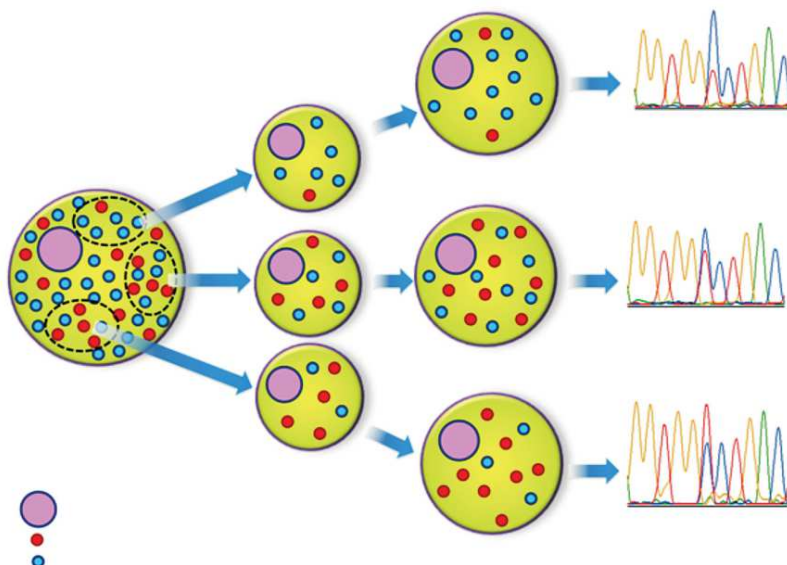


Figura 2: Cuello de botella mitocondrial. (Khan et al., 2015)

❖ **Expresión umbral**

Como se ha dicho antes, el fenotipo de la célula depende del porcentaje de ADNmt mutado. Un tejido funcionará de forma normal mientras tenga un porcentaje de copias de ADNmt normal suficiente como para producir la cantidad necesaria de energía para su funcionamiento. El grado de heteroplasmia determina tanto la manifestación como la severidad de la enfermedad debido a que es necesario un número crítico de ADNmt mutado para que aparezcan los síntomas clínicos. Esto es el efecto umbral. Este umbral varía en los distintos tejidos de acuerdo con su dependencia de metabolismo oxidativo, de su necesidad de ATP, por eso es más frecuente que se vean afectados el sistema nervioso central y los músculo esquelético (encefalopatía mitocondrial), aunque cualquier órgano o tejido puede verse afectado (*Moggio et al. 2014*). Por lo general el umbral suele estar entre el 50-60 % de moléculas de ADNmt mutado (*Wallace et al., 1988*), sin embargo en algunos casos se ha visto que el nivel es > 90 % (*DiMauro y Schon, 2001*), mientras que otros estudios (*Chomyn et al., 1992*) afirman que hay casos con umbrales < 25 % de mutación. Puede variar en función del tejido.

❖ **Alta velocidad de mutación**

En plantas el ratio de mutaciones se mantiene bajo gracias un método eficiente de reparación en la recombinación y a una defensa efectiva frente a las especies reactivas del oxígeno (ROS). Sin embargo, el ADNmt animal es muy vulnerable y presenta una tasa de mutación espontánea 10-20 veces superior a la que puede presentar el ADNn. Esto es debido, en parte, a la presencia de radicales de oxígeno que se originan constantemente en la mitocondria y que dañan al ADN, que posee información genética muy compacta, que no está protegido por histonas, y en el que los mecanismos de reparación parecen ser insuficientes. A lo largo de la vida, se estaría produciendo continuamente una pequeña heterogeneidad en el ADNmt de un individuo como consecuencia de las mutaciones que se están originando en sus células somáticas (*Montoya, 2010*).

2.3. Clasificación

El estudio de cualquier trastorno mitocondrial es, a menudo, complicado, ya que el mismo defecto genético y bioquímico puede presentarse en varios fenotipos y viceversa (*Taylor et al., 2004*). Las manifestaciones clínicas pueden afectar a cualquier sistema del cuerpo (Tabla II), incluyendo visual, auditivas, muscular, neurológicas, gastrointestinales, endocrinas, renal o insuficiencia hepática, observada principalmente en la infancia o niñez, además de otras presentaciones clínicas (*Khan et al., 2015*). Cualquier combinación de estos síntomas, especialmente, si se hereda por vía materna, podría plantear la sospecha de la enfermedad mitocondrial.

En su clasificación se han tenido en cuenta aspectos bioquímicos y genéticos (Tabla III), siendo difícil una clasificación que correlacione ambas con la clínica.

Tabla II: Manifestaciones clínicas más importantes de las enfermedades mitocondriales		
Órgano/Tejido	Manifestaciones clínicas y de laboratorio	
Sistema nervioso	<ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatía • Ataxia cerebral • Convulsiones • Mioclonías • Accidentes cerebro-vasculares • Retraso mental y psicomotor 	<ul style="list-style-type: none"> • Demencia • Neuropatía periférica • Migrañas • Ceguera cortical • Depresión • Epilepsia
Músculo	<ul style="list-style-type: none"> • Miopatía progresiva • Intolerancia al ejercicio • Mioclonías • Debilidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Oftalmoplegia • Ptosis Palpebral • Mioglobulinuria
Corazón	<ul style="list-style-type: none"> • Defectos en conducción cardíaca 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiomiopatía
Ojo	<ul style="list-style-type: none"> • Atrofia óptica • Retinitis pigmentaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Cataratas • Diplopia
Oído	<ul style="list-style-type: none"> • Sordera 	
Sangre	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia sideroblástica 	
Sistema endocrino	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Diabetes insipidus • Hipoparatiroidismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo • Baja estatura
Intestino	<ul style="list-style-type: none"> • Pseudo obstrucción intestinal 	<ul style="list-style-type: none"> • Vómitos
Páncreas	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción pancreática exocrina 	
Hígado	<ul style="list-style-type: none"> • Fallo hepático 	
Riñón	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Fanconi 	<ul style="list-style-type: none"> • Fallo renal
Morfología muscular	<ul style="list-style-type: none"> • Fibras rojo-rasgadas en biopsias musculares 	<ul style="list-style-type: none"> • Inclusiones paracristalinas en mitocondria
Histoquímica	<ul style="list-style-type: none"> • Fibras Citocromo C Oxidasa (COX) negativas 	
Bioquímica	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de actividad de complejos respiratorios y/o enzimas respiratorios en biopsias musculares y/o fibroblastos 	<ul style="list-style-type: none"> • Defectos de ensamblaje del sistema OXPHOS
Laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Acidosis láctica en sangre • Acidosis láctica en líquido cefalorraquídeo 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia
Montoya et al., 2014		

Tabla III: Clasificación de las Enfermedades Mitocondriales
Clasificación de las EM por defectos del metabolismo energético
Defectos de la oxidación de los ácidos grasos
Defectos del metabolismo del piruvato
Déficit de piruvato carboxilasa (PC)
Déficit de piruvato deshidrogenasa (PDH)
Defectos del ciclo de krebs

Defectos en el acoplamiento oxidación-fosforilación
Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial
Déficit de complejos I-V
Deficiencia primaria de coenzima Q10
Clasificación genética de las EM
Alteraciones del ADNmt
Deleciones únicas (habitualmente esporádicas)
Duplicaciones o duplicaciones/deleciones (herencia materna)
Mutaciones puntuales (herencia materna)
Alteraciones del ADNn
Alteraciones de los genes que codifican proteínas mitocondriales
Mutaciones en genes para subunidades de la CRM (complejos I y II) (AR)
Mutaciones en proteínas anclares (complejos III, IV y V) (AR)
Alteraciones en la importación de proteínas mitocondriales (AR)
Alteraciones en la comunicación intergenómica
Deleciones múltiples del ADNmt (AD, AR)
Depleción del ADNmt (AR)
Defectos en la traducción del ADNmt (AR)
Alteraciones en el medio lipídico
Síndrome de Barth (XR)
Alteraciones en la motilidad/fusión/fisión mitocondrial
Atrofia óptica (AD)
CMT 2A
Paraplejía espástica familiar (AR)
Eirís, Gómez, Blanco, M. O. y Castro-Gago, 2008

CRM, Cadena Respiratoria Mitocondrial;AR, Autosómico recesivo; AD, Autosómico dominante; XR, Ligado al gen X recesivo; CMT 2ª, neuropatía Charcot-Marie-Tooth tipo 2ª.

2.4. Diagnóstico

Debido a las características clínicas tan variables y a la edad de inicio de la enfermedad, el diagnóstico clínico de los pacientes con trastornos mitocondriales plantea un gran desafío para los médicos. La investigación de los trastornos mitocondriales requiere un enfoque integrado para un diagnóstico claro, enfoques clínico, bioquímico, histológico, genético, de imagen, etc.

Imagen

Electrocardiograma, electromiografía, tomografía computarizada, resonancia magnética, etc. Todos los pacientes deben realizarse un electrocardiograma (ECG) para determinar las posibles alteraciones y anomalías cardíacas. La electromiografía (EMG) se lleva a cabo sobre todo en los casos de miopatía. También pueden ser apropiadas imágenes de tomografía computarizada (TC) en algunos casos para descartar hipertensión intracraneal en niños, que se presenta con convulsiones o encefalopatía. Esto también ayuda a la identificación de calcificación de los ganglios basales, que es

una de las presentaciones comunes en enfermedades mitocondriales. Las imágenes por resonancia magnética (MRI) son en su mayoría heterogéneas y poco específicas, en función de los defectos cerebrales metabólicos, la edad del paciente y la gravedad de la enfermedad (*Bianchi et al., 2007*). Aun así, algunos resultados más específicos de MRI han permitido la identificación de fenotipos de enfermedades como MELAS, KSS y MNGIE.

Estudios bioquímicos

Los exámenes bioquímicos de sangre pueden proporcionar pruebas muy válidas y de apoyo para la investigación clínica. Estas pruebas incluyen la medición de los niveles de ácido láctico y pirúvico, creatina quinasa (CK), recuento total de células sanguíneas, función tiroidea y hepática y niveles de glucosa (*Naviaux, 2004*). En pacientes con enfermedades mitocondriales es normal encontrar concentraciones elevadas de lactato y piruvato (*Jackson et al., 1995*), aunque carece de consistencia, ya que esto no se cumple en algunos pacientes con diagnóstico confirmado. Los pacientes con LS y MELAS tienen el lactato alto, mientras que los pacientes con CPEO o LHON rara vez demuestran tenerlo elevado.

Además de las pruebas en la sangre, los ácidos orgánicos y los perfiles de aminoácidos (orina, plasma y líquido cefalorraquídeo) junto con las características clínicas adecuadas son útiles para hacer un buen diagnóstico. La actividad enzimática de los complejos de la cadena respiratoria se puede evaluar en mitocondrias aisladas de tejidos o células mediante espectrofotometría. Sin embargo, se debe tener en cuenta que una muestra mal preparada u otras deficiencias enzimáticas también pueden conducir a errores.

Histoquímica muscular

Este proceso es el más utilizado y el estándar para el diagnóstico de los trastornos mitocondriales. Se usa una biopsia de músculo esquelético fresco o una biopsia con aguja para el análisis histoquímico del defecto en OXPHOS. Después se usan tinciones de hematoxilina y eosina para el examen histológico. Estos colorantes son esenciales para el reconocimiento de diferentes tipos de tejidos, los cambios morfológicos y la información estructural que forman la base de muchas enfermedades. La presencia de "Fibras rojo rasgadas" (RRF) en la tinción con tricrómico de Gomori modificada generalmente indica una proliferación mitocondrial, característica importante en este tipo de enfermedades (*Khan et al., 2015*). Del mismo modo, la actividad de la succinato deshidrogenasa (SDH) se utiliza para la identificación de trastornos en el complejo II (no afectada por mutaciones en el ADNmt).

Además de la reacción histológica de Gomori, las reacciones histoquímicas para la COX (citocromo c oxidasa, complejo IV de la cadena respiratoria) y la SDH (succinato

deshidrogenasa, complejo II) también dan información importante para el diagnóstico (Moggio *et al.*, 2014). En pacientes con trastornos mitocondriales relacionados tanto con ADNmt como dependientes de ADNn, la COX suele ser deficiente en las fibras del músculo esquelético, mientras que la SDH, codificada por ADNn, no se ve afectada por mutaciones que afecten al ADNmt y, por lo tanto, se mantiene como un excelente marcador de la proliferación mitocondrial.

Microscopía electrónica

Aunque los cambios de la mitocondria al microscopio electrónico (como en tamaño y forma, patrón de crestas anómalas e inclusiones paracristalinas), pueden proporcionar información y ayuda en un diagnóstico adicional, el uso de este método no es considerada un procedimiento estándar a la hora de hacer un diagnóstico de enfermedades mitocondriales (Khan *et al.*, 2015). Además, ciertas clases de trastornos mitocondriales como LHON, NARP y MILS no muestran anomalías en la histopatología.

Estudio genético

El estudio genético se debe realizar después de haber realizado un examen clínico, bioquímico e histológico. La información obtenida de esta forma nos permite comprender la relación entre genotipo y fenotipo. Aunque se pueden detectar altos niveles de mutación en la sangre, es aconsejable utilizar el músculo esquelético para la detección de mutaciones de ADNmt, especialmente para deleciones o duplicaciones de ADNmt.

Montoya *et al.* (2014) resumen el estudio genético de la siguiente manera. Las mutaciones puntuales en el ADNmt se pueden estudiar por PCR-RFLP. La tinción con bromuro de etidio o la autorradiografía, indicaría la presencia o ausencia de la mutación así como el porcentaje de heteroplasmia. Sin embargo, recomiendan secuenciar el gen mutado o el ADNmt por completo. De esta forma no solo se podrán estudiar mutaciones poco frecuentes, también permite encontrar nuevas.

Así mismo señalan que las deleciones del ADNmt se suelen analizar mediante la técnica de Southern Blot. El ADNmt normal o delecionado se detectaría mediante hibridación con una sonda de ADNmt marcada con radiactividad y se visualizaría por impresión fotográfica directa o previa inmunodetección de las moléculas. La imagen obtenida mostrará una banda de tamaño igual al del ADNmt normal (16.569 pares de bases) y, en el caso de presencia de deleciones, otras bandas de menor tamaño. El problema, aseguran, es que con esta técnica no siempre se puede obtener la cantidad necesaria de ADN a partir de las biopsias de las que se parte. Para solucionar este problema se utiliza con frecuencia la técnica de PCR de amplio rango. De esta forma, se ampliaría por completo el ADNmt por PCR utilizando un ADN polimerasa especial que permitiría la amplificación de grandes fragmentos de ADN. Al hacer esto se obtienen

una o varias moléculas lineales, según las deleciones que estén presentes. Con este método se pueden detectar deleciones múltiples que se encuentran en baja proporción así como mapear la deleción y determinar los límites de la misma. Sin embargo, esto no nos permite cuantificar la cantidad de ADNmt delecionado.

Las depleciones (*según Montoya et al, 2014*) se suelen determinar hoy en día por la técnica de PCR cuantitativo a tiempo real en lugar de por Southern Blot, es un método mucho más rápido y no es necesaria tanta cantidad de ADN. Para ello se requiere una sonda de ADNmt de una zona que no se haya visto alterada, que no haya sufrido deleciones, y otra sonda nuclear que normaliza el número de células presentes en la muestra. De esta forma se podrán relacionar las copias mitocondriales con las copias nucleares. Los datos obtenidos dependen de factores como la edad del paciente, el sexo, el tejido de donde se toma la muestra, etc., por eso el análisis de depleción es complicado, además se tienen que utilizar siempre controles de las mismas características que la muestra del paciente.

La historia familiar y el análisis del pedigrí puede indicar el modo de herencia de la enfermedad: materna (mutaciones puntuales en el ADNmt), autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X (mutaciones en el ADNn). Además, siempre habrá que tener en cuenta que las mutaciones en el ADNmt pueden aparecer de forma esporádica o ser heredadas.

Tabla IV: Características clínicas y genéticas de enfermedades mitocondriales

Enfermedad mitocondrial	Mutación	Gen mutado	Herencia
LHON (Neuropatía óptica hereditaria de Leber): Pérdida de visión bilateral, aguda o subaguda, debida a una atrofia del nervio óptico. A veces se acompaña de ataxia cerebelar y defectos de conducción cardíaca. Edad de aparición: 20-30 años. Se han descrito otras mutaciones en casos aislados.	G3460A G11778A T14484C	G3460A G11778A T14484C	Materna Homo-heteroplásmica
Síndrome de Leigh de herencia materna (MILS) o encefalo-miopatía necrotizante: Enfermedad neurodegenerativa progresiva de aparición temprana que se manifiesta con retraso psicomotor grave, daño cerebelar y piramidal, disfunción del tallo cerebral, hipotonía, convulsiones, distonía, disfagia o vómitos recurrentes, acidosis láctica. RMN muestra lesiones simétricas focales en ganglio basal, tallo cerebral, cerebelo y columnas posteriores de la médula espinal. Se han descrito otras mutaciones en casos aislados. De entidad heterogénea, también es atribuible a defectos AR.	T8993G/C T9176C/G	ATP6 (ADNmt)	Materna Heteroplásmica
Síndrome de NARP (Neuropatía, Ataxia y Retinitis pigmentosa): A veces se acompaña de retraso en el desarrollo, epilepsia, miopatía o polineuropatía. No RRF en biopsias musculares.	T8993G/C T9176C/G	ATP6 (ADNmt)	Materna Heteroplásmica
Síndrome de MELAS (Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de accidentes	A3243G	mt-ARNtLeu(UUR)	Materna Heteroplásmica

cerebrovasculares): Puede acompañarse de fatiga, debilidad muscular, demencia, convulsiones migrañas, sordera, retinopatía, pseudo-obstrucción intestinal o cardiomiopatía. RRF.			
Síndrome de MERRF (Epilepsia mioclónica con fibras rojo rasgadas): Puede ir acompañada de miopatía, ataxia cerebelar, demencia, sordera, atrofia óptica, lipomatosis múltiple.	A8344G	mt-ARNtLys	Materna Heteroplásmica
Diabetes y Sordera	A3243G	mt-ARNtLeu(UUR)	Materna Heteroplásmica
Sordera inducida por aminoglicósidos	A1555G C1494T	mt-ARNr 12S	Materna Heteroplásmica
Intolerancia al ejercicio: Fatiga, debilidad muscular mialgias con o sin mioglobinuria. Presenta RRF.	Hot spot	mt-Cit b	Esporádica. Somática. Heteroplásmica
Síndrome de CPEO (Oftalmoplegia progresiva externa crónica): Ptosis palpebral, miopatía, y asociada a debilidad muscular e intolerancia al ejercicio. Fibras RRF y COX negativas.	Delección del ADNmt. Delecciones múltiples	ADNmt ADNn: POLG1, ANT1, twinkle	Esporádica. Heteroplásmica AD/AR
Síndrome de Kearns-Sayre (SKS) : Triada de CPEO, aparición antes de los 20 años y retinitis pigmentosa, acompañados de alguna de las siguientes manifestaciones: síndrome cerebelar progresivo, bloqueo cardíaco, niveles de proteínas en líquido cefalorraquídeo por encima de 100 mg/mL. También puede asociarse a ataxia, sordera, diabetes demencia y fallos endocrinos. La biopsia muscular muestra RRF y fibras COX negativas.	Delección del ADNmt	ADNmt	Esporádica. Heteroplásmica
Síndrome de Pearson: Caracterizada por anemia sideroblástica o pancitopenia, vacuolización de precursores de la médula ósea, disfunción exocrina pancreática. Afecta a niños que suelen morir en la infancia, los que sobreviven desarrollan características de SKS.	Delección del ADNmt	ADNmt	Esporádica. Heteroplásmica
Síndrome de Leigh	Varias	ADNn: SCO1, SCO2, COX10, COX15, NDUFS, NDUFV; SDH; SUR1, CoQ Complejo de piruvato deshidrogenasa Subunidad alfa de E1	Autosómico recesiva (AR) Ligada a cromosoma X
MNGIE Encefalomiopatía mio-neuro-gastro-intestinal: Afecta a jóvenes con síntomas de CPEO, neuropatía periférica, leucoencefalopatía, obstrucción gastrointestinal grave que lleva a caquexia y muerte temprana.	Delecciones múltiples o depleción de ADNmt	ADNn: TYMP	Autosómica recesiva
Atrofia óptica dominante (ADOA)	Varias Delecciones	ADNn: OPA1 ADNmt	AD
Síndromes de depleción mitocondrial: Aparición temprana, síntomas muy heterogéneos. Forma miopática, encefalomiopática, hepatocerebral. Las mutaciones afectan a tejidos específicos (músculo, cerebro, hígado) o a múltiples órganos como cerebro,	Depleción de mtDNA	ADNn: POLG1, twinkle, TK2, DGUOK, SUCLA2, SUCLG1, MPV17, RRM2B, TYMP	Autosómica Recesivas

corazón o riñón.			
Síndrome de Alpers: Caracterizada por epilepsia, migrañas, convulsiones, miopatía, hepatopatía	Delección del ADNmt	ADNn: POLG2 (subunidad accesoria de POLG1)	AR
Montoya et al., 2014			

ADNmt, ADN mitocondrial; ADNn, ADN nuclear; RMN, resonancia magnética nuclear; RRF, fibras rojo-rasgadas; AR/AD, autosómica recesiva/dominante; COX, citocromoc oxidasa (complejo IV); TYMP, timidin fosforilasa; twinkle, ADNmt ligasa; POLG1, subunidad catalítica de la ADN polimerasa gamma específica de la mitocondria; TK2, timidin kinasa, mitocondrial; DGUOK, desoxiguanosina kinasa mitocondrial; SUCLA2, subunidad de succinato-CoA ligasa; MPV17, función desconocida; RRM2B, subunidad p53 de ribonucleótido reductasa; SURF1, factor de ensamblaje del complejo IV.

Diagnóstico prenatal y asesoramiento genético

Un problema importante a la hora de ofrecer consejo genético y diagnóstico prenatal es que la información que se tiene de la correlación entre la gravedad fenotípica y la cantidad de ADNmt mutante es escasa para muchas enfermedades mitocondriales. El diagnóstico prenatal sería más fácil si hubiera una estrecha correlación entre la carga de ADNmt mutante y la gravedad de la enfermedad, una distribución uniforme de la mutación en todos los tejidos y, sobretodo, ningún cambio en la carga mutante con el tiempo o en factores ambientales que afecten al fenotipo.

Ha sido empleado con éxito en unas pocas mutaciones puntuales de ADNmt, tales como T8993G, causando NARP, y A3243G para MELAS, en familias de alto riesgo (*Bouchet et al., 2006; Steffann et al., 2007*), pero es imposible saber el porcentaje de moléculas de ADNmt que pasará una madre con heteroplasmia a su descendencia y en qué porcentaje estará presente en cada uno de los tejidos. Esto se debido a la segregación de la mutación al azar y al cuello de botella, mencionado anteriormente, de forma que, finalmente, solo un número muy pequeño de moléculas de ADNmt darán lugar a las 100.000 que tiene el óvulo maduro. Así, una madre con heteroplasmia podrá tener óvulos con distintos porcentajes de moléculas mutadas o incluso llegar a no tener ninguna y que todas sus moléculas sean normales. Según el óvulo que sea fecundado, la proporción de heteroplasmia variará. Por otro lado, las mitocondrias se distribuirán entre las células hijas, que derivan del cigoto, totalmente al azar por lo que el porcentaje de moléculas mutadas también variará en los tejidos que de ellas se forman. Es por esto que, aunque se transmita una mutación a los hijos, no se puede predecir si la descendencia tendrá o no un fenotipo patológico. La presencia o ausencia de una mutación en vellosidades coriónicas y/o amniocitos, utilizadas para el diagnóstico prenatal, no permite deducir el porcentaje de la mutación en cerebro u otro tipo de tejidos del feto, por lo que es imposible predecir el padecimiento de la enfermedad. (*Pulton et al., 2009; Montoya et al. 2014*) Por todo esto, el diagnóstico prenatal de trastornos mitocondriales no ha sido muy exitoso.

EL diagnóstico genético preimplantacional (DGP) de los trastornos de ADNmt también se ha estudiado a un grado muy limitado, para unas pocas mutaciones puntuales más comunes. Generalmente el DGP elimina el riesgo de tener un niño afectado por la selección de un embrión con 0 por ciento, o un nivel muy bajo, de mutación (*Hellebrekers et al., 2012*).

2.5. Tratamientos

Pese a los considerables avances y logros en la última década en el campo de los trastornos mitocondriales, aun no existe un tratamiento eficaz (*DiMauro y Rustin, 2009*). Sólo en casos muy raros, la cirugía y trasplantes proporcionan un alivio momentáneo. La complejidad genética, junto con una alta variabilidad en la expresión fenotípica de estas enfermedades, plantea un reto importante, no sólo a la hora de realizar un buen diagnóstico, sino también en el desarrollo de enfoques terapéuticos efectivos. La mayoría de los estudios realizados para tratamientos se ven limitados, ya sea por el número de pacientes o por la diversidad clínica para una misma enfermedad (*Suomalainen, 2011*). Para un tratamiento óptimo de las enfermedades mitocondriales se debe, sobre todo, dar un buen asesoramiento.

Cualquier síntoma o complicación debido a una enfermedad mitocondrial tiene que ser atendido o tratado de la misma forma que los trataríamos en una enfermedad no mitocondria (p.e. insulina para las diabetes). Realmente hay pocos tratamientos para estas enfermedades, aunque algunos tratamientos farmacológicos y algunas operaciones han conseguido mejorar la vida de algunos pacientes.

Ejemplos de tratamientos para síntomas de enfermedades mitocondriales

Acidosis láctica. Uno de los principales síntomas en niños. Los episodios esporádicos se corrigen con bicarbonato sódico y dicloroacetato. Pero no es recomendable de forma continuada ya que puede producir neuropatía periférica.

Diabetes. Como la diabetes no mitocondriales.

Epilepsia. Algunos medicamentos antiepilépticos son efectivos. Hay que tener cuidado con los que los que inhiben la cadena respiratoria.

Cardiomiopatía y arritmias. La administración temprana de β bloqueantes y angiotensina ayuda a parar la progresión de la enfermedad, por eso es importante un buen diagnóstico a tiempo.

Fallo respiratorio. Puede ser tanto del diafragma como de los músculos respiratorios. En este caso una ventilación por presión positiva no invasiva puede ayudar al paciente a respirar y alejarlos de los efectos de la hipoxia.

Enfermedad ocular. Muy difícil de tratar. Si se trata una ptosis del párpado se puede tratar de operar.

Tratamiento con ejercicios

Tiene como objetivo mejorar la capacidad física y la calidad de vida de los pacientes mediante la mejora de la función mitocondrial además de disminuir la carga de mitocondrias no saludables. Algunos estudios (*Jeppesen et al., 2006*) han demostrado que este tipo de terapia confiere beneficios a la función mitocondrial por mejorar la actividad de la fosforilación oxidativa, la cual sería más deficiente con una vida sedentaria. Además, el beneficio de los ejercicios de resistencia en ratones knockout para COX10 mostró un retraso en el inicio de la enfermedad, el aumento de los niveles de ATP, la actividad de OXPPOS, y la esperanza de vida (*Wenz et al., 2009*). Aun así no está definido del todo el efecto que puede tener en pacientes con una alta tasa de mutación, donde, si aumenta el número de mitocondrias, se producirá más ROS.

Dieta

Las necesidades calóricas de los pacientes con enfermedad mitocondrial están, en su mayoría, alteradas si se comparan con individuos sanos. Por ello, para mejorar la salud mitocondrial del paciente, es necesario que la dieta sea óptima en cantidad y calidad. La dieta cetogénica (KD) es dieta alta en grasa y baja en glucosa. Se ha utilizado durante muchos años en niños que sufren convulsiones y que son, en su mayoría, resistentes a los medicamentos convencionales antiepilépticos (FAE) (*DiMauro y Rustin, 2009*). También en 2009 *Joshi et al.* demostraron una reducción en los ataques epilépticos en niños con epilepsia, sin embargo, la dieta no fue capaz de controlar la progresión de la enfermedad. Estos autores sugieren la utilidad potencial de KD en el tratamiento de las enfermedades mitocondriales. Aun así, todavía son necesarios más ensayos controlados y una mayor comprensión de su mecanismo de actuación.

Tratamiento farmacológico

Hay cofactores que se ven reducidos en el organismo, ya sea por defecto en su transporte o por deficiencia en la producción. Para ellos algunas terapias proponen el uso de “mezclas” de vitaminas y cofactores. A continuación nombro algunas de las terapias más comunes que se proporcionan a los pacientes.

Coenzima Q10: La coenzima Q10 (CoQ10), también conocida como ubiquinona, ha sido ampliamente utilizada para tratamientos debido a su seguridad y la falta de efectos secundarios negativos, incluso a concentraciones más altas. Es un potente antioxidante que transfiere electrones desde los complejos I y II al citocromo C. La administración de suplementos de CoQ10 han dado buenos resultados en pacientes con deficiencia primaria o secundaria de CoQ10, y su uso es aconsejable en todos los pacientes con bajas concentraciones de esta coenzima (*Quinzii y Hirano, 2010*).

Creatina: Además de CoQ10, la creatina se utiliza ampliamente como un compuesto reforzador de energía para el tratamiento de trastornos mitocondriales. Se han realizado varias pruebas en pacientes con este compuesto, pero, teniendo en cuenta los resultados contradictorios sobre el uso de la creatina sola, es aconsejable dar creatina en combinación con CoQ10 u otro antioxidante en pacientes que muestran una respuesta positiva con estos suplementos (*DiMauro y Rustin, 2009*).

L-Arginina: La arginina es un aminoácido semi-esencial, que participan en el crecimiento, la desintoxicación de la urea, y la síntesis de creatina. Un pequeño estudio inicial (*Koga et al., 2002*) demostró que la administración intravenosa de L-arginina disminuyó la gravedad de los síntomas del accidente cerebrovascular, mejoró la dinámica de la microcirculación, y redujo la lesión del tejido de la isquemia en pacientes con MELAS. Más adelante, en 2005, *Koga* mostró una disminución en la frecuencia de episodios de accidentes cerebrovasculares, así como de su gravedad clínica, en pacientes de esta enfermedad, que fueron tratados profilácticamente con L-arginina oral. Sin embargo, aun se necesitan varios ensayos controlados para estudiar los efectos de este aminoácido en el tratamiento de este tipo de enfermedades.

Carnitina: La carnitina es un compuesto celular que desempeña un papel crítico en el proceso de oxidación de ácidos grasos y la esterificación de los ácidos grasos de cadena larga mediante la transferencia de ácidos grasos a través de la membrana interna mitocondrial como ésteres. Estos ésteres se oxidan a acetil CoA, que entra en el ciclo de Krebs producen ATP a través de la fosforilación oxidativa. La síntesis defectuosa de carnitina no es una característica típica del trastorno mitocondrial, pero en pacientes con disfunción mitocondrial se ha observado un menor nivel de carnitina en plasma. En pacientes con trastornos en el ADNmt se utilizan suplementos de L-carnitina para restaurar los niveles de carnitina libre, mejora la debilidad muscular, la cardiomiopatía y, ocasionalmente, la encefalopatía. Sin embargo rara vez se utiliza sola. Se suele usar con ácido valproico o junto con CoQ10 (*Marriage et al., 2004; Eiris et al., 2008*).

Dicloroacetato: El dicloroacetato (DCA) se usa como un agente reductor de ácido láctico. Activa el complejo piruvato deshidrogenasa mediante la inhibición de la actividad de la piruvato deshidrogenasa quinasa, que normalmente fosforila e inhibe la enzima (*Stacpoole, 1989*). El DCA tiene la capacidad de mantener el complejo de la piruvato deshidrogenasa en un estado activo, lo que reduce la acumulación de lactato en los tejidos corporales. En pacientes con MELAS debe evitarse este tratamiento debido a la ausencia de cualquier efecto beneficioso y a una posible toxicidad nerviosa. (*Kaufmann et al., 2006*). Se debe usar en asociación a tiamina.

La idebenona: La idebenona es un análogo de la coenzima Q10 que facilita la transferencia de electrones y tiene poder antioxidante. Se ha utilizado favorablemente

en pacientes con LHON. Varios estudios (*Angebault et al., 2011; Klopstock et al., 2011*) con pacientes LHON mostraron una notable mejoría en la agudeza visual y la recuperación visual con este tratamiento, así como una mejora en la actividad del complejo I en los fibroblastos de los pacientes. Sin embargo, *Angebault* observó efectos variables sobre la respiración celular que sugiere que los pacientes pueden no responder de manera uniforme a este tratamiento.

Otros agentes redox: Se han usado varias vitaminas como la tiamina (B1), vitaminas C y E, el ácido alfa-lipoico, riboflavina, etc. en pacientes con enfermedades mitocondriales, de forma individual o como parte de un cóctel antioxidante, pero estos no han sido probados en ensayos clínicos controlados (*Khan et al., 2015*)

2.6. Las enfermedades mitocondriales y la fecundación in vitro

Mientras que los tratamientos citados anteriormente pueden ayudar en parte a mejorar la esperanza y la calidad de vida de los pacientes, las enfermedades siguen progresando y conducen a la mortalidad y al desarrollo de la morbilidad.

Como se ha comentado, la incidencia estimada de las enfermedades mitocondriales en adultos es de 1 cada 5.000 personas. Sin embargo, los niveles bajos de mutaciones patógenas son más frecuentes y se han detectado en 1 de cada 200 nacimientos (*Manwaring, Jones y Wang, 2007; Elliott, Samuels y Eden, 2008*).

Una cuestión bastante importante es la de alcanzar un medio para que los pacientes pueden tener descendencia sana. Para las familias con defectos genéticos nucleares, las opciones no son diferentes de otros defectos nucleares, pero para las mujeres con trastornos de ADN mitocondrial, las opciones son considerablemente más difíciles, ya que su descendencia siempre heredará el ADNmt de la madre. Debido al cuello de botella mitocondrial, una madre heteroplasmática con bajos niveles de plásmidos mutados podría tener hijos con niveles muchos más elevados, por ello el asesoramiento genético es importante para explicar los riesgos genéticos implicados en la reproducción, espontánea o asistida, y los límites de las pruebas prenatales y de preimplantación.

Diagnóstico genético preimplantacional (DGP)

Es un procedimiento establecido para prevenir la transmisión de mutaciones en el ADN nuclear. Los embriones se estudian mediante la extracción de una o más células para el análisis genético. Los embriones que no se encuentran afectados son elegidos para la transferencia al útero. En los últimos años, el DGP se ha utilizado para reducir el riesgo de transmisión de enfermedades mitocondriales. Sin embargo, las decisiones clínicas relacionadas con la transferencia de embriones se complican por la necesidad de

definir los umbrales de heteroplasmia, que puede variar entre mutaciones y enfermedades (*Hellebrekers et al., 2012*). También existe la cuestión de si las células de la muestra son representativas de todo el embrión para el éxito del DGP y para reducir el riesgo de enfermedades del ADNmt. Aun así sigue siendo una estrategia prometedora para familias afectadas.

Mientras que el DGP se puede utilizar para identificar embriones con bajas cargas de mutación, no es eficaz para las mujeres homoplasmáticas para la mutación o mujeres con cargas de mutación del ADNmt heteroplasmáticas cercanas al umbral de la enfermedad. Para solucionar este problema, se han investigado nuevas técnicas para reducir el riesgo de transmisión de enfermedades mitocondriales mediante el trasplante del genoma nuclear entre ovocitos, antes o después de la fecundación, con el objetivo de desacoplar la herencia del ADN nuclear y mitocondrial. En principio, esto permitiría a mujeres con mutaciones de ADNmt reducir en gran medida el riesgo de transmisión de mutaciones de ADNmt.

Sin embargo existe una limitación. La donación de ovocitos no mantiene el vínculo genético de la madre. Con cualquier método, la descendencia resultante heredaría material genético nuclear de ambos padres, mientras que el ADNmt se deriva en gran parte o quizás exclusivamente del ovocito proporcionada por un donante sano. Aun así estos métodos podrían evitar la enfermedad mitocondrial no sólo en el niño resultante, sino también en las generaciones posteriores.

Transferencia pronuclear (PNT):

Este método implica la extracción de los pronúcleos, tanto de la madre como del padre, de un cigoto que contiene mutaciones de ADNmt y la posterior transferencia al espacio perivitelino de un cigoto donado y previamente enucleado. Los pronúcleos encerrados en un carioplasto se fusionan con el cigoto enucleado por impulsos eléctricos o por el virus hemaglutinante de Japón (HVJ) inactivado. El cigoto reconstruido contendrá el material genético de ADNn de un cigoto, y el citoplasma y el ADNmt predominantemente del otro. (*Amato et al., 2014*). (Figura 3).

Transferencia del huso materno (MST):

Un enfoque alternativo, denominado transferencia de huso materno, utiliza técnicas de micromanipulación para transferir el material genético nuclear (el huso con cromosomas de origen materno) a partir de un ovocito no fecundado a otro al que se le ha eliminado su propio material nuclear. El ovocito reconstituido es fertilizado posteriormente para permitir el desarrollo del embrión. Para ello el ovocito tiene que estar detenido en la Metafase II (MII). En contraste con la primera fase de la Meiosis o la fase de pronúcleos, los cromosomas de ovocitos en MII no están encerrados dentro de la membrana nuclear. Están alineados en el huso acromático, a punto de someterse

a la Anafase II con la entrada del espermatozoide (*Richardson et al., 2015*). Sin embargo, se ha comprobado que este enfoque puede ser problemático en los casos en mujeres de edad avanzada, ya que los cromosomas pueden quedar desalineados o dispersos (*Battaglia, Goodwin y Klein, 1996*).

Recientemente, *Tachibana et al. (2013)* realizaron pruebas satisfactorias donde obtuvieron una descendencia sana tras usar la MST en primates no humanos. Los husos se aislaron y se transfirieron a ovocitos maduros enucleados con un mínimo arrastre de ADNmt. Los ovocitos reconstruidos fueron fecundados y nacieron cuatro crías sanas con menos de un 1% de ADNmt remanente de la madre. También se llevó a cabo con éxito la transferencia del huso materno después de la criopreservación de ovocitos.

Como se ha mencionado, estas técnicas implican cierto grado de arrastre de ADNmt en la transferencia y, por lo tanto, es posible que se encuentre ADNmt mutado. Se ha detectado el 1% de heteroplasmia mitocondrial en monos y hasta el 2% de arrastre en los embriones de PNT humanos. (*Tachibana et al., 2013; Paull et al., 2013*).

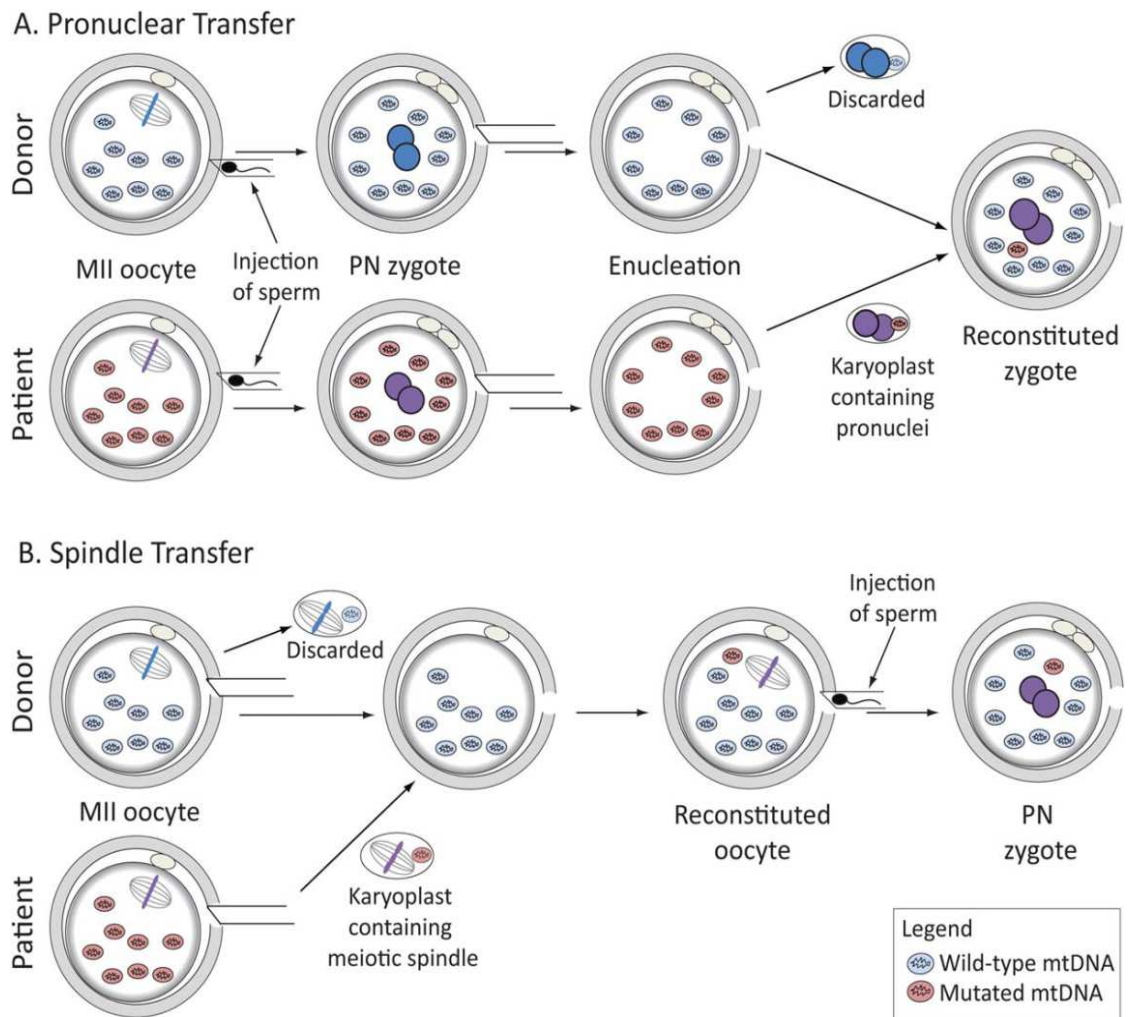


Figura 3: Transferencia pronuclear y de huso materno. (*Richardson et al., 2015*)

Cuerpos polares

En 2014 *Wang, Sha y Ji* han realizado experimentos en ratones que muestran que los cuerpos polares de los ovocitos podrían ser utilizados como una fuente de ADN nuclear con un arrastre mínimo de ADNmt. La fusión de los primeros cuerpos polares con ovocitos no fecundados y enucleados, dio lugar a la formación de un blastocito eficiente después de la fecundación. Los segundos cuerpos polares, que, como el pronúcleo, contienen las cromátidas de cada cromosoma, también se fusionaron con cigotos enucleados. Se obtuvieron blastocitos y crías vivas, pero esta vez fue menos eficiente en comparación con la fusión de los primeros cuerpos polares con ovocitos. Si estas pruebas resultaran ser eficaces en los seres humanos, el número de ovocitos requeridos en las mujeres afectadas por mutaciones de ADNmt se reduciría enormemente, ya que los cuerpos polares valdrían como fuente del genoma haploide materno.

Es importante destacar que todos los productos de la meiosis (pronúcleos y cuerpos polares) son genéticamente únicos. “Dada la gama de posibles enfoques para el trasplante de los genomas nucleares de los ovocitos o cigoto, un término genérico como transferencia nuclear meiótica Mei-NT podría describir mejor el enfoque general.” (*Richardson et al., 2015*).

Estos trasplantes generan cierta controversia, ya que se ha comentado que la coevolución de los genomas nucleares y mitocondriales maternos podría verse afectada de forma negativa con la creación de una nueva combinación de ADNmt y ADNn. Estas preocupaciones se basan en los resultados obtenidos tras una heteroplasma inducida experimentalmente en ratones y *Drosophila* (*Reinhardt, Dowling y Morrow, 2013*). Sin embargo, actualmente no hay evidencias de incompatibilidades entre los genotipos nucleares y mitocondriales en los seres humanos. Aun con todo, el riesgo teórico asociado a la incompatibilidad de los genomas nucleares y mitocondriales es mínimo en comparación con el riesgo real que produce una de estas enfermedades en la descendencia de las mujeres con altos niveles de ADNmt mutado.

Otra de las controversias que produce este tipo de investigaciones in vitro con embriones humanos es la ética. No solo por el nacimiento de los llamados “niños con tres padres” y las implicaciones morales y psicológicas que conllevan, sino por el uso o creación de embriones específicamente para la investigación, y la compensación financiera de los donantes de ovocitos. Una de las ventajas de la MST sobre la PNT es que los ovocitos de donantes no necesitan ser fecundados, lo que evitaría la creación y destrucción de embriones con el único propósito del tratamiento médico.

Estas técnicas deben utilizarse únicamente para evitar las enfermedades mitocondriales graves y en pacientes seleccionados cuidadosamente. Además, tanto

los pacientes como las donantes de ovocitos deben dar su consentimiento por escrito y ser debidamente informados. Estas técnicas de transferencia Mei-NT siguen estando en prueba en los seres humanos, por lo que se tiene que hacer un seguimiento de la descendencia nacida por este método así como a futuras generaciones.

En conclusión, el DGP puede reducir el riesgo de transmisión de enfermedades del ADNmt, pero se basa en la producción de embriones con bajos niveles de mutación del ADNmt. Por el contrario, las técnicas de Mei-NT para reemplazar el ADNmt mutado por el tipo normal ofrecen a las mujeres con una alta carga de mutación la posibilidad de tener un hijo genéticamente relacionado sin el riesgo de transmisión de enfermedades.

Eliminación selectiva de las mutaciones mitocondriales

Las últimas investigaciones plantean algo muy diferente. La aplicación de las técnicas anteriores implica, como se ha comentado, la combinación de materiales genéticos de tres personas diferentes. Lo que se intenta ahora es eliminar el ADNmt mutado directamente en el ovocito o el embrión. Las mutaciones de ADNmt se pueden eliminar específicamente en la línea germinal para prevenir su transmisión a otras generaciones usando nucleasas que afecten a las mitocondrias. Esta estrategia representa una nueva vía terapéutica para la prevención de la transmisión de enfermedades mitocondriales en humanos.

Esta estrategia (*Reddy et al., 2015*) para la prevención de la transmisión de las enfermedades mitocondriales consiste en la inducción de un cambio en la heteroplasma del ADNmt a través de la eliminación selectiva del ADNmt mutado, ya sea utilizando endonucleasas de restricción enfocadas a las mitocondrias o con TALENs. Gracias a esto, *Reddy et al.* ha reducido exitosamente los niveles de ADNmt mutado causantes de enfermedades como LHON y NARP.

Demostraron que la inyección de la enzima de restricción en los ovocitos, así como en embriones, produjeron animales vivos con niveles significativamente reducidos de ADNmt mutado. Mostraban un comportamiento, un desarrollo y una fertilidad normal. Por otra parte, su descendencia mantuvo estos niveles bajos de la mutación.

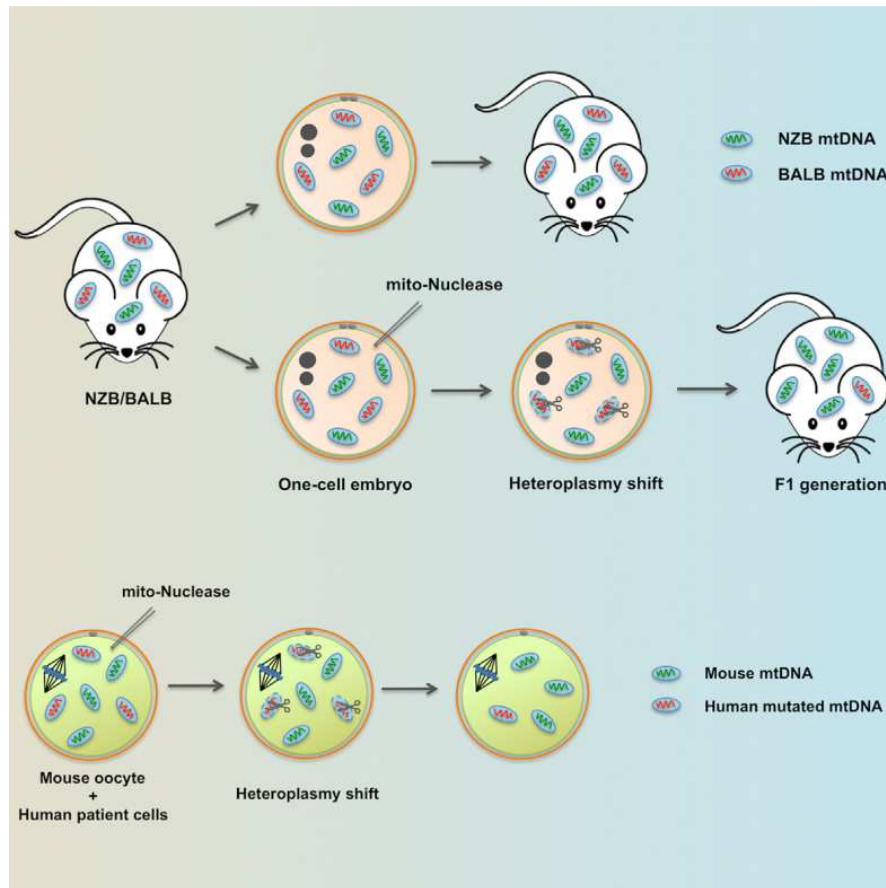


Figura 4: Uso de nucleasas en mitocondrias mutadas. (Reddy et al., 2015)

Estos resultados demuestran el potencial que posee la técnica para evitar la transmisión de enfermedades mitocondriales a posteriores generaciones sin la necesidad del uso de un ovocitos donados y, por tanto, de la combinación de tres tipos diferentes de ADN.

3. Unidad didáctica

3.1. Introducción

La asignatura de **Ciencias para el mundo contemporáneo** presente en el curso de **1º de Bachillerato** se trata de una asignatura obligatoria para todos los alumnos de este curso. Es una materia que pretende dar a conocer y asentar una base en temas científicos o tecnológicos para que en el futuro los alumnos sean capaces de entender y tener criterio propio a la hora de tratar un tema que les plantee la sociedad relacionado con esta área de conocimientos (*Gil y Vilches, 2004*).

Debido a la obligatoriedad de la asignatura es inevitable que haya alumnos de ciencias cursándola, acompañados de alumnos del bachiller artístico, tecnológico, social o humanístico, por lo que algunos conceptos que se traten en ella no serán desconocidos para ellos. Esto puede suponer un problema a la hora de motivar a los alumnos. Para evitar esto no basta con tratar el temario sin más, hace falta una actualización constante por parte del profesorado para tratar los temas con la mayor actualidad posible. Esta unidad didáctica está pensada precisamente para tratar un tema desde un punto de vista diferente, dando a conocer el problema de forma amplia pero sin extenderse mucho, de forma que los alumnos tengan el conocimiento necesario sobre el tema para desenvolverse día a día y los matriculados en ciencias, llegado el momento, puedan investigar todo lo que quieran sobre él.

Para esta unidad los alumnos ya parten de unos conocimientos adquiridos en una unidad anterior donde se trataron conceptos básicos de genética, tanto de genes como de herencia, necesarios para poder explicar en profundidad la estructura del ADN y la biotecnología a través del tema de las enfermedades mitocondriales, que además se usará como introducción para el siguiente tema sobre salud y enfermedades.

La legislación nacional aplicable a esta unidad didáctica es la siguiente:

- Ley Orgánica 2/2006, de 3 de mayo, de Educación.
- Real Decreto 1467/2007, de 2 de noviembre, por el que se establece la estructura del bachillerato y se fijan sus enseñanzas mínimas.

La legislación de la comunidad autónoma de Andalucía aplicable:

- Ley 17/2007, de 10 de diciembre, de Educación de Andalucía.
- Decreto 416/2008, de 22 de julio, por el que se establece la ordenación y las enseñanzas correspondientes al Bachillerato en Andalucía.

- Orden de 5 de agosto de 2008, por la que se desarrolla el currículo correspondiente al Bachillerato en Andalucía.
- Orden de 15 de diciembre de 2008, por la que se establece la ordenación de la evaluación del proceso de aprendizaje del alumnado de bachillerato en la Comunidad Autónoma de Andalucía.
- Orden de 25 de julio de 2008, por la que se regula la atención a la diversidad del alumnado que cursa la educación básica en los centros docentes públicos de Andalucía.

3.2. Justificación

La razón principal para escoger este tema es que, en mi opinión, se trata de un tema de bastante actualidad que va a seguir dando de qué hablar durante las próximas décadas, por lo que es bueno que los alumnos lo conozcan. Además, el tratar de enfermedades raras puede servir de motivación. La unidad didáctica consistirá en una serie de clases-seminario donde se traten los conceptos y los contenidos del temario con un tema específico, por lo que los alumnos verán la clase más aplicada. No pretendo que quede en algo meramente anecdótico, sino que entiendan la utilidad de los contenidos a través de un tema de ejemplo.

Ciencias para el mundo contemporáneo es una asignatura obligatoria que tienen todos los alumnos en el Bachillerato, sean de la rama que sean. Es por esto que he elegido esta asignatura. Se trata de enseñar unas bases científicas a todos los alumnos, aunque no sean de la rama científica. En la práctica, por desgracia, y según mi experiencia en el practicum en un instituto, esta asignatura consiste en una “biología” simple para aquellos alumnos que no se hayan matriculado en el bachillerato científico-tecnológico. Es por ello que pretendo dar un enfoque más aplicado y actualizado del temario, a través de seminarios, usando temas de actualidad motivadores (sobre todo para los alumnos de biología, que ya poseen parte del conocimiento a tratar) que puedan servir de debate, que les enseñe a pensar y a tener un criterio propio con base científica sobre cualquier tema tratado en la asignatura.

Entre los contenidos que aparecen en el Real Decreto 1467/2007, de 2 de noviembre, por el que se establece la estructura del bachillerato y se fijan sus enseñanzas mínimas, aparecen los siguientes:

- La revolución genética. El genoma humano. Las tecnologías del ADN recombinante y la ingeniería genética. Aplicaciones.
- La reproducción asistida. La clonación y sus aplicaciones. Las células madre. La Bioética.

Son precisamente los contenidos que tratan el tema de las enfermedades mitocondriales. Empezando por el genoma humano (y las características propias del ADNmt, viendo las diferencias y comparándolo con ADN bacteriano, comprendiendo como pueden surgir enfermedades genéticas y afectar a la descendencia), el uso de la ingeniería genética para su descubrimiento (además de las pruebas de diagnóstico) y para el desarrollo de tratamientos farmacológicos, y por último la reproducción asistida y sus aplicaciones para prevenir la herencia de estas enfermedades, mediante procesos muy similares a la clonación (pero más cercanos para los alumnos).

La decisión de escoger una serie de clases para hacer un seminario ha sido por separar el concepto tradicional que tienen los alumnos de una clase, aunque la metodología sea similar. En un seminario se habla de un tema en concreto, un tema aplicado y real, donde los alumnos usen lo aprendido hasta el momento, interaccionando entre ellos y con el docente. Además, el seminario servirá de enlace entre dos temas (lo que quedará más claro con los elementos curriculares), dándole mayor importancia, ya que con frecuencia se pasa de una unidad didáctica a la siguiente de forma abrupta o precipitada.

3.3. Contextualización

El Instituto de Educación Secundaria “Jabalruz” es un centro en él se cursan enseñanzas de Educación Secundaria Obligatoria (ESO), de Bachillerato (en sus modalidades de Humanidades y Ciencias Sociales y de Ciencias y Tecnología) y, desde la primera decena del nuevo milenio, de Ciclos Formativos de Grado Superior en las especialidades de Animación Sociocultural e Integración Social .

El entorno

Está situado en la avenida de Santa María del Valle de Jaén capital. Se trata de un barrio de gran tradición cuya población, eminentemente obrera, goza de unos estándares de renta económica medio-bajos, con un índice de paro ciertamente significativo, y cuyo bagaje cultural puede calificarse, asimismo, de medio-bajo, dadas la actividad laboral genérica de la zona y la ausencia casi absoluta de servicios públicos que permitan paliar en cierta medida tal carencia: biblioteca de barrio, centro de ocio, centro cívico, asociaciones culturales...

El barrio del polígono del Valle y otros barrios colindantes a él cuenta con unos 30.000 habitantes, de los cuales un 15% son inmigrantes, la mayoría procedentes de Iberoamérica y con un nivel sociocultural bajo. El crecimiento poblacional y económico está estancado con respecto a otros barrios colindantes y de nueva creación.

La familia

En cuanto a la situación familiar, del 25% de los alumnos, padres y madres están separados o divorciados, creciendo este número en los cursos más bajos (1º y 2º de ESO). El esquema de familia está cambiando en el Centro, ya que es cada vez más habitual el encontrar familias monoparentales y ampliadas.

La implicación de los padres en la formación académica de sus hijos es aceptable, ya que en la mayoría de los casos tienen un nivel de estudios medio y son capaces de ayudarles cuando piden ayuda.

El centro

El edificio en el que se ubica el Centro alberga, desde el año 1994 y por decisión expresa de la Delegación de Educación de Jaén, la Escuela Oficial de Idiomas de la capital, la cual desarrolla su actividad en horario de tarde eminentemente. Asimismo, desde el curso 2009-2010, el Instituto acoge también el Centro de Educación Permanente para Adultos El Valle. Además se trata de un centro bilingüe de inglés y que cuenta con servicio de transporte escolar.

A fecha de hoy, el Centro dispone de veintinueve aulas ordinarias, seis específicas (Música, Informática, Francés, Tecnología, 2 aulas de EPV/Diseño), tres laboratorios de ciencias experimentales (Química, Biología y Física), un laboratorio de idiomas, una biblioteca, una sala de usos múltiples, trece departamentos, cuatro despachos, una sala de espera, una secretaría/oficina, una sala de profesorado, un aula de convivencia para el alumnado, un gimnasio, dos pistas polideportivas y una cafetería (donde se ubica el comedor escolar).

Se trata de un centro catalogado como un Instituto de categoría B, ya que alberga alrededor de unos 750 estudiantes. Las edades del alumnado están comprendidas entre los 12 y los 21 años. Por sexos, el número de alumnas es prácticamente equivalente al de alumnos. Se aprecia que la mayoría son nacidos en Jaén capital. También hay que señalar que hay alumnos de diversas nacionalidades, generalmente, procedentes de familias sudamericanas que se han asentado en la localidad. Para atender a estos alumnos el Centro cuenta con un total de 63 profesores y profesoras, de los cuales 51 cuentan con destino definitivo en el IES Jabalcuz y son miembros de la plantilla orgánica del mismo. A ellos hay que añadir un pequeño núcleo del profesorado en situación administrativa de comisión de servicios, prácticas e interinidad y auxiliares de conversación.

Los cargos unipersonales son cinco: un Director, una Jefa de Estudios, una Vicedirectora, un Secretario y un Jefe de Estudios Adjunto; y siete son los miembros del personal de administración y servicios: Tres ordenanzas, una persona responsable de tareas de conservación y mantenimiento y dos administrativas.

La clase

La unidad didáctica tratada en este trabajo es de la asignatura Ciencias para el mundo contemporáneo de 1º de Bachiller. Hay cuatro grupos en este curso, divididos en función del itinerario escogido. Además, hay un intercambio de grupos debido a la opción bilingüe de la asignatura, por lo que en un mismo grupo podemos encontrar alumnos de todos los bachilleratos (humanidades, sociales, ciencias y tecnología). A pesar de ser una asignatura obligatoria de ciencias, los alumnos del Bachillerato de “letras” muestran gran interés por la asignatura y su participación en clase es alta, así como los alumnos del tecnológico que no están matriculados en la asignatura de Biología y Geología.

El grupo al que está destinada esta Unidad Didáctica está formado por un total de 31 alumnos, 17 alumnas y 14 alumnos.

3.4. Elementos curriculares

3.4.1. Objetivos didácticos

Los objetivos de Bachillerato y la asignatura Ciencias para el mundo contemporáneo están recogidos en la legislación actual. El artículo 6.4 de la Ley Orgánica 2/2006, de 3 de mayo, de Educación permite a los centros docentes que desarrollen y completen, el currículo de las diferentes etapas y ciclos en uso de su autonomía, es por esto que los objetivos específicos de la unidad están diseñados de acuerdo a este principio de autonomía, tanto en el centro como en el aula.

Objetivos generales de etapa

Conforme a lo establecido en el artículo 33 de la Ley Orgánica, de 3 de mayo, de Educación y en el artículo 3 del Real Decreto 1467/2007, de 2 de noviembre, que establece la estructura del Bachillerato y fija sus enseñanzas mínimas, la etapa de Bachillerato contribuirá a desarrollar en los alumnos y alumnas las capacidades que les permitan:

- a) Ejercer la ciudadanía democrática, desde una perspectiva global, y adquirir una conciencia cívica responsable, inspirada por los valores de la Constitución española así como por los derechos humanos, que fomente la corresponsabilidad en la construcción de una sociedad justa y equitativa y favorezca la sostenibilidad.
- b) Consolidar una madurez personal y social que les permita actuar de forma responsable y autónoma y desarrollar su espíritu crítico. Prever y resolver pacíficamente los conflictos personales, familiares y sociales.

- c) Fomentar la igualdad efectiva de derechos y oportunidades entre hombres y mujeres, analizar y valorar críticamente las desigualdades existentes e impulsar la igualdad real y la no discriminación de las personas con discapacidad.
- d) Afianzar los hábitos de lectura, estudio y disciplina, como condiciones necesarias para el eficaz aprovechamiento del aprendizaje, y como medio de desarrollo personal.
- e) Dominar, tanto en su expresión oral como escrita, la lengua castellana y, en su caso, la lengua cooficial de su comunidad autónoma.
- f) Expresarse con fluidez y corrección en una o más lenguas extranjeras.
- g) Utilizar con solvencia y responsabilidad las tecnologías de la información y la comunicación.
- h) Conocer y valorar críticamente las realidades del mundo contemporáneo, sus antecedentes históricos y los principales factores de su evolución. Participar de forma solidaria en el desarrollo y mejora de su entorno social.
- i) Acceder a los conocimientos científicos y tecnológicos fundamentales y dominar las habilidades básicas propias de la modalidad elegida.
- j) Comprender los elementos y procedimientos fundamentales de la investigación y de los métodos científicos. Conocer y valorar de forma crítica la contribución de la ciencia y la tecnología en el cambio de las condiciones de vida, así como afianzar la sensibilidad y el respeto hacia el medio ambiente.
- k) Afianzar el espíritu emprendedor con actitudes de creatividad, flexibilidad, iniciativa, trabajo en equipo, confianza en uno mismo y sentido crítico.
- l) Desarrollar la sensibilidad artística y literaria, así como el criterio estético, como fuentes de formación y enriquecimiento cultural.
- m) Utilizar la educación física y el deporte para favorecer el desarrollo personal y social.
- n) Afianzar actitudes de respeto y prevención en el ámbito de la seguridad vial.

Según el artículo 4, del Decreto 416/2008, de 22 de julio, por el que se establece la ordenación y las enseñanzas correspondientes al Bachillerato en Andalucía, el alumnado desarrollará una serie de saberes, capacidades, hábitos, actitudes y valores que les permitan alcanzar tanto los objetivos establecidos en el artículo 33, de la Ley Orgánica 2/2006, de 3 de mayo, de Educación como los que se exponen a continuación:

- a) Las habilidades necesarias para contribuir a que se desenvuelvan con autonomía en el ámbito familiar y doméstico, así como en los grupos sociales con los que se relacionan, participando con actitudes solidarias, tolerantes y libres de prejuicios.

- b) La capacidad para aprender por sí mismo, para trabajar en equipo y para analizar de forma crítica las desigualdades existentes e impulsar la igualdad, en particular, entre hombres y mujeres.
- c) La capacidad para aplicar técnicas de investigación para el estudio de diferentes situaciones que se presenten en el desarrollo del currículo.
- d) El conocimiento y aprecio por las peculiaridades de la modalidad lingüística andaluza en todas sus variedades, así como entender la diversidad lingüística y cultural como un derecho y un valor de los pueblos y los individuos en el mundo actual, cambiante y globalizado.
- e) El conocimiento, valoración y respeto por el patrimonio natural, cultural e histórico de España y de Andalucía, fomentando su conservación y mejora.

Objetivos generales de área de conocimiento

Real decreto 1467/2007, de 2 de noviembre. La enseñanza de las Ciencias para el mundo contemporáneo en el bachillerato tendrá como objetivo el desarrollo de las siguientes capacidades:

- 1) Conocer el significado cualitativo de algunos conceptos, leyes y teorías, para formarse opiniones fundamentadas sobre cuestiones científicas y tecnológicas, que tengan incidencia en las condiciones de vida personal y global y sean objeto de controversia social y debate público.
- 2) Plantearse preguntas sobre cuestiones y problemas científicos de actualidad y tratar de buscar sus propias respuestas, utilizando y seleccionando de forma crítica información proveniente de diversas fuentes.
- 3) Obtener, analizar y organizar informaciones de contenido científico, utilizar representaciones y modelos, hacer conjeturas, formular hipótesis y realizar reflexiones fundadas que permitan tomar decisiones fundamentadas y comunicarlas a los demás con coherencia, precisión y claridad.
- 4) Adquirir un conocimiento coherente y crítico de las tecnologías de la información, la comunicación y el ocio presentes en su entorno, propiciando un uso sensato y racional de las mismas para la construcción del conocimiento científico, la elaboración del criterio personal y la mejora del bienestar individual y colectivo.
- 5) Argumentar, debatir y evaluar propuestas y aplicaciones de los conocimientos científicos de interés social relativos a la salud, el medio ambiente, los materiales, las fuentes de energía, el ocio, etc., para poder valorar las informaciones científicas y tecnológicas de los medios de comunicación de masas y adquirir independencia de criterio.
- 6) Poner en práctica actitudes y valores sociales como la creatividad, la curiosidad, el antidogmatismo, la reflexión crítica y la sensibilidad ante la vida y el medio

ambiente, que son útiles para el avance personal, las relaciones interpersonales y la inserción social.

- 7) Valorar la contribución de la ciencia y la tecnología a la mejora de la calidad de vida, reconociendo sus aportaciones y sus limitaciones como empresa humana cuyas ideas están en continua evolución y condicionadas al contexto cultural, social y económico en el que se desarrollan.
- 8) Reconocer en algunos ejemplos concretos la influencia recíproca entre el desarrollo científico y tecnológico y los contextos sociales, políticos, económicos, religiosos, educativos y culturales en que se produce el conocimiento y sus aplicaciones.

Objetivos específicos de la unidad

- 1) Conocer y utilizar el vocabulario específico del tema correctamente, tanto de forma oral como escrita.
- 2) Integrar el conocimiento adquirido en clase en temas de actualidad.
- 3) Conocer los problemas derivados de la propia genética, su adquisición y su herencia.
- 4) Comprender los distintos métodos de manipulación genética, su importancia y su finalidad.
- 5) Entender el funcionamiento de la genética humana, tanto nuclear como mitocondrial.
- 6) Comprender la importancia de las TICs en la búsqueda bibliográfica así como saber dónde buscar. Ser capaz de discriminar información de fuentes poco fiables o no contrastadas.
- 7) Reflexionar de forma crítica y lógica sobre los hechos y problemas de la fecundación in vitro.
- 8) Desarrollar una opinión personal en el tema de las enfermedades mitocondriales.
- 9) Valorar el papel de los investigadores en el desarrollo de nuevas curas y tratamientos para enfermedades poco conocidas.

En el Anexo I aparece la relación entre los objetivos generales de etapa, los generales de área de conocimiento, los específicos de la unidad y las competencias básicas.

3.4.2. Competencias básicas

Las competencias básicas, que se incorporan por primera vez a las enseñanzas mínimas, permiten identificar aquellos aprendizajes que se consideran imprescindibles desde un planteamiento integrador y orientado a la aplicación de los saberes adquiridos. Su logro capacita a los alumnos y alumnas para su realización personal, el

ejercicio de la ciudadanía activa, la incorporación satisfactoria a la vida adulta y el desarrollo de un aprendizaje permanente a lo largo de la vida.

Aunque el currículo no contemple las competencias básicas en la etapa postobligatoria de Bachillerato creo que su uso puede ser provechoso en esta etapa, ya que pueden seguir favoreciendo el desarrollo de los alumnos durante dos años más y pueden servir de guía para continuar las enseñanzas después de la Educación Secundaria Obligatoria.

Las competencias según Real Decreto 1631/2006, de 29 de diciembre (Anexo I) serían las siguientes:

Tabla V: Competencias básicas	
1.	Competencia en comunicación lingüística
2.	Competencia matemática
3.	Competencia en el conocimiento y la interacción con el mundo físico
4.	Tratamiento de la información y la competencia digital
5.	Competencia social y ciudadana
6.	Competencia cultural y artística
7.	Competencia para aprender a aprender
8.	Autonomía e iniciativa personal

En el Anexo I aparece la relación entre los objetivos generales de etapa, los generales de área de conocimiento, los específicos de la unidad y las competencias básicas.

3.4.3. Contenidos

Para alcanzar los objetivos generales de etapa, de área de conocimiento y los objetivos específicos de la unidad es necesario el uso de los contenidos, tanto de los contenidos de la materia de Ciencias para el mundo contemporáneo de 1º de Bachillerato como los contenidos específicos de la unidad.

Los contenidos incluidos en esta unidad están basados en las directrices del Real Decreto 1467/2007, de 2 de noviembre, que establece la estructura del Bachillerato y fija sus enseñanzas mínimas.

Bloque 1 Contenidos comunes

- Distinción entre las cuestiones que pueden resolverse mediante respuestas basadas en observaciones y datos científicos de aquellas otras que no pueden solucionarse desde la ciencia.
- Búsqueda, comprensión y selección de información científica relevante de diferentes fuentes para dar respuesta a los interrogantes, diferenciando las opiniones de las afirmaciones basadas en datos.

- Análisis de problemas científico-tecnológicos de incidencia e interés social, predicción de su evolución y aplicación del conocimiento en la búsqueda de soluciones a situaciones concretas.
- Disposición a reflexionar científicamente sobre cuestiones de carácter científico y tecnológico para tomar decisiones responsables en contextos personales y sociales.
- Reconocimiento de la contribución del conocimiento científico-tecnológico a la comprensión del mundo, a la mejora de las condiciones de vida de las personas y de los seres vivos en general, a la superación de la obiedad, a la liberación de los prejuicios y a la formación del espíritu crítico.
- Reconocimiento de las limitaciones y errores de la ciencia y la tecnología, de algunas aplicaciones perversas y de su dependencia del contexto social y económico, a partir de hechos actuales y de casos relevantes en la historia de la ciencia y la tecnología.

Bloque 3 Vivir más, vivir mejor

- La salud como resultado de los factores genéticos, ambientales y personales. Los estilos de vida saludables.
- Las enfermedades infecciosas y no infecciosas. El uso racional de los medicamentos. Trasplantes y solidaridad.
- Los condicionamientos de la investigación médica. Las patentes. La sanidad en los países de nivel de desarrollo bajo.
- La revolución genética. El genoma humano. Las tecnologías del ADN recombinante y la ingeniería genética. Aplicaciones.
- La reproducción asistida. La clonación y sus aplicaciones. Las células madre. La Bioética.

Como he comentado anteriormente, esta Unidad Didáctica consiste en un seminario aplicado y de unión entre dos partes del temario del centro. El seminario integra todos los contenidos del tema de genética (Unidad 4) y parte de los contenidos del tema sobre salud y enfermedades (Unidad 5), pero desde un punto realista y funcional. De esta manera los alumnos serán capaces de ver la función práctica de ambos temas y de entender las unidades de la asignatura como algo interrelacionado entre sí y con el mundo que les rodea. Los contenidos de esta Unidad Didáctica vienen marcados con números, mientras que los guiones indican los que no son tratados.

Contenidos específicos de la unidad

Unidad 4: La revolución genética, desvelando los secretos de la vida

- 1) La conclusión de Mendel: factores hereditarios (genes)
- 2) El genoma humano
- 3) Fecundación y dotación genética
- 4) La síntesis de proteínas. ADN y ARN
- 5) Genética del desarrollo
- 6) La epigenética
- 7) Enfermedades mitocondriales

- 8) Manipulando los genes. Biotecnología. Herramientas de la biotecnología
 - La reacción en cadena de la polimerasa. PCR
 - Biotecnología: fabricación de proteínas
 - Biotecnología: células madre y clonación
 - Biotecnología: terapia genética
 - Identificación genética
- 9) Interpretación de esquemas que ilustran las leyes de Mendel de la genética
- 10) Resolución de problemas de genética
- 11) Búsqueda bibliográfica de artículos médicos
- 12) Comprensión de los datos contenidos en una tabla
- 13) Actitud crítica ante algunos debates que están en los medios de comunicación casi a diario
- 14) Interés y participación en debates en los que se cuestionan determinados avances relacionados con la genética y la medicina, como el uso de células madre o la clonación humana

Unidad 5: Vivir más, vivir mejor

- 15) Salud y enfermedad. Concepto de salud y enfermedad. Calidad de vida y esperanza de vida. Los genes, el estilo de vida y la salud
 - Agresiones y riesgos para la salud. Las enfermedades que nos afectan. Agresiones ambientales
- 16) Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas. Diabetes mellitas. Obesidad
- 17) Enfermedades cardiovasculares. ¿Qué son las enfermedades cardiovasculares? Factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares
 - Enfermedades del aparato respiratorio
 - Las enfermedades tumorales y el cáncer. Qué es un tumor. Tumores malignos: el cáncer. Genética y cáncer. El tratamiento del cáncer
 - Enfermedades mentales. El tratamiento de las enfermedades mentales. Conductas adictivas. Las drogas
- 18) El diagnóstico de las enfermedades. Las fases del diagnóstico. La historia clínica. Exploraciones complementarias más utilizadas
 - Las enfermedades infecciosas. Microorganismos patógenos. La transmisión de las enfermedades infecciosas. El desarrollo de las enfermedades infecciosas. La prevención de las enfermedades infecciosas
 - La defensa contra las infecciones. Los mecanismos de defensa. Los mecanismos inespecíficos. El sistema inmunitario. Trastornos del sistema inmunitario
 - El tratamiento de las enfermedades infecciosas
 - Tratamiento contra enfermedades causadas por bacterias
 - Tratamiento contra enfermedades causadas por protozoos y hongos
 - Tratamiento contra enfermedades causadas por virus
 - Las vacunas

19) Tratamiento de enfermedades: Fármacos y medicamentos. Cómo actúan los fármacos. La investigación y el desarrollo de nuevos fármacos. La industria farmacéutica: patentes y genéricos

- Tratamiento de enfermedades. Cirugía. Qué es un tratamiento quirúrgico. Los riesgos de la cirugía. Cuándo realizar la cirugía. Nuevos procedimientos quirúrgicos
- La medicina en los países en vías de desarrollo. La salud: ¿un derecho universal? Problemas sanitarios en el Tercer Mundo
- Interpretación de gráficos de sectores que muestran información sobre enfermedades y sobre la esperanza de vida o la mortalidad infantil
- Diseño de esquemas que muestran cómo se contrae una enfermedad, qué procesos tienen lugar en el interior del cuerpo o cómo se combate la misma
- Utilización de mapas relacionados con la distribución por regiones de una enfermedad
- Uso de la información contenida en una tabla

20) Extracción de información útil sobre la salud de una persona a partir de los datos obtenidos en un análisis de sangre

21) Análisis de imágenes del interior del cuerpo humano obtenidas con diferentes técnicas, apreciando la información que podemos obtener de cada técnica

- Identificación del antibiótico más eficaz a partir de un experimento
- Adquisición de hábitos de vida saludables
- Respeto hacia la intimidad de los pacientes que padecen ciertas dolencias o enfermedades
- Interés por las campañas llevadas a cabo por las autoridades con el objetivo de mejorar la salud pública
- Interés por ayudar a las personas más necesitadas, vivan cerca de nosotros o en regiones alejadas del mundo
- Conciencia de la labor relacionada con la salud que numerosas personas llevan a cabo en países en vías de desarrollo

22) Valorización del papel de las empresas que se dedican a investigar nuevos fármacos

- Apoyo hacia las personas que ponen a disposición de todo el mundo, sin patentes, los descubrimientos relacionados con la salud
- Toma de conciencia del peligro de no adoptar hábitos saludables de alimentación
- Interés por ayudar a personas que sufren enfermedades mentales
- Rechazo del tabaco, pero muestra de respeto por los derechos de los fumadores y de los no fumadores

En el Anexo II aparece la relación entre los contenidos, los objetivos específicos de la unidad y los criterios de evaluación.

Contenidos transversales (educación en valores)

Estos contenidos no son exclusivos de un área de conocimiento, sino que están presentes en todas y cada una de ellas.

También se les conoce como temas transversales, contenidos que deben impregnar la actividad docente y estar presentes en el aula de forma permanente, ya que se

refieren a problemas y preocupaciones fundamentales para un buen desarrollo social y constituyen un complemento idóneo en la formación personal del alumnado.

Todos ellos pueden tratarse desde cada materia mediante la actitud en el trabajo de clase, la formación de los grupos, los debates, las intervenciones y directrices del profesorado, en el planteamiento de problemas y el diseño de actividades, etc.

❖ Educación moral y cívica

Actitud receptiva, colaboradora y tolerante en las relaciones entre individuos y en las actividades en grupo. Deben permitir que se consiga la participación del alumnado con una actitud receptiva, colaboradora y tolerante.

- Secuenciación ordenada de los contenidos y presentación estética que dé sensación de armonía.
- Actividades de autoevaluación para desarrollar la capacidad autocrítica.
- Actividades de grupo que favorezcan la colaboración y la participación de todos en el trabajo de equipo, aún con distintas responsabilidades.

❖ Educación para la paz y la diversidad cultural

Respeto a las opiniones y creencias de las otras personas. Uso del diálogo como forma de solucionar los conflictos. Desarrollo de actitudes de educación para la convivencia en el pluralismo y en la diferencia. La educación multicultural y el rechazo de actitudes discriminatorias de cualquier tipo. Valoración positiva de la existencia de diferencias entre las personas y entre los grupos sociales pertenecientes a nuestra sociedad o a otras sociedades o culturas diferentes de la nuestra.

- La discusión en clase de determinadas aplicaciones a las ciencias naturales, ciencias sociales y humanísticas, o la técnica ayudarán a conocer y respetar la opinión de los demás.
- El estudio de las opiniones expresadas por diferentes medios de comunicación de masas (prensa, radio y televisión) también puede ser útil para poner en evidencia la diversidad de puntos de vista sobre hechos de la vida cotidiana y el respeto que merecen.

❖ Educación para la igualdad entre las personas de distinto sexo

Toma de conciencia de los fenómenos de discriminación sexista que se dan en la actualidad. Desarrollo de una actitud que identifique y rechace la discriminación sexista y favorezca la educación para la igualdad.

❖ Educación para la convivencia democrática

Interés por los mecanismos que regulan el funcionamiento de nuestra sociedad; en particular, los derechos y deberes de los ciudadanos y de las ciudadanas.

Las actividades en grupo han de estar reguladas por una serie de normas y los alumnos y las alumnas han de poder hablar y discutir sobre ellas, aceptarlas y después cumplirlas. Plantear ejercicios o trabajos en grupo, como el posterior debate sobre resultados y puntos de vista nos permite una actuación hacia la convivencia armónica, tolerante, democrática y de respeto.

❖ Educación para la salud

Adquisición del concepto global de salud como bienestar físico y mental, individual, social y medioambiental. Conocimiento del propio cuerpo para el desarrollo de hábitos preventivos para cuidar la salud corporal. Educación sexual.

Contenidos de planes y proyectos

El centro participa en varios Planes y Programas Educativos, los cuales están presentes e integrados en la comunidad educativa y en el proceso de enseñanza y aprendizaje del Centro.

Los Planes y Proyectos que están presentes en la unidad didáctica son:

- Proyecto Escuela TIC 2.0. Tanto el profesor como los alumnos hacen uso de las TIC, sobretodo de búsqueda bibliográfica.
- Escuela Espacio de Paz. Se fomenta la participación, el respeto y la cooperación.
- Proyecto Lector. Se promueve una lectura comprensiva, tanto de revistas y artículos científicos como con la información que aparece en la Web.

3.4.4. Metodología

Temporalización

En el ANEXO III de la ORDEN de 5 de agosto de 2008, por la que se desarrolla el currículo correspondiente al Bachillerato en Andalucía, se especifica que la asignatura constará de 3 horas lectivas a la semana. En nuestro caso serán los lunes, jueves y viernes.

De forma aproximada, los contenidos de esta unidad didáctica se darán al final de la primera evaluación, en el mes de Diciembre. La unidad se desarrollará en 7 sesiones de 50 minutos cada una. De forma que se dedicarán 5 sesiones para el desarrollo de la unidad y las actividades propuestas, 1 sesión tras la quinta para continuar con el temario de la unidad 5 (ya que se les dejará 5 días a los alumnos para la realización del trabajo final) y por último 2 sesiones para la exposición del trabajo final frente a la clase. La temporalización de la unidad se muestra a continuación:

Tabla VI: Temporalización (Noviembre/Diciembre)				
LUNES 30	MARTES 1	MIÉRCOLES 2	JUEVES 3	VIERNES 4
Sesión 1			Sesión 2	Sesión 3
LUNES 7	MARTES 8	MIÉRCOLES 9	JUEVES 10	VIERNES 11
			Sesión 4	Sesión 5
LUNES 14	MARTES 15	MIÉRCOLES 16	JUEVES 17	VIERNES 18
Sesión 1 Unidad 5			Sesión 6	Sesión 7

Hay que tener en cuenta que en cualquier programación pueden existir imprevistos (viajes o actividades del centro de última hora, días en que los alumnos estén menos motivados, etc.) que pueden retrasar la temporalización, pero se procurará que no sean más de dos sesiones en total.

Organización de espacio en el aula

El centro cuenta con tres laboratorios de ciencias experimentales (química, biología y física). Esta asignatura se imparte en el laboratorio de química, ya que posee mesas auxiliares que se pueden usar en ciertas actividades. El aula está equipada con 6 mesas largas de 6 puestos cada una y un ordenador para cada 3 puestos, además, al fondo hay 3 mesas grandes equipadas con taburetes en caso de ser necesarias para prácticas o actividades grupales. Los alumnos están sentados de cara a las pizarras, sobre las que se sitúa la pantalla del proyector. Esta distribución es la idónea para impartir clase y realizar las actividades propuestas, tanto de forma individual como grupal.

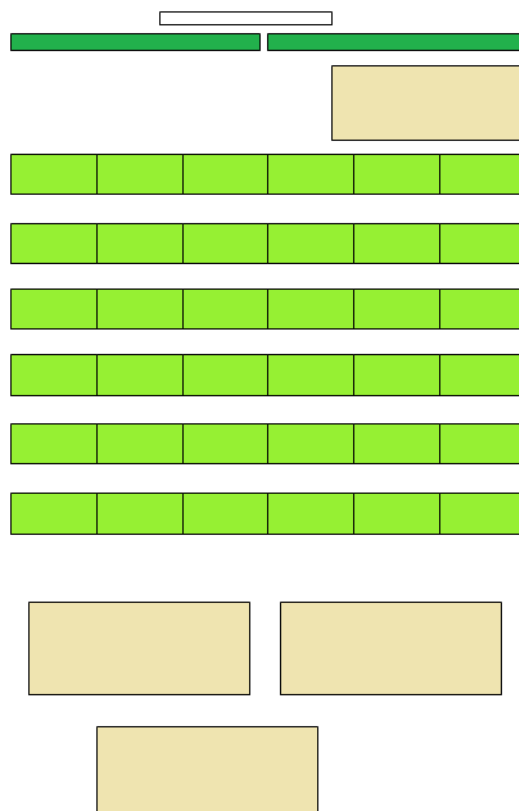


Figura 5: Organización de espacio en el aula

Principios metodológicos

A Entre los principales objetivos de la asignatura está el de proporcionar al alumnado una cultura científica que le ayude a integrarse en una sociedad científica y tecnológicamente avanzada. Para ello hace falta una metodología en la que tenga un fuerte protagonismo el análisis y la valoración, por parte del alumnado, de la información sobre problemas reales y actuales, obtenida, sobre todo, de los medios de comunicación y las tecnologías de la información y la comunicación (Vázquez-Alonso, Acevedo-Díaz y Manassero, 2005).

El debate en clase sobre los problemas planteados y la presentación de informes escritos y orales sobre ellos son aspectos relevantes de la metodología recomendable para el desarrollo de esta materia. De esa forma el alumnado tendrá oportunidad de buscar información relacionada con los problemas que van a trabajarse, valorar su fiabilidad y seleccionar la que resulte más relevante para su tratamiento, formular conjeturas e hipótesis y diseñar estrategias que permitan contrastarlas, elaborar conclusiones que validen o no las hipótesis formuladas y comunicarlas adecuadamente, tanto por escrito como oralmente y haciendo uso de las TIC, dando argumentos científicos para defender sus opiniones, etc. (ORDEN de 5 de agosto de 2008, por la que se desarrolla el currículo correspondiente al Bachillerato en Andalucía).

En esta unidad didáctica se pretende que el aprendizaje sea significativo, es decir, que parta de los conocimientos que poseen los alumnos, de su realidad cotidiana e intereses cercanos. Para ello se usará el método constructivista. Este método intenta conocer en primer lugar qué sabe el alumnado sobre el tema a tratar para después trabajar sobre esos conocimientos y corregir los posibles errores que posean. Es la metodología más adecuada, ya que utiliza casos reales y ejemplos conocidos para los alumnos, de forma que su implicación es más activa y receptiva, lo que fomenta la construcción de su propio aprendizaje. Además conseguiremos que los alumnos vean un uso real a lo que están aprendiendo y reconozcan la utilidad de la asignatura.

Queda claro pues, que la actitud del alumno no debe ser pasiva, ya que lo que se aprende sin esfuerzo, también se olvida sin esfuerzo. El alumno deberá participar en todas y cada una de las actividades que se realicen en la unidad didáctica, bien de forma individual o como participante en trabajos de grupo. En cuanto a la motivación, se llevará a cabo mediante cuestiones, debates y comentarios sobre noticias de actualidad del tema tratado que puedan llamar la atención del alumnado.

Estudio inicial de las ideas previas

Para conocer las ideas previas de los alumnos, así como para motivarlos en el tema, se les enseñarán una serie de noticias sobre “los bebés con tres padres” (Anexo III) y sobre ellas se les preguntará a los alumnos por su base científica, qué conocen de las enfermedades genéticas y, en concreto, de las mitocondriales, etc. Se inicia entonces un pequeño debate de introducción, planteando cuestiones como el proceso de formación de esos bebés, el motivo, la implicación de la ciencia, la visión de la sociedad, etc.

Descripción y secuenciación de las sesiones y actividades

Sesión 1

Esta sesión comenzará con un estudio de las ideas previas de los alumnos sobre cómo pueden producirse las enfermedades mitocondriales, o si conocen algo del tema. Para ello se mostrarán una serie de titulares de algunas noticias relacionadas con el tema y se iniciará un pequeño debate donde los alumnos expresarán su opinión. La intervención del docente será únicamente para regular los turnos, ya que interesa escuchar todo lo que tengan que decir los alumnos.

Tras el debate es aconsejable hacer un pequeño resumen de lo que se ha tratado y hacer un esquema de lo que se va a dar en clase. Así mismo, se pueden plantear preguntas para que los alumnos las vayan meditando según avancen las sesiones.

ACTIVIDADES		
Actividad nº1: Debate e ideas previas		Competencias básicas
Descripción	Actividad inicial de conocimiento de ideas previas donde se mostrarán una serie de noticias sobre las enfermedades mitocondriales para que iniciar un debate sobre el tema, causas, problemas, tratamientos, efectos en la sociedad, etc.	1, 4, 5, 8
Duración	20 minutos	
Recursos	Pizarra, recursos de internet (noticias) (Anexo III)	
Contenidos incluidos	13, 14, 15	

Sesión 2

En la segunda sesión se empezará a aplicar la unidad de genética a este seminario, comparando los tipos de genomas que hay en un ser humano y viendo qué características hacen que las mitocondrias sean tan importantes. Se iniciará con unas preguntas de repaso sobre el genoma humano (nuclear) para seguir con una pequeña investigación sobre el ADNmt, tanto de estructura como de las 5 principales características que hacen que estas enfermedades sean tan heterogéneas. Para ello se hará una búsqueda bibliográfica guiada por el docente, una tabla resumen y, por último, una puesta en común grupal.

ACTIVIDADES		
Actividad nº2: Búsqueda bibliográfica y tabla resumen		Competencias básicas
Descripción	El docente enseñará cómo y dónde deben buscar información en internet en función de sus necesidades. Una vez encontrada la información los alumnos procederán a realizar una tabla comparativa entre el ADNn y el ADNmt señalando los puntos que crean más importantes. Grupo de 3.	1, 3, 4, 7, 8
Duración	20 minutos	
Recursos	Pizarra, recursos de internet	
Contenidos incluidos	2, 3, 4, 7, 11, 12	

Sesión 3

En el temario de la asignatura los alumnos han aprendido las leyes de Mendel y conocen el tipo de herencia de los genes. Ahora, gracias a la sesión anterior, comprenden que el genoma mitocondrial se hereda a partir de las madres, un método distinto de herencia.

En esta sesión se hará una pequeña clasificación de los problemas que pueden producir estas enfermedades y cómo afectan al organismo. Un punto importante en esta sesión es que, viendo la tabla que se les mostrará (Tabla IV), se den cuenta que estos desórdenes no se producen solo por herencia de las mitocondrias, puede haber mutaciones en el cromosoma X (que pasaría a la descendencia tanto por el padre como por la madre) o que sean mutaciones esporádicas, que nada tienen que ver con la herencia.

Para desarrollar esta sesión el docente enseñará los tipos de clasificaciones que puede haber centrándose en algunas enfermedades en particular. Les enseñará ejemplos de artículos científicos y cómo leerlos y obtener información de ellos y, si nadie se ha fijado en el detalle anteriormente comentado, se lo explicará. Para terminar se harán una serie de ejercicios de genética para recordar las leyes de Mendel.

Contenidos de la sesión no tratados en la actividad: 6, 12, 16, 17

ACTIVIDADES		
Actividad nº3: Resolución de problemas de genética		Competencias básicas
Descripción	Es una actividad de repaso o refuerzo sobre los problemas de genética. Una serie de problemas genéticos sobre herencia mendeliana basados en las enfermedades mitocondriales.	2
Duración	8 minutos	
Recursos	Pizarra, cuaderno, artículos científicos	
Contenidos incluidos	1, 7, 9, 10	

Sesión 4

Esta sesión del seminario trata contenidos de la unidad 5, sobre salud, desde el punto de vista de las enfermedades mitocondriales. Se trata del diagnóstico y el tratamiento. Se verán las fases del diagnóstico, síntomas, métodos, resultados, tratamientos, etc.

Por desgracia las enfermedades mitocondriales no tienen un tratamiento exclusivo, pero se pueden tratar los síntomas de forma general, como los de la diabetes o algunos problemas del corazón. Además de los contenidos se les dará a conocer a los alumnos una serie de fundaciones sobre estas enfermedades, demostrándoles que tienen gran importancia aún cuando la sociedad no está tan informada sobre ellas.

Las actividades consistirán en dos investigaciones. Una sobre un tratamiento para un síntoma en concreto y otra sobre los avances que se están haciendo en la fecundación in vitro (esta última de forma superficial, ya que se verá en la siguiente sesión).

Los últimos 5 minutos están dedicados a la formación de grupos y elección de tema para el trabajo final.

ACTIVIDADES		
Actividad nº4: Investigación sobre tratamientos		Competencias básicas
Descripción	Se trata de elegir un síntoma en concreto (o una enfermedad) y tratar de averiguar cómo se trata actualmente. Si es tratada con fármacos, ejercicios, dieta, etc. El informe no ocupará más de 3 caras de folio entre descripción, diagnóstico, tratamiento y una valoración personal.	1, 3, 4, 7, 8
Duración	En casa	
Recursos	Recursos de internet, cuaderno	
Contenidos incluidos	4, 7, 11, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22	
Actividad nº5: Investigación sobre fecundación in vitro		Competencias básicas
Descripción	Una pequeña búsqueda en internet sobre distintos métodos de fecundación in vitro, noticias, artículos, etc.; para comentar en clase en la siguiente sesión.	1, 4, 5, 7
Duración	En casa	
Recursos	Recursos de internet, cuaderno	
Contenidos incluidos	3, 5, 8, 18	

Sesión 5

La sesión comenzará con una puesta en común de tipos de tratamiento de fecundación in vitro que buscaron los alumnos el día anterior. Apuntando lo que digan los alumnos el docente hará una tabla resumen en la pizarra para después explicar cada una de las técnicas en profundidad. Esta sesión es la última antes de la exposición de los trabajos y me parece adecuado que se dedique la mayor parte del tiempo a un debate amplio sobre todo el tema de las enfermedades mitocondriales, servirá tanto de resumen como para ver qué han aprendido los alumnos y que posiciones toman frente al tema. Un debate que hable del problema en general, genética, afectados, tratamientos, fecundación in vitro, implicaciones morales, posiciones de la sociedad, adelantos científicos, etc.; servirá también para contestar a las preguntas que se plantearon en la primera sesión.

Contenidos de la sesión tratados antes de la actividad: 3, 5, 8

ACTIVIDADES		
Actividad nº6: Debate final		Competencias básicas
Descripción	Debate completo sobre todo el tema	1, 5, 8
Duración	35 minutos	
Recursos	Pizarra, cuaderno	
Contenidos incluidos		

Sesiones 6 y 7

Estas dos sesiones estarán dedicadas a la exposición, por parte de los alumnos, del trabajo final. Se trata de un trabajo grupal (3 personas) donde cada grupo elegirá un tema (de entre una lista o de elección propia) relacionado con la genética para integrarlo en la unidad de la misma manera que se ha hecho en este seminario con las enfermedades mitocondriales, hablando de todos los contenidos de forma aplicada. Descripción de la actividad en el Anexo III.

Materiales y recursos didácticos

Tabla VII: Materiales y recursos	
Material impreso:	<ul style="list-style-type: none">➤ Libro de texto: Ciencias para el mundo contemporáneo. 1º de Bachiller. Ed. Santillana➤ Fotocopias proporcionadas por el profesor: Artículos científicos sobre enfermedades mitocondriales➤ Cuaderno de clase➤ Libros y colección de revistas científicas y de divulgación presentes en la biblioteca y el departamento➤ Periódicos de diferentes editoriales
Material necesario para el desarrollo de las sesiones:	<ul style="list-style-type: none">➤ Ordenadores del aula➤ Cañón y pantalla➤ Acceso a internet➤ Recursos de internet➤ Pizarra
Material auxiliar	<ul style="list-style-type: none">➤ Colección de vídeos➤ Batería de preguntas

Actividades complementarias

El viernes 11 de Diciembre se hará una salida voluntaria en horario de tarde (con el consentimiento del consejo escolar y la Delegación de Educación y siempre y cuando haya suficientes alumnos interesados), donde se visitará un laboratorio de genética de la Universidad de Jaén. Con esta visita los alumnos podrán apreciar la labor científica de una forma más cercana (*Martín-Gordillo y Osorio, 2003*).

Además de esta salida, en el mes de Marzo los departamentos de las asignaturas de Ciencias y Tecnología (Ciencias para el mundo contemporáneo, Biología y Geología, Física y Química, Ciencias de la tierra y el medio ambiente, Tecnología, Matemáticas y Dibujo técnico) realizarán unas jornadas de divulgación, con el fin de fomentar la cultura científica en todo el centro. Serán jornadas de puertas abiertas, por lo que podrán asistir los padres de los alumnos.

Los alumnos de ciencias para el mundo contemporáneo podrán participar en estas jornadas presentando su trabajo final en forma de panel o poster y con charlas informativas delante de sus compañeros de centro y familiares. Todo alumno que desee participar tendrá que extender su trabajo hasta un mínimo de 5 páginas y redactarlo como un artículo científico. Esto contará positivamente a la hora de la nota final.

Tratamiento interdisciplinar

Esta Unidad didáctica se coordina con la asignatura de inglés y la de lengua y literatura. En primer lugar, en la asignatura de inglés se ha trabajado con vocabulario y expresiones científicas para que los alumnos se acostumbren a los artículos en este idioma. Por otro lado, en la asignatura de lengua han trabajado el texto expositivo y la expresión oral. De esta forma se encuentran preparados para la exposición del trabajo final y las charlas en las jornadas de divulgación científica.

Atención a la diversidad

Trata de conseguir que cualquier alumno o alumna alcance el máximo desarrollo posible de sus capacidades personales, que adquiera las competencias básicas y los objetivos del currículo, que supere su retraso escolar o, si es el caso, que desarrolle sus altas capacidades intelectuales y, en definitiva, que mejore su rendimiento académico.

Las medidas de atención a la diversidad que deben de tener los centros, atendiendo al artículo 6.2 y al capítulo III de la Orden de 25 de julio de 2008, son:

❖ Organizativas

- Agrupamientos flexibles para la atención al alumnado en un grupo específico
- Desdoblamiento de grupos en las áreas y materias instrumentales
- Apoyo en grupos ordinarios con la ayuda de un segundo profesor en el aula
- Modelo flexible de horario lectivo semanal

❖ Curriculares

- Programas de refuerzo
- Programas de adaptación curricular para alumnos con necesidades educativas especiales, con altas capacidades intelectuales y alumnado que se incorpora tardíamente al sistema educativo
- Programas de diversificación curricular

En la Orden de 25 de julio de 2008 se especifica que estas medidas y actuaciones deben de ser llevadas a cabo de forma continua en todos los cursos, ciclos y etapas, para ello tendrá que existir una coordinación entre el equipo de orientación educativa, el profesorado y los centros docentes de educación primaria y de educación secundaria obligatoria.

Ya que en el grupo de 1º de Bachillerato al que está destinada esta unidad didáctica no hay ningún alumno con necesidades educativas especiales, altas capacidades intelectuales o que tenga una incorporación tardía al sistema educativo, se van a aplicar las siguientes actuaciones de atención a la diversidad propuestas por el centro para Bachillerato:

- ❖ Medidas de refuerzo educativo en cualquier momento del curso cuando el progreso del alumno no sea el adecuado.

- ❖ Las pruebas extraordinarias se centrarán en los objetivos y contenidos no alcanzados, además de tener que superar actividades de recuperación.
- ❖ El alumnado que promocione al siguiente curso con materias pendientes deberá matricularse de dichas materias, así como realizar un programa de refuerzo destinado a la recuperación de los aprendizajes no adquiridos.
- ❖ Se elaborará, para cada alumno que lo necesite, un programa anual de refuerzo con los contenidos mínimos exigibles y de las actividades recomendadas. Se programarán pruebas parciales para verificar la recuperación de las dificultades que motivaron, en su día, la calificación negativa.
- ❖ La evolución y calificación de las materias pendientes de primer curso se realizarán antes que las de segundo, tanto en la convocatoria ordinaria como extraordinaria.

3.4.5. Evaluación

Sistema de evaluación

La evaluación del aprendizaje será continua e individualizada, y será llevada a cabo por el docente teniendo en cuenta los diferentes elementos del currículo, la evolución del proceso de aprendizaje de cada alumno y su madurez.

Será continua y formativa ya que tratará detectar ciertos fallos a lo largo de toda la unidad, y, en consecuencia, poder poner remedio a lo que va mal y optimizar lo que va bien. La aplicación del proceso de evaluación continua del alumnado requiere su asistencia regular a clase y su participación en las actividades propuestas. También será individualizada, ya que se centrará en las particularidades de cada alumno y su evolución.

Pero no solo se evaluará a los alumnos, el docente también evaluará sus procesos de enseñanza y su propia práctica docente.

* La evaluación de los alumnos con necesidades específicas de apoyo educativo se realizará tomando como referencia los objetivos y criterios de evaluación establecidos en las adaptaciones curriculares que, para ellos, se hubieran realizado.

Criterios de evaluación

En el Real Decreto 1467/2007, de 2 de noviembre, están recogidos los siguientes criterios de evaluación de la materia de Biología y Geología:

- Obtén, selecciona y valora informaciones sobre distintos temas científicos y tecnológicos de repercusión social y comunicar conclusiones e ideas en distintos soportes a públicos diversos, utilizando eficazmente las tecnologías de la información y comunicación, para formarse opiniones propias argumentadas.

- Analiza algunas aportaciones científico-tecnológicas a diversos problemas que tiene planteados la humanidad, y la importancia del contexto político-social en su puesta en práctica, considerando sus ventajas e inconvenientes desde un punto de vista económico, medioambiental y social.
- Realiza estudios sencillos sobre cuestiones sociales con base científico-tecnológica de ámbito local, haciendo predicciones y valorando las posturas individuales o de pequeños colectivos en su posible evolución.
- Valora la contribución de la ciencia y la tecnología a la comprensión y resolución de los problemas de las personas y de su calidad de vida, mediante una metodología basada en la obtención de datos, el razonamiento, la perseverancia y el espíritu crítico, aceptando sus limitaciones y equivocaciones propias de toda actividad humana.
- Identifica los principales problemas ambientales, las causas que los provocan y los factores que los intensifican; predice sus consecuencias y argumenta sobre la necesidad de una gestión sostenible de la Tierra, siendo conscientes de la importancia de la sensibilización ciudadana para actuar sobre los problemas ambientales locales.
- Conoce y valora las aportaciones de la ciencia y la tecnología a la mitigación de los problemas ambientales mediante la búsqueda de nuevos materiales y nuevas tecnologías, en el contexto de un desarrollo sostenible.
- Diferencia los tipos de enfermedades más frecuentes, identificando algunos indicadores, causas y tratamientos más comunes, valorando la importancia de adoptar medidas preventivas que eviten los contagios, que prioricen los controles periódicos y los estilos de vidas saludables sociales y personales.
- Conoce las bases científicas de la manipulación genética y embrionaria, valorar los pros y contras de sus aplicaciones y entiende la controversia internacional que han suscitado, siendo capaces de fundamentar la existencia de un Comité de Bioética que defina sus límites en un marco de gestión responsable de la vida humana.
- Analiza las sucesivas explicaciones científicas dadas a problemas como el origen de la vida o del universo; haciendo hincapié en la importancia del razonamiento hipotético-deductivo, el valor de las pruebas y la influencia del contexto social, diferenciándolas de las basadas en opiniones o creencias.
- Conoce las características básicas, las formas de utilización y las repercusiones individuales y sociales de los últimos instrumentos tecnológicos de información, comunicación, ocio y creación, valorando su incidencia en los hábitos de consumo y en las relaciones sociales.

Los criterios de evaluación específicos de la unidad serán los siguientes:

- 1) Conoce y utiliza correctamente el vocabulario específico del tema, tanto de forma oral como escrita.
- 2) Integra el conocimiento adquirido en clase en temas de actualidad.
- 3) Conoce los problemas derivados de la propia genética, su adquisición y su herencia.
- 4) Comprende y valora los distintos métodos de manipulación genética, su importancia y su finalidad.
- 5) Entiende el funcionamiento de la genética humana.
- 6) Comprende la importancia de las TICs en la búsqueda bibliográfica así como saber dónde buscar.

- 7) Reflexiona de forma crítica y lógica sobre los hechos y problemas de la fecundación in vitro.
- 8) Desarrolla una opinión personal en el tema de las enfermedades mitocondriales.
- 9) Valora el papel de los investigadores en el desarrollo de nuevas curas y tratamientos para enfermedades poco conocidas.
- 10) Conoce los principios de la biotecnología.
- 11) Resuelve problemas de genética.
- 12) Participa y muestra interés en debates y da opinión propia.
- 13) Entiende las fases del diagnóstico y conoce distintos tipos de tratamientos y enfermedades.

En el Anexo II aparece la relación entre los contenidos, los objetivos específicos de la unidad y los criterios de evaluación.

Criterios de calificación

Actitud en clase	5%	20%
Participación en trabajos de grupo	5%	
Participación en clase	10%	
Realización de las actividades	20%	80%
Trabajo final	60%	

Instrumentos y técnicas de evaluación

- ❖ Instrumentos
 - Diario de clase
 - Listas de control
 - Escalas de observaciones de comportamiento y actitudes
 - Trabajo final
 - Actividades de clase
 - Cuaderno del alumno
- ❖ Técnicas
 - Exposiciones orales
 - Participación en los debates
 - Realización de tareas y trabajo final
 - Observación del alumno

Evaluación del proceso de enseñanza y la práctica docente

Para que la enseñanza siempre sea de calidad hay que evaluar el propio trabajo. Una vez realizada la evaluación de la unidad didáctica el docente debe valorar su propia

labor, comprobar que los alumnos hayan conseguido los objetivos marcados y reflexionar sobre la posible causa de la no consecución de estos.

❖ Programación didáctica

- Adecuación a la realidad del aula y a las características de los estudiantes
- Consecución de los objetivos propuestos
- Asimilación de los contenidos
- Relación entre los objetivos y los contenidos de la unidad
- Calidad de las actividades
- Ajuste de la temporalización
- Adecuación de la metodología a los objetivos y los contenidos de la unidad

❖ Acción docente

- -Coordinación del profesor con el resto del profesorado de su departamento
- -Relación del profesor con los estudiantes
- -Relación de los estudiantes entre sí
- -Clima de trabajo en el aula
- -Interés de los estudiantes por la asignatura
- -Implicación de los padres en el proceso de enseñanza-aprendizaje de sus hijos
- -Realización de encuestas a los estudiantes para evaluar la práctica docente

Recuperación y proacción

La recuperación está destinada a los alumnos que no hayan sido capaces de superar la unidad didáctica por no alcanzar la calificación mínima de 5 puntos sobre 10. Para recuperar tendrán que realizar una prueba escrita con los contenidos de la unidad en el examen de recuperación trimestral, juntos con el resto de unidades pendientes, o bien una prueba oral, con todos los contenidos, una vez finalizada la unidad didáctica.

Para aquellos alumnos que alcancen los objetivos propuestos y estén interesados en avanzar por su cuenta en su proceso de aprendizaje, extendiendo el campo de conocimiento o profundizando en los contenidos de la unidad, se les ofrecerá un listado bibliográfico de su interés y la propuesta de realización de algunas actividades, ya sean de desarrollo o de investigación.

Agradecimientos

Me gustaría dedicar este espacio para mostrar mi más profundo agradecimiento a todas aquellas personas que, de alguna manera, forman parte de este trabajo. Por supuesto, este proyecto no podría haberse realizado sin los conocimientos adquiridos en el presente Máster; aportándome, todas sus asignaturas, las nociones necesarias para llevar a cabo este estudio.

En primer lugar quiero agradecer a D. Mario Sánchez Gómez, mi tutor en este Trabajo de Fin de Máster, su dedicación y ayuda a lo largo de todo el proceso.

De igual forma me gustaría agradecer este trabajo a la profesora D.^a Ana María Abril Gallego, ya que fue una de sus actividades la que me motivó e hizo que me interesara por las enfermedades mitocondriales.

Al profesor D. Julio Montoya, del Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular de la Universidad de Zaragoza, no solo por ceder parte de su tiempo en ayudarme, sino por la gran labor que realiza con la investigación de este tipo de enfermedades.

Y, por supuesto, a mis padres, Aurora y Juan Carlos, a mi hermano Álvaro, a mis compañeras de clase y amigas Inma y Ana, y a mi novia M^aÁngeles, por apoyarme siempre, entretenerme cuando estaba harto del trabajo y aguantarme durante mis horas de “aislamiento” y mis constantes “- mañana lo termino, seguro -”.

Bibliografía

- Al Rawi, S., Louvet-Valle'e, S., Djeddi, A., Sachse, M., Culetto, E., Hajjar, C., Boyd, L., Legouis, R., y Galy, V. (2011). Postfertilization autophagy of sperm organelles prevents paternal mitochondrial DNA transmission. *Science*, *334*, 1144–1147.
- Amato, P., Tachibana, M., Sparman, M., y Mitalipov, S. (2014). Three-Parent IVF: Gene Replacement for the Prevention of Inherited Mitochondrial Diseases. *Fertil Steril*, *101*(1), 31-35.
- Anderson, S., Bankier, A. T., Barrell, B. G., Bruijijn, H. L. Coulson, A. R., Drouin, J. (1981). Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*, *290*, 427-465.
- Angebault, C., Gueguen, N., Desquirit-Dumas, V., Chevrollier, A., Guillet, V., y Verny, C. (2011). Idebenone increases mitochondrial complex I activity in fibroblasts from LHON patients while producing contradictory effects on respiration. *BioMedCentral Research Notes*, *4* :557.
- Battaglia, D. E., Goodwin, P., y Klein, N. A. (1996). Fertilization and early embryology: Influence of maternal age on meiotic spindle assembly oocytes from naturally cycling women. *Human Reproduction*, *11*, 2217-2222.
- Bianchi, M. C., Sgandurra, G., Tosetti, M., Battini, R., y Cioni, G. (2007). Brain magnetic resonance in the diagnostic evaluation of mitochondrial encephalopathies. *Bioscience Reports*, *27*, 69-85.
- Bouchet, C., Steffann, J., Corcos, J., Monnot, S., Paquis, V., y Rotig, A. (2006). Prenatal diagnosis of myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like syndrome: contribution to understanding mitochondrial DNA segregation during human embryofetal development. *Journal of Medical Genetics*, *43*, 788-792.
- Chomyn, A., Martinuzzi, A., Yoneda, M., Daga, A., Hurko, O., y Johns, D. (1992). MELAS mutation in mtDNA binding site for transcription termination factor causes defects in protein synthesis and in respiration but no change in levels of upstream and downstream mature transcripts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, *89*, 4221-4225.
- DiMauro, S., y Rustin, P. A. (2009). Critical approach to the therapy of mitochondrial respiratory chain and oxidative phosphorylation diseases. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1792*, 1159-1167.
- DiMauro, S., y Schon, E. A. (2001). Mitochondrial DNA mutations in human disease. *American Journal of Medical Genetics*, *106*, 18-26.
- Eirís, J., Gómez, C., Blanco, M. O., y Castro-Gago, M. (2008). Enfermedades mitocondriales. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neurología Pediátrica. Hospital clínico universitario, Santiago de Compostela, 105-112.
- Elliott, H. R., Samuels, D. C., y Eden, J. A. (2008). Pathogenic mitochondrial DNA mutations are common in the general population. *American Journal of Human Genetics*, *83*, 254-260.
- Garrido, N., Griparic, L., Jokitalo, E., Wartiovaara, J., van der Bliek, A. M., y Spellbrink, J. N. (2003). Composition and dynamics of human mitochondrial nucleoids. *Molecular Biology of the Cell*, *14*, 1583-1596.
- Gil, D., y Vilches, A. (2004). La contribución de la ciencia a la cultura ciudadana. *Cultura y Educación*, *16*, 259-272.
- Giles, R. E., Blanc, H., Cann, H. M., y Wallace, D. C. (1980). Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, *77*, 6715-6719.
- Hellebrekers, D. M., Wolfe, R., Hendrickx, A.T., de Coo, I. F., de Die, C. E., y Geraedts, J. P. (2012). PGD and heteroplasmic mitochondrial DNA point mutations: a systematic review estimating the chance of healthy offspring. *Human Reproduction Update*, *18*, 341-349.
- Henze, K., y Martin, W. (2003). Essence of mitochondria. *Nature*, *426*, 127-128.
- Holt, I. J., Harding, A. E., y Morgan-Hughes, J. A. (1988). Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature*, *331*, 717-719.

- Jackson, M. J., Schaefer, J. A., Johnson, M. A., Morris, A. A., Turnbull, D. M., y Bindoff, L. A. (1995). Presentation and clinical investigation of mitochondrial respiratory chain disease. A study of 51 patients. *Brain*, *118*, 339-357.
- Jeppesen, T. D., Schwartz, M., Olsen, D. B., Wibrand, F., Krag, T., y Duno, M. (2006). Aerobic training is safe and improves exercise capacity in patients with mitochondrial myopathy. *Brain*, *129*, 3402-3412.
- Joshi, C. N., Greenberg, C. R., Mhanni, A. A., y Salman, M. S. (2009). Ketogenic diet in Alpers-Huttenlocher syndrome. *Pediatric Neurology*, *40*, 314-316.
- Kaufmann, P., Engelstad, K., Wei, Y., Jhung, S., Sano, M. C., y Shungu, D. C. (2006). Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial. *Neurology*, *66*, 324-330.
- Khan, N. A., Govindaraj, P., Meena, A. K., y Thangaraj, K. (2015). Mitochondrial disorders: Challenges in diagnosis y treatment. *Indian Journal of Medical Research*, *141*, 13-26.
- Kisler, J. E., Whittaker, R. G., y McFarland, R. (2010). Mitochondrial diseases in childhood: a clinical approach to investigation and management. *Developmental Medicine y Child Neurology*, *52*, 422-433.
- Klopstock, T., Yu-Wai-Man, P., Dimitriadis, K., Rouleau, J., Heck, S., y Bailie, M. (2011). A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*, *134*, 2677-2686.
- Koga, Y., Akita, Y., Nishioka, J., Yatsuga, S., Povalko, N., y Tanabe, Y. (2005). L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. *Neurology*, *64*, 710-712.
- Koga, Y., Ishibashi, M., Ueki, I., Yatsuga, S., Fukiyama, R., y Akita, Y. (2002). Effects of L-arginine on the acute phase of strokes in three patients with MELAS. *Neurology*, *58*, 827-828.
- Kujoth, G. C., Hiona, A., Pugh, T. D., Someya, S., Panzer, K., Wohlgemuth, S. E. (2005). Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science*, *309*, 481-484.
- Manwaring, N., Jones, M. M., y Wang, J.J. (2007). Population prevalence of the MELAS A3243G mutation. *Mitochondrion*, *7*, 230-233.
- Marriage, B. J., Clandinin, M. T., Macdonald, I. M., y Glerum, D. M. (2004). Cofactor treatment improves ATP synthetic capacity in patients with oxidative phosphorylation disorders. *Molecular Genetics and Metabolism*, *81*, 263-272.
- Martín-Gordillo, M., y Osorio, C. (2003). Educar para participar en ciencia y tecnología. Un proyecto para la difusión de la cultura científica. *Revista Iberoamericana de Educación*, *32*, 165-210.
- Moggio, M., Colombo, I., Peverelli, L., Villa, L., Xhani, R., Testolin, S., DiMauro, S., y Sciacco, M. (2014). Mitochondrial disease heterogeneity: a prognostic challenge. *Acta Myologica*, *33*, 86-93.
- Montoya, J. (2010). Del genoma mitocondrial a la enfermedad. Prensas Universitarias de Zaragoza. Colección Paraninfo San Braulio 2010. ISBN: 978-84-92774-85-2.
- Montoya, J., Emperador, S., López-Gallardo, E., y Ruiz-Pesini, E. (2014). Diagnóstico genético de enfermedades metabólicas producidas por alteración del DNA mitocondrial. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. (Sanjurjo, P. y Baldellou, A., Eds.). 4ª Edición. Capítulo 54. *Ergon*. Madrid. pp: 773-790. ISBN: 978-84-15351-96-2.
- Naviaux, R. K. (2004). Developing a systematic approach to the diagnosis and classification of mitochondrial disease. *Mitochondrion*, *4*, 351-361.
- Neupert, W., y Herrmann, J. M. (2007). Translocation of proteins into mitochondria. *Annual Review of Biochemistry*, *76*, 723-749.
- Nunnari, J., y Suomalainen, A. (2012). Mitochondria: in sickness and in health. *Cell*, *148*, 1145-1159.
- O'Brien, T. W. (2003). Properties of human mitochondrial ribosomes. *IUBMB Life*, *55*, 505-513.
- Paull, D., Emmanuele, V., Weiss, K. A., Treff, N., Stewart, L., y Hua, H. (2013). Nuclear genome transfer in human oocytes eliminates mitochondrial DNA variants. *Nature*, *493*, 632-637.

- Poulton, J., Kennedy, S., Oakeshott, P., y Wells, D. (2009). Preventing transmission of maternally inherited mitochondrial DNA diseases. *BMJ*, *338*, b94.
- Poulton, J., Macaulay, V., y Marchington, D. R. (1998). Mitochondrial genetics '98 is the bottleneck cracked?, *American Journal of Human Genetics*, *62*, 752-757.
- Quinzii, C. M., y Hirano, M. (2010). Coenzyme Q and mitochondrial disease. *Developmental Disabilities Research Reviews*, *16*, 183-188.
- Recondo, J., y Recondo A. M. (2001). Les myopathies métaboliques. En su: Pathologie du muscle strié de la biologie cellulaire a la thérapie. *Paris: Flammarion Médecine-Sciences*, 2001, 15-21.
- Reddy, P., Ocampo, A., Suzuki, K., Luo, L., Bacman, S. R., Williams, S. L., Sugawara, A., y Okamura, D. (2015). Selective Elimination of Mitochondrial Mutations in the Germline by Genome Editing. *Cell*, *161*(3), 459-469.
- Reinhardt, K., Dowling, D. K., y Morrow, E. H. (2013). Medicine. Mitochondrial replacement, evolution, and the clinic. *Science*, *341*, 1345- 1346.
- Richardson, J., Irving, L., Hyslop, L. A., Choudhary, M., Murdoch, A., Turnbull, D. M., y Herbert, M. (2015). Concise Reviews: Assisted Reproductive Technologies to Prevent Transmission of Mitochondrial DNA Disease. *Stem Cells*, *33*, 639-645.
- Rubio, T., y Verdecia, M. (2004). Las enfermedades mitocondriales: Un reto para las ciencias médicas. *MEDISAN*, *8*(1), 43-50.
- Sato, M., y Sato, K. (2011). Degradation of paternal mitochondria by fertilization- triggered autophagy in *C. elegans* embryos. *Science*, *334*, 1141–1144.
- Sato, M., y Sato, K. (2013). Maternal inheritance of mitochondrial DNA by diverse mechanisms to eliminate paternal mitochondrial DNA. *Biochimica and Biophysica Acta*, *1833*, 1979-1984.
- Schaefer, A. M., McFarland, R., Blakely, E. L., He, L., Whittaker, R. G., y Taylor, R. W. (2008). Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Annals of Neurology*, *63*, 35-39.
- Schmidt, O., Pfanner, N., y Meisinger, C. (2010). Mitochondrial protein import: from proteomics to functional mechanisms. *Nature Reviews of Molecular Cell Biology*, *11*, 655-667.
- Stacpoole, P. W. (1989). The pharmacology of dichloroacetate. *Metabolism Clinical and Experimental*, *38*, 1124-1144.
- Steffann, J., Gigarel, N., Corcos, J., Bonniere, M., Encha-Razavi, F., y Sinico, M. (2007). Stability of the m.8993T->G mtDNA mutation load during human embryofetal development has implications for the feasibility of prenatal diagnosis in NARP syndrome. *Journal of Medical Genetics*, *44*, 664-669.
- Suomalainen, A. (2011). Therapy for mitochondrial disorders: little proof, high research activity, some promise. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, *16*, 236-40.
- Sutovsky, P. (2003). Ubiquitin-dependent proteolysis in mammalian spermatogenesis, fertilization, and sperm quality control: killing three birds with one stone. *Microscopy Research and Technique*, *61*, 88-102.
- Tachibana, M., Amato, P., Sparman, M., Woodward, J., Sanchis, D. M., y Ma, H. (2013). Towards germline gene therapy of inherited mitochondrial diseases. *Nature*, *493*, 627-631.
- Taylor, R. W., Schaefer, A. M., Barron, M. J., McFarland, R., y Turnbull, D. M. (2004). The diagnosis of mitochondrial muscle disease. *Neuromuscular Disorders*, *14*, 237-45.
- Vázquez-Alonso, A., Acevedo-Díaz, J. A., y Manassero Mas, M. A. (2005). Más allá de la enseñanza de las ciencias para científicos: hacia una educación científica humanística. *Revista electrónica de Enseñanza de las ciencias*, *4*(2).
- Voelker, D. R. (2009). Genetic and biochemical analysis of nonvesicular lipid traffic. *Annual Review of Biochemistry*, *78*, 827-856.
- Wallace, D. C., Singh, G., Lott, M. T., Hodge, J. A., Schurr, T. G., y Lezza, A. M. S. (1988). Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science*, *242*, 1427-1430.

Wallace, D. C., Zheng, X., Lott, M. T., Shoffner, J. M., Hodge, J. A., y Kelley, R. I. (1988). Familial mitochondrial encephalomyopathy (MERRF): Genetic, Pathophysiological, and biochemical characterization of a mitochondrial DNA disease. *Cell*, 55, 601-610.

Wang, T., Sha, H., y Ji, D. (2014). Polar body genome transfer for preventing the transmission of inherited mitochondrial diseases. *Cell*, 157, 1591-1604.

Wenz, T., Diaz, F., Hernandez, D., y Moraes, C. T. (2009). Endurance exercise is protective for mice with mitochondrial myopathy. *Journal of Applied Physics*, 106, 1712-1719.

Zeviani, M., Moraes, C. T., DiMauro, S., Nakase, H., Bonilla, E., y Schon, E. (1988). Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology*, 38, 1339-1346.

Referencias legislativas

Legislación nacional:

- Ley Orgánica 2/2006, de 3 de mayo, de Educación.
- Real Decreto 1467/2007, de 2 de noviembre, por el que se establece la estructura del bachillerato y se fijan sus enseñanzas mínimas.

Legislación de la comunidad autónoma de Andalucía:

- Ley 17/2007, de 10 de diciembre, de Educación de Andalucía.
- Decreto 416/2008, de 22 de julio, por el que se establece la ordenación y las enseñanzas correspondientes al Bachillerato en Andalucía.
- Orden de 5 de agosto de 2008, por la que se desarrolla el currículo correspondiente al Bachillerato en Andalucía.
- Orden de 15 de diciembre de 2008, por la que se establece la ordenación de la evaluación del proceso de aprendizaje del alumnado de bachillerato en la Comunidad Autónoma de Andalucía.
- Orden de 25 de julio de 2008, por la que se regula la atención a la diversidad del alumnado que cursa la educación básica en los centros docentes públicos de Andalucía.

Documentos del IES Jabalcuz:

- Proyecto Educativo del Centro.
- Reglamento de Ordenación y Funcionamiento del Centro (ROF).
- Programación didáctica del departamento de Biología y Geología.

Webgrafía

- <http://www.rtve.es/noticias/20150203/reino-unido-decide-hoy-si-aprueba-polemica-reproduccion-asistida-adn-tres-padres/1092302.shtml>
- www.mitomap.org
- <http://esmateria.com/2013/03/27/los-bebes-con-dos-madres-pueden-ser-mas-sanos/>
- <http://www.efesalud.com/noticias/enfermos-mitocondriales-piden-que-espana-permita-reproduccion-asistida-con-adn/>
- http://elpais.com/elpais/2015/04/23/ciencia/1429809943_196675.html
- <http://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-usan-tecnica-crear-oveja-dolly-tratar-enfermedades-mitocondriales-20150716110433.html>
- <http://mitochondria.hfea.gov.uk/mitochondria/>
- <http://www.umdf.org/site/pp.aspx?c=8qKOJ0MvF7LUGyb=7929671>
- <http://www.aepmi.org/publico/index.php>

ANEXO I. RELACIÓN ENTRE OBJETIVOS y COMPETENCIAS BÁSICAS

Objetivos Específicos de la Unidad	Objetivos Generales de Etapa		Objetivos Generales de Área de conocimiento (Real decreto 1467/2007, de 2 de noviembre)	Competencias Básicas (Real Decreto 1631/2006, de 29 de diciembre)
	Ley Orgánica, de 3 de mayo y Real Decreto 1467/2007, de 2 de noviembre	Decreto 416/2008, de 22 de julio (Andalucía)		
1) Conocer y utilizar el vocabulario específico del tema correctamente, tanto de forma oral como escrita	e) Dominar, tanto en su expresión oral como escrita, la lengua castellana y, en su caso, la lengua cooficial de su comunidad autónoma		1) Conocer el significado cualitativo de algunos conceptos, leyes y teorías, para formarse opiniones fundamentadas sobre cuestiones científicas y tecnológicas, que tengan incidencia en las condiciones de vida personal y global y sean objeto de controversia social y debate público	1. Competencia en comunicación lingüística
2) Integrar el conocimiento adquirido en clase en temas de actualidad	<p>i) Acceder a los conocimientos científicos y tecnológicos fundamentales y dominar las habilidades básicas propias de la modalidad elegida</p> <p>k) Afianzar el espíritu emprendedor con actitudes de creatividad, flexibilidad, iniciativa, trabajo en equipo, confianza en uno mismo y sentido crítico</p>	c) La capacidad para aplicar técnicas de investigación para el estudio de diferentes situaciones que se presenten en el desarrollo del currículo	<p>1) Conocer el significado cualitativo de algunos conceptos, leyes y teorías, para formarse opiniones fundamentadas sobre cuestiones científicas y tecnológicas, que tengan incidencia en las condiciones de vida personal y global y sean objeto de controversia social y debate público</p> <p>2) Plantearse preguntas sobre cuestiones y problemas científicos de actualidad y tratar de buscar sus propias respuestas, utilizando y seleccionando de forma crítica información proveniente de diversas fuentes</p> <p>3) Obtener, analizar y organizar informaciones de contenido científico, utilizar representaciones y modelos, hacer conjeturas, formular hipótesis y realizar reflexiones fundadas que permitan tomar decisiones fundamentadas y comunicarlas a los demás con coherencia, precisión y claridad</p> <p>5) Argumentar, debatir y evaluar propuestas y aplicaciones de los conocimientos científicos de interés social relativos a la salud, el medio ambiente, los materiales, las fuentes de energía, el ocio, etc., para poder valorar las informaciones científicas y tecnológicas de los medios de comunicación de masas y adquirir independencia de criterio</p> <p>6) Poner en práctica actitudes y valores sociales como la creatividad, la curiosidad, el antidogmatismo, la reflexión crítica y la sensibilidad ante la vida y el medio ambiente, que son útiles para el avance personal, las relaciones interpersonales y la inserción social</p>	<p>3. Competencia en el conocimiento y la interacción con el mundo físico</p> <p>5. Competencia social y ciudadana</p> <p>7. Competencia para aprender a aprender</p> <p>8. Autonomía e iniciativa personal</p>

<p>3) Conocer los problemas derivados de la propia genética, su adquisición y su herencia</p>			<p>1) Conocer el significado cualitativo de algunos conceptos, leyes y teorías, para formarse opiniones fundamentadas sobre cuestiones científicas y tecnológicas, que tengan incidencia en las condiciones de vida personal y global y sean objeto de controversia social y debate público</p>	<p>3. Competencia en el conocimiento y la interacción con el mundo físico</p>
<p>4) Comprender los distintos métodos de manipulación genética, su importancia y su finalidad</p>			<p>1) Conocer el significado cualitativo de algunos conceptos, leyes y teorías, para formarse opiniones fundamentadas sobre cuestiones científicas y tecnológicas, que tengan incidencia en las condiciones de vida personal y global y sean objeto de controversia social y debate público</p> <p>7) Valorar la contribución de la ciencia y la tecnología a la mejora de la calidad de vida, reconociendo sus aportaciones y sus limitaciones como empresa humana cuyas ideas están en continua evolución y condicionadas al contexto cultural, social y económico en el que se desarrollan</p> <p>8) Reconocer en algunos ejemplos concretos la influencia recíproca entre el desarrollo científico y tecnológico y los contextos sociales, políticos, económicos, religiosos, educativos y culturales en que se produce el conocimiento y sus aplicaciones</p>	<p>Competencia en el conocimiento y la interacción con el mundo físico</p> <p>Competencia social y ciudadana</p>
<p>5) Entender el funcionamiento de la genética humana, tanto nuclear como mitocondrial</p>			<p>1) Conocer el significado cualitativo de algunos conceptos, leyes y teorías, para formarse opiniones fundamentadas sobre cuestiones científicas y tecnológicas, que tengan incidencia en las condiciones de vida personal y global y sean objeto de controversia social y debate público</p>	<p>3. Competencia en el conocimiento y la interacción con el mundo físico</p>
<p>6) Comprender la importancia de las TICs en la búsqueda bibliográfica así como saber dónde buscar. Ser capaz de discriminar información de fuentes poco fiables o no contrastadas</p>	<p>b) Consolidar una madurez personal y social que les permita actuar de forma responsable y autónoma y desarrollar su espíritu crítico. Prever y resolver pacíficamente los conflictos personales, familiares y sociales.</p> <p>g) Utilizar con solvencia y responsabilidad las tecnologías de la información y la comunicación</p>		<p>1) Plantearse preguntas sobre cuestiones y problemas científicos de actualidad y tratar de buscar sus propias respuestas, utilizando y seleccionando de forma crítica información proveniente de diversas fuentes</p> <p>4) Adquirir un conocimiento coherente y crítico de las tecnologías de la información, la comunicación y el ocio presentes en su entorno, propiciando un uso sensato y racional de las mismas para la construcción del conocimiento científico, la elaboración del criterio personal y la mejora del bienestar individual y colectivo</p>	<p>4. Tratamiento de la información y la competencia digital</p> <p>7. Competencia para aprender a aprender</p> <p>8. Autonomía e iniciativa personal</p>

<p>7) Reflexionar de forma crítica y lógica sobre los hechos y problemas de la fecundación in vitro</p>	<p>b) Consolidar una madurez personal y social que les permita actuar de forma responsable y autónoma y desarrollar su espíritu crítico. Prever y resolver pacíficamente los conflictos personales, familiares y sociales.</p>	<p>b) La capacidad para aprender por sí mismo, para trabajar en equipo y para analizar de forma crítica las desigualdades existentes e impulsar la igualdad, en particular, entre hombres y mujeres</p>	<p>2) Plantearse preguntas sobre cuestiones y problemas científicos de actualidad y tratar de buscar sus propias respuestas, utilizando y seleccionando de forma crítica información proveniente de diversas fuentes</p> <p>3) Obtener, analizar y organizar informaciones de contenido científico, utilizar representaciones y modelos, hacer conjeturas, formular hipótesis y realizar reflexiones fundadas que permitan tomar decisiones fundamentadas y comunicarlas a los demás con coherencia, precisión y claridad</p> <p>5) Argumentar, debatir y evaluar propuestas y aplicaciones de los conocimientos científicos de interés social relativos a la salud, el medio ambiente, los materiales, las fuentes de energía, el ocio, etc., para poder valorar las informaciones científicas y tecnológicas de los medios de comunicación de masas y adquirir independencia de criterio</p>	<p>3. Competencia en el conocimiento y la interacción con el mundo físico</p> <p>5. Competencia social y ciudadana</p> <p>8. Autonomía e iniciativa personal</p>
<p>8) Desarrollar una opinión personal en el tema de las enfermedades mitocondriales</p>	<p>b) Consolidar una madurez personal y social que les permita actuar de forma responsable y autónoma y desarrollar su espíritu crítico. Prever y resolver pacíficamente los conflictos personales, familiares y sociales.</p>	<p>a) La capacidad para aprender por sí mismo, para trabajar en equipo y para analizar de forma crítica las desigualdades existentes e impulsar la igualdad, en particular, entre hombres y mujeres</p>	<p>2) Plantearse preguntas sobre cuestiones y problemas científicos de actualidad y tratar de buscar sus propias respuestas, utilizando y seleccionando de forma crítica información proveniente de diversas fuentes</p> <p>5) Argumentar, debatir y evaluar propuestas y aplicaciones de los conocimientos científicos de interés social relativos a la salud, el medio ambiente, los materiales, las fuentes de energía, el ocio, etc., para poder valorar las informaciones científicas y tecnológicas de los medios de comunicación de masas y adquirir independencia de criterio</p>	<p>7. Competencia para aprender a aprender</p> <p>8. Autonomía e iniciativa personal</p>
<p>9) Valorar el papel de los investigadores en el desarrollo de nuevas curas y tratamientos para enfermedades poco conocidas</p>	<p>a) Ejercer la ciudadanía democrática, desde una perspectiva global, y adquirir una conciencia cívica responsable, inspirada por los valores de la Constitución española así como por los derechos humanos, que fomente la corresponsabilidad en la construcción de una sociedad justa y equitativa y favorezca la sostenibilidad.</p>		<p>3) Obtener, analizar y organizar informaciones de contenido científico, utilizar representaciones y modelos, hacer conjeturas, formular hipótesis y realizar reflexiones fundadas que permitan tomar decisiones fundamentadas y comunicarlas a los demás con coherencia, precisión y claridad</p> <p>5) Argumentar, debatir y evaluar propuestas y aplicaciones de los conocimientos científicos de interés social relativos a la salud, el medio ambiente, los materiales, las fuentes de energía, el ocio, etc., para poder valorar las informaciones científicas y tecnológicas de los medios de</p>	<p>3. Competencia en el conocimiento y la interacción con el mundo físico</p> <p>5. Competencia social y ciudadana</p> <p>8. Autonomía e iniciativa personal</p>

	<p>h) Conocer y valorar críticamente las realidades del mundo contemporáneo, sus antecedentes históricos y los principales factores de su evolución. Participar de forma solidaria en el desarrollo y mejora de su entorno social</p>		<p>comunicación de masas y adquirir independencia de criterio</p> <p>7) Valorar la contribución de la ciencia y la tecnología a la mejora de la calidad de vida, reconociendo sus aportaciones y sus limitaciones como empresa humana cuyas ideas están en continua evolución y condicionadas al contexto cultural, social y económico en el que se desarrollan</p> <p>8) Reconocer en algunos ejemplos concretos la influencia recíproca entre el desarrollo científico y tecnológico y los contextos sociales, políticos, económicos, religiosos, educativos y culturales en que se produce el conocimiento y sus aplicaciones</p>	
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

ANEXO II. RELACIÓN ENTRE OBJETIVOS, CONTENIDOS Y CRITERIOS DE EVALUACIÓN

Objetivos Específicos de la Unidad	Contenidos	Criterios de Evaluación
<p>1) Conocer y utilizar el vocabulario específico del tema correctamente, tanto de forma oral como escrita</p>	<p>7) Enfermedades mitocondriales</p> <p>11) Búsqueda bibliográfica de artículos médicos</p> <p>15) Salud y enfermedad. Concepto de salud y enfermedad. Calidad de vida y esperanza de vida. Los genes, el estilo de vida y la salud</p>	<p>1) Conoce y utiliza correctamente el vocabulario específico del tema, tanto de forma oral como escrita</p>
<p>2) Integrar el conocimiento adquirido en clase en temas de actualidad</p>	<p>13) Actitud crítica ante algunos debates que están en los medios de comunicación casi a diario</p>	<p>2) Integra el conocimiento adquirido en clase en temas de actualidad</p>
<p>3) Conocer los problemas derivados de la propia genética, su adquisición y su herencia</p>	<p>1) La conclusión de Mendel: factores hereditarios (genes)</p> <p>3) Fecundación y dotación genética</p> <p>6) La epigenética</p> <p>7) Enfermedades mitocondriales</p> <p>16) Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas. Diabetes mellitas. Obesidad</p> <p>17) Enfermedades cardiovasculares. ¿Qué son las enfermedades cardiovasculares? Factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares</p>	<p>3) Conoce los problemas derivados de la propia genética, su adquisición y su herencia</p>
<p>4) Comprender los distintos métodos de manipulación genética, su importancia y su finalidad</p>	<p>5) Genética del desarrollo</p> <p>8) Manipulando los genes. Biotecnología. Herramientas de la biotecnología</p>	<p>4) Comprende y valora los distintos métodos de manipulación genética, su importancia y su finalidad</p> <p>10) Conoce los principios de la biotecnología</p>
<p>5) Entender el funcionamiento de la genética humana, tanto nuclear como mitocondrial</p>	<p>2) El genoma humano</p> <p>4) La síntesis de proteínas. ADN y ARN</p> <p>9) Interpretación de esquemas que ilustran las leyes de Mendel de la genética</p> <p>10) Resolución de problemas de genética</p>	<p>5) Entiende el funcionamiento de la genética humana</p> <p>11) Resuelve problemas de genética.</p>

<p>6) Comprender la importancia de las TICs en la búsqueda bibliográfica así como saber dónde buscar. Ser capaz de discriminar información de fuentes poco fiables o no contrastadas</p>	<p>11) Búsqueda bibliográfica de artículos médicos</p> <p>12) Comprensión de los datos contenidos en una tabla</p>	<p>6) Comprende la importancia de las TICs en la búsqueda bibliográfica así como saber dónde buscar</p>
<p>7) Reflexionar de forma crítica y lógica sobre los hechos y problemas de la fecundación in vitro</p>	<p>14) Interés y participación en debates en los que se cuestionan determinados avances relacionados con la genética y la medicina, como el uso de células madre o la clonación humana</p>	<p>7) Reflexiona de forma crítica y lógica sobre los hechos y problemas de la fecundación in vitro</p> <p>12) Participa y muestra interés en debates y da opinión propia</p>
<p>8) Desarrollar una opinión personal en el tema de las enfermedades mitocondriales</p>	<p>7) Enfermedades mitocondriales</p> <p>13) Actitud crítica ante algunos debates que están en los medios de comunicación casi a diario</p> <p>14) Interés y participación en debates en los que se cuestionan determinados avances relacionados con la genética y la medicina, como el uso de células madre o la clonación humana</p>	<p>8) Desarrolla una opinión personal en el tema de las enfermedades mitocondriales</p>
<p>9) Valorar el papel de los investigadores en el desarrollo de nuevas curas y tratamientos para enfermedades poco conocidas</p>	<p>18) El diagnóstico de las enfermedades. Las fases del diagnóstico. La historia clínica. Exploraciones complementarias más utilizadas</p> <p>19) Tratamiento de enfermedades: Fármacos y medicamentos. Cómo actúan los fármacos. La investigación y el desarrollo de nuevos fármacos. La industria farmacéutica: patentes y genéricos</p> <p>20) Extracción de información útil sobre la salud de una persona a partir de los datos obtenidos en un análisis de sangre</p> <p>21) Análisis de imágenes del interior del cuerpo humano obtenidas con diferentes técnicas, apreciando la información que podemos obtener de cada técnica</p> <p>22) Valorización del papel de las empresas que se dedican a investigar nuevos fármacos</p>	<p>9) Valora el papel de los investigadores en el desarrollo de nuevas curas y tratamientos para enfermedades poco conocidas</p> <p>13) Entiende las fases del diagnóstico y conoce distintos tipos de tratamientos y enfermedades</p>

ANEXO III. MATERIAL PARA ACTIVIDADES

Sesión 1. Titulares de noticias

Reino Unido aprueba la reproducción asistida con ADN de tres padres

- ▶ Se convierte en el primer país que autoriza el embrión de dos madres y un padre
- ▶ Es una técnica que evita la transmisión de enfermedades incurables
- ▶ La clave está en implantar mitocondrias 'sanas' de un tercer progenitor

03.02.2015 | actualización 17h06

RTVE.es

<http://www.rtve.es/noticias/20150203/reino-unido-decide-hoy-si-aprueba-polemica-reproduccion-asistida-adn-tres-padres/1092302.shtml>

The screenshot shows the website 'Materia' with a navigation bar at the top. The main article is titled 'Los bebés con dos madres pueden ser más sanos' by Daniel Mediavilla, dated 27/03/2013. The article text states: 'Reino Unido avanza para legalizar los trasplantes de ADN mitocondrial, una técnica que curaría enfermedades raras que ahora no tienen tratamiento'. There are social media sharing options for Facebook (148), Google+ (1), and Twitter (114). A sidebar on the right features a 'Ventana al Conocimiento' section with a grid of tags and a 'NOTICIA RELACIONADA' box titled 'Los españoles tienen más rarezas genéticas que otros europeos'.

<http://esmateria.com/2013/03/27/los-bebes-con-dos-madres-pueden-ser-mas-sanos/>

The screenshot shows the website 'EfeSalud' with a news article titled 'Enfermos mitocondriales piden que España permita reproducción asistida con ADN'. The article text states: 'La Asociación Española de enfermedades mitocondriales (Aepmi) ha reivindicado que España permita la técnica que utiliza material genético de tres personas en la reproducción asistida que aprobó ayer el Reino Unido, para que "no nazca ni un solo bebé más con esa enfermedad congénita"'. There is a photo of a person in a lab coat working with a pipette. A sidebar on the right features a 'ENCUENTRA TU TRABAJO' section and a 'VISTO' section with a list of topics including '¿Te puedes contagiar del virus del papiloma humano con el sexo oral?', 'Puntos rojos en la piel', 'E.coli, la bacteria peligrosa', 'Cómo conseguir un cuerpo alcalino', 'Bebés prematuros: las secuelas de 1.500 gramos de vida', 'Tic, un movimiento involuntario desde nuestro cerebro', 'Cinco enfermedades mentales en profundidad', and 'La sustancia de las emociones: amor, miedo, alegría, tristeza y rabia'.

<http://www.efesalud.com/noticias/enfermos-mitocondriales-piden-que-espana-permita-reproduccion-asistida-con-adn/>

GENÉTICA

Un método contra las enfermedades transmitidas por la madre

Una técnica al alcance de las clínicas de fertilidad se perfila como pionera en la modificación del genoma humano

JAVIER SAMPEDRO | 23 ABR 2015 - 19:25 CEST

Archivado en: ADN Genoma Enfermedades raras Genética Biotecnología Tecnología Biología Enfermedades Ciencias naturales Medicina Ciencia Salud



La tecnología ha puesto al alcance por primera vez la posibilidad de corregir el genoma humano en la línea germinal, es decir, en el ADN que se transmite a las siguientes generaciones. La posible aplicación a la medicina de estas técnicas da ahora un paso clave para un tipo importante de enfermedades hereditarias, las mitocondriales, que solo transmite la madre. Los investigadores han probado en ratones que es posible

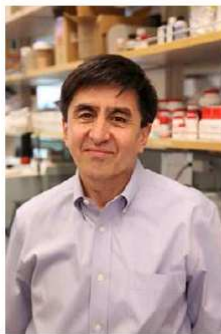
http://elpais.com/elpais/2015/04/23/ciencia/1429809943_196675.html

— INVESTIGADORES ESTADOUNIDENSES —

Usan la técnica para crear la oveja Dolly para tratar enfermedades mitocondriales

246

38



MADRID, 16 Jul. (Reuters/EP) -

Investigadores de la Oregon Health and Science University (Estados Unidos), liderados por **Shoukhrat Mitalipov**, han utilizado la misma técnica de clonación usada para la creación de la **oveja Dolly para tratar enfermedades mitocondriales**.

En el trabajo, publicado en la revista 'Nature', se han creado nuevas células madre sanas a partir de la piel de pacientes con este tipo de patologías, para las cuales actualmente no hay cura. Para ello, los expertos se han servido del "último avance" en el uso de la llamada

Publicado 16/07/2015 11:04:33 cet

transferencia nuclear de células somáticas para fabricar células madre específicas de pacientes que podrían servir para el tratamiento de enfermedades genéticas.

La **transferencia nuclear** suele ser el primer paso en la **clonación reproductiva**.

<http://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-usan-tecnica-crear-oveja-dolly-tratar-enfermedades-mitocondriales-20150716110433.html>

Sesión 4. Páginas de asociaciones y fundaciones de las enfermedades mitocondriales

Asociación de enfermos de patologías mitocondriales

<http://www.aepmi.org/publico/index.php>

United mitochondrial disease foundation

<http://www.umdf.org/site/pp.aspx?c=8qKOJ0MvF7LUGyb=7929671>

Medical frontiers: debating mitochondria replacement

<http://mitochondria.hfea.gov.uk/mitochondria/>

Trabajo Final

Las últimas dos sesiones estarán dedicadas a la exposición, por parte de los alumnos, del trabajo final. Para el desarrollo del trabajo dispondrán de 5 días.

Este trabajo se hará en grupos de 3 alumnos por tema, obteniendo 9 grupos de 3 y un grupo de 4 alumnos. Cada grupo deberá elegir un tema, de elección propia o de una lista proporcionada por el docente. Estos temas estarán relacionados con la genética, y tendrán que ser temas de actualidad o novedosos. El objetivo es hacer exactamente lo mismo que se ha hecho en el seminario, integrar todos los objetivos de la unidad en el tema, para ello habrá que tocar todos los aspectos posibles del tema, así como mostrar tablas, esquemas, etc. y, en definitiva, aplicar la noticia o el tema a la unidad. También se les pedirá una opinión personal y un pequeño estudio sobre cómo ve la sociedad el tema trabajado. Además, se les pedirá que redacten una serie de 15 preguntas, para que contesten sus compañeros y les sirva de repaso, y hagan una exposición de 10 minutos frente a sus compañeros exponiendo el tema elegido.

Al no haber examen en esta unidad didáctica la mayor parte de la nota se la llevará la realización de este trabajo, que abarca todos los contenidos. A continuación se muestra la valoración del trabajo e la siguiente rúbrica:

	Aprendizaje bajo 1	Aprendizaje medio 2	Buen aprendizaje 3	Aprendizaje excelente 4	Nota
Búsqueda y tratamiento de la información	Poca implicación en la búsqueda de la información. No relaciona lo consultado	Ha consultado algunos medios limitándose a las pautas dadas. Hay unión de información, pero no relación	Ha sabido consultar los medios necesarios para la búsqueda de la información. Ha relacionado las distintas fuentes de información, integrándolas en una respuesta coherente	Gran trabajo en la búsqueda de información, visitando más recursos de los propuestos en el apartado correspondiente. Ha relacionado las distintas fuentes de información y se muestra un trabajo coherente y bien organizado	
Trabajo en grupo	No han sabido repartir la tarea en el grupo y han funcionado de forma individual	Una o dos personas han asumido la responsabilidad del proyecto, lo que se refleja en el informe final, elaborado por el juicio y criterio de esa/s persona/s	Ha habido buen reparto de tareas y han colaborado todos en la tarea asignada	Ha habido buen reparto de tareas y han colaborado todos en la tarea asignada. El nivel de comunicación y la interacción entre los miembros del grupo ha sido constante. En el informe elaborado han sabido unir las distintas informaciones de forma coherente	
Claridad y trabajo de contenidos	No han comprendido los contenidos o no los han integrado bien en el trabajo	No tocan todos los contenidos propuestos y no los aplican al tema, se limitan a describirlos	Aplican, de forma correcta, todos los contenidos de la unidad al tema elegido	Aplican, de forma correcta, todos los contenidos de la unidad al tema elegido, además proponen algunos más para completar el trabajo	
Calidad del trabajo presentado	Redacción, organización y contenidos muy deficientes	Buena redacción pero mala organización y desarrollo del tema	Bien organizado todos los apartados, bien redactado y con una buena aplicación del tema elegido a la unidad	Original en el tema, buena aplicación del tema a la unidad, muy bien redactado y organizado y con una presencia muy agradable	
Exposición del trabajo	Copia y pega el trabajo en la presentación y lo lee entero	Trabajo sintetizado de forma correcta pero expone sin confianza y leyendo la presentación	Bien organizado tocando todos los puntos clave	Puntos clave bien organizados, esquemas claros y concisos y una exposición excelente con confianza	

Presenta actitud crítica respecto al tema y expone sus opiniones	Sin opinión personal sobre el tema, se limita a repetir opiniones	Una base poco firme, cambia fácilmente de opinión y no discute ni cuestiona las respuestas de sus compañeros	Presenta una actitud crítica respecto al tema y expone sus opiniones	Expone su opinión con seguridad basándose en los conocimientos adquiridos y con una base científica firme, además valora la opinión de sus compañeros
------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	Aprendizaje bajo	Aprendizaje medio	Buen aprendizaje	Aprendizaje excelente
PUNTUACIÓN	5-9	10-14	15-19	20