

# VIII CURSO DE ENFERMEDADES MUSCULARES EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA



## MIOPATÍAS POR ALTERACIÓN DE LA CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL ASPECTOS PATOGÉNICOS DE LAS DELECCIONES DEL ADN<sub>mt</sub>

Yolanda Campos



# MIOPATÍAS MITOCONDRIALES

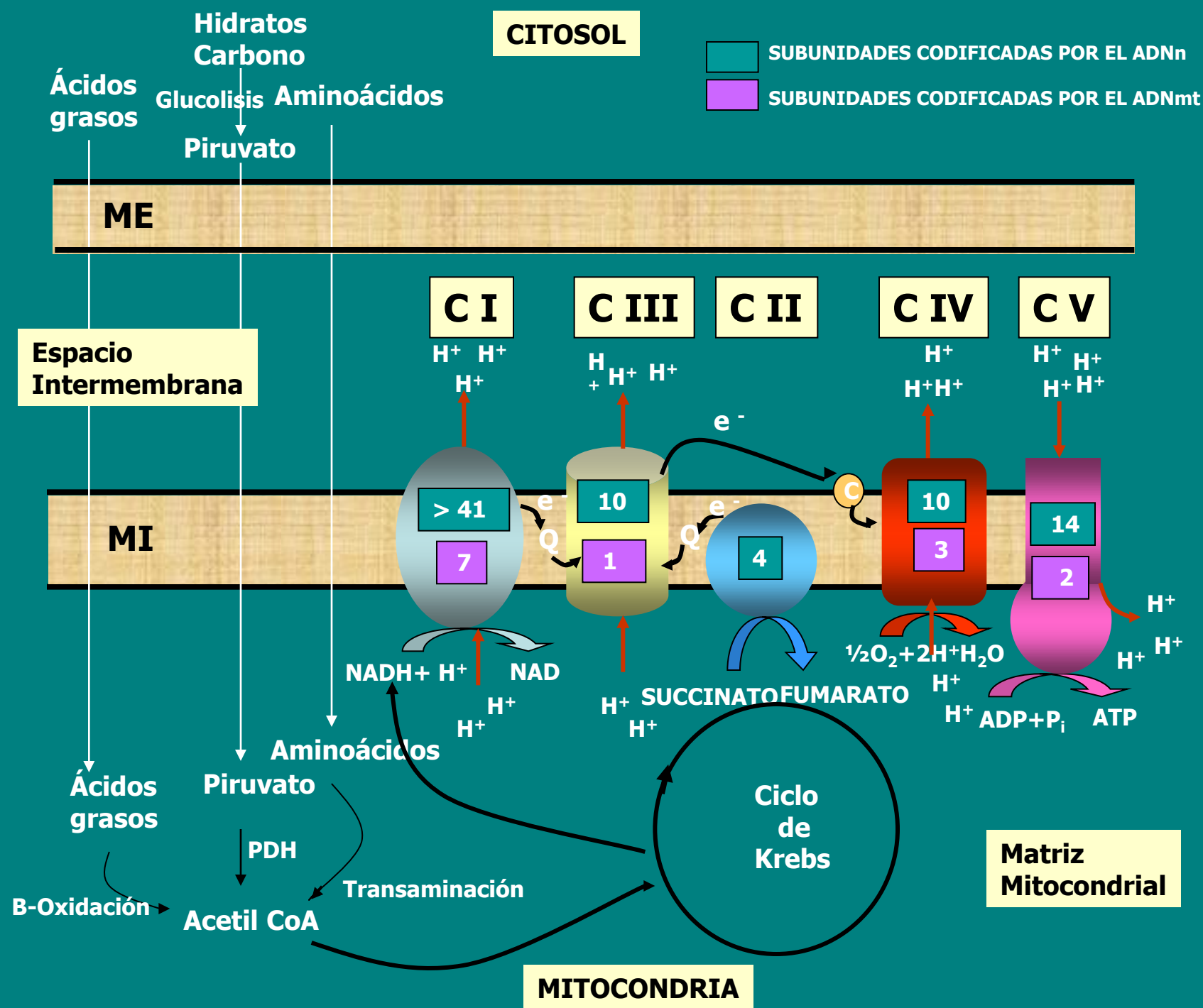
ENCEFALOMIOPATÍAS  
MITOCONDRIALES



ALTERACIONES EN LA CADENA  
RESPIRATORIA MITOCONDRIAL



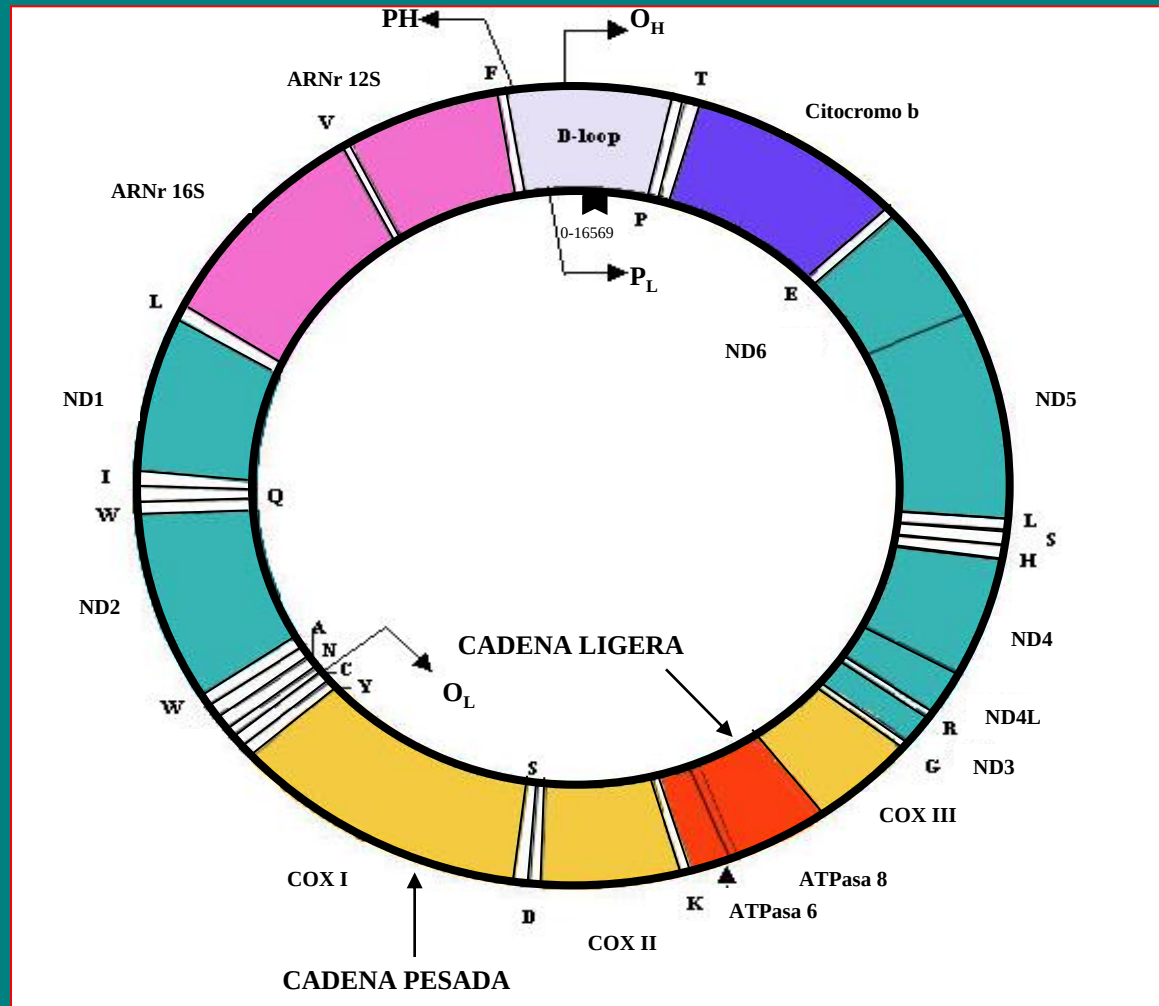
DISMINUCIÓN DE ATP



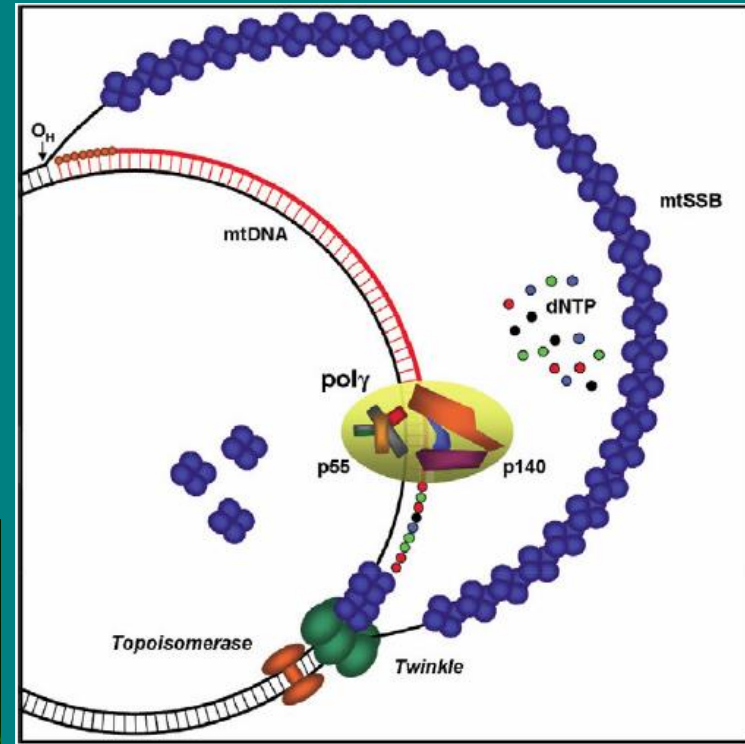
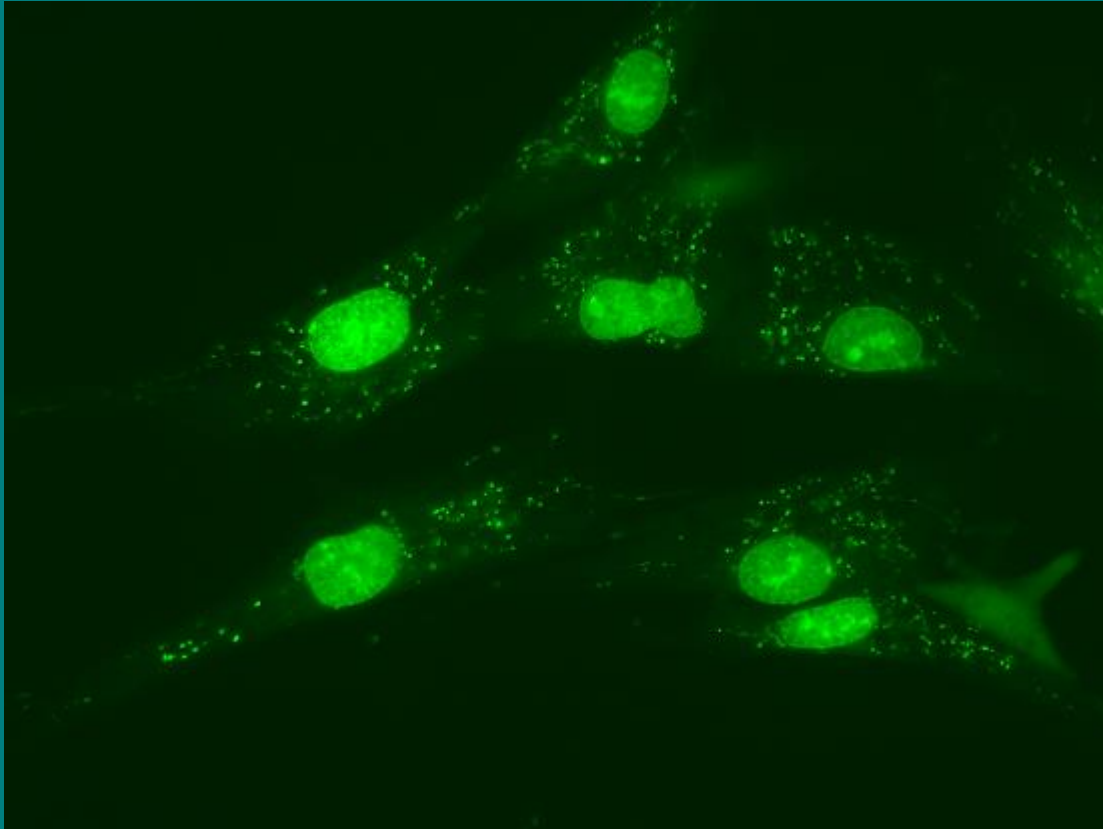
# CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS

- LA ACTIVIDAD DE LA CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL ESTÁ REGULADA A DOS NIVELES:
- GENOMA MITOCONDRIAL
- GENOMA NUCLEAR

# ADN MITOCONDRIAL

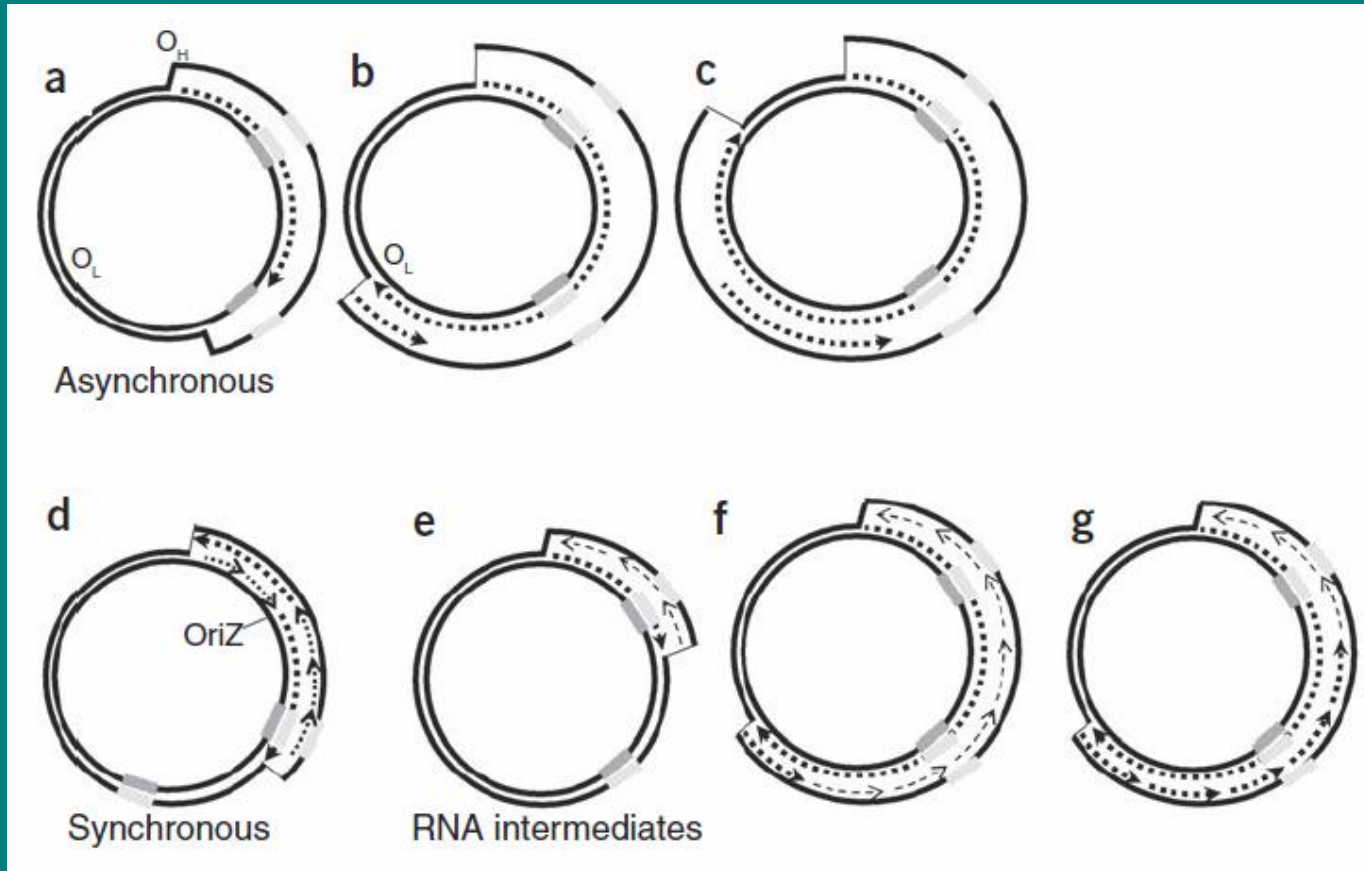


# REPLISOMA

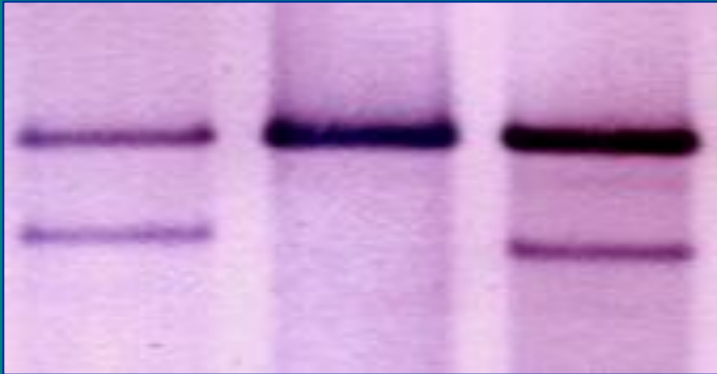


- Polimerasa  $\gamma$
- mtSSB
- Twinkle
- RNAsa MRP
- Endonucleasa G
- RNAsa H1
- Topoisomerasa (I y III $\alpha$ )
- DNA ligasa III
- mtTFA
- Proteínas reg. dNTPs

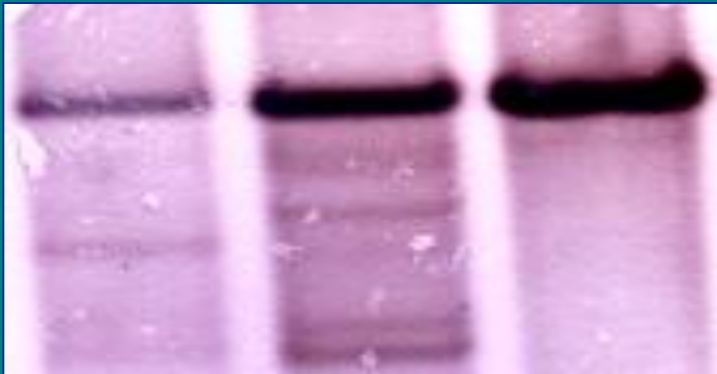
# REPLICACIÓN: ADN MITOCONDRIAL



# TIPOS DE DELECCIONES



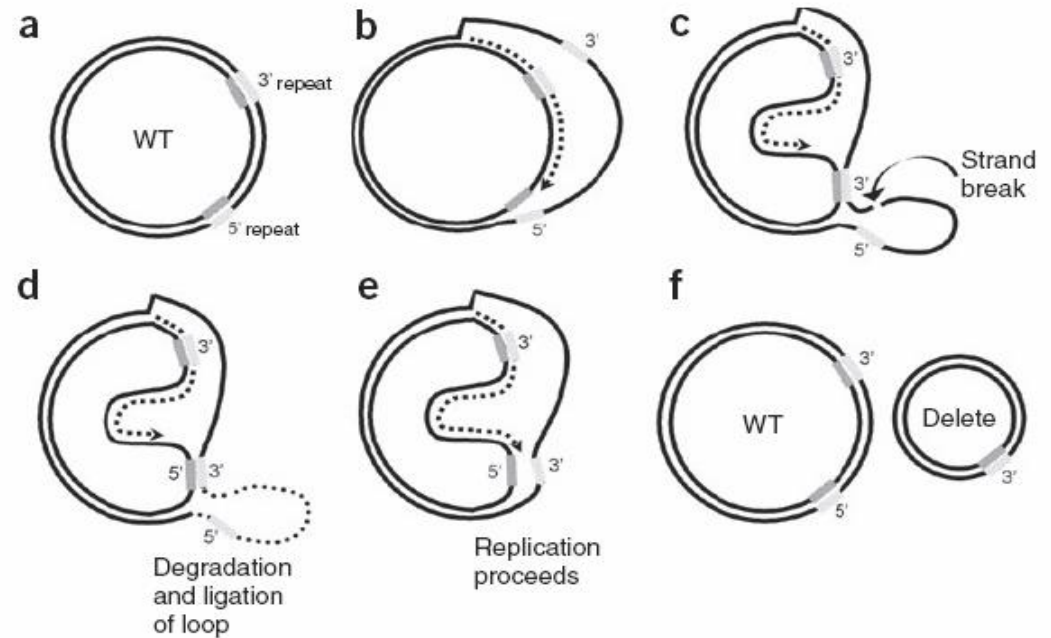
- UNICAS



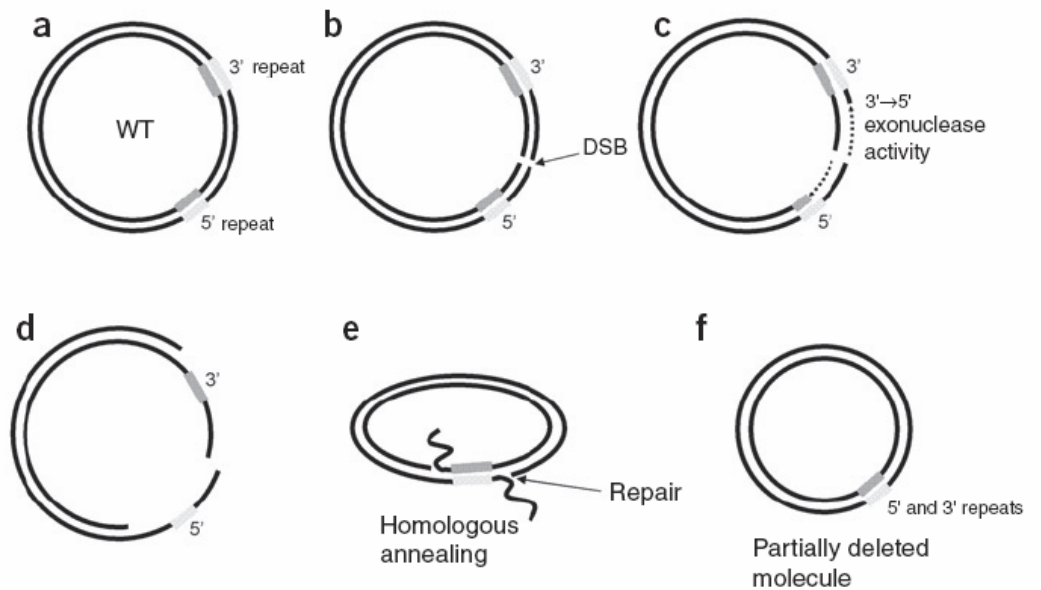
- MÚLTIPLES

# MECANISMOS

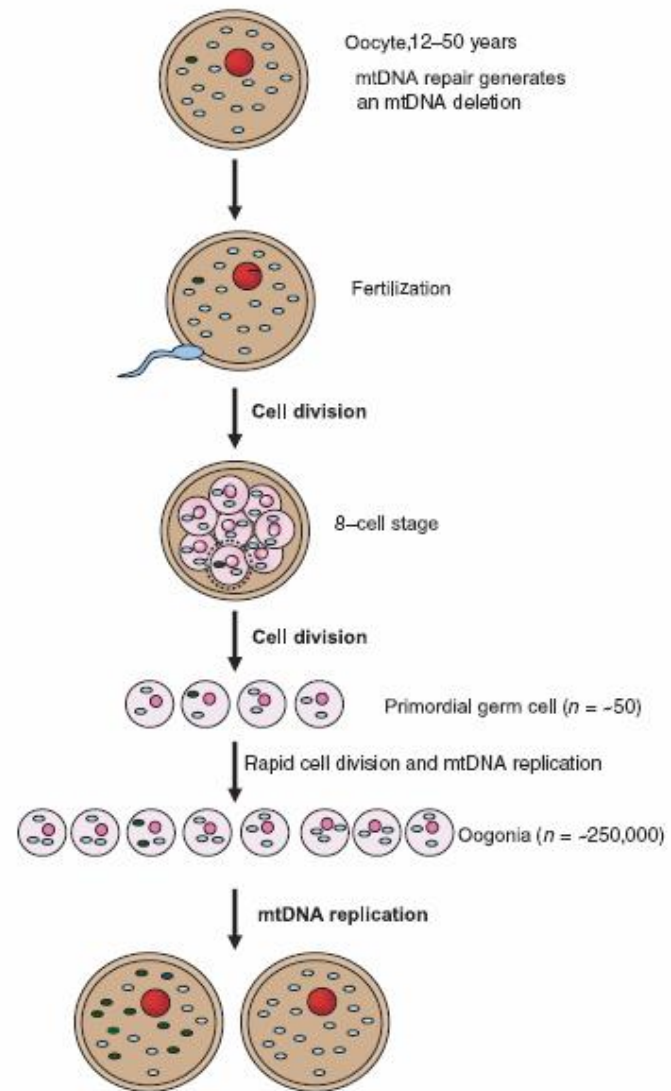
## • REPLICACIÓN



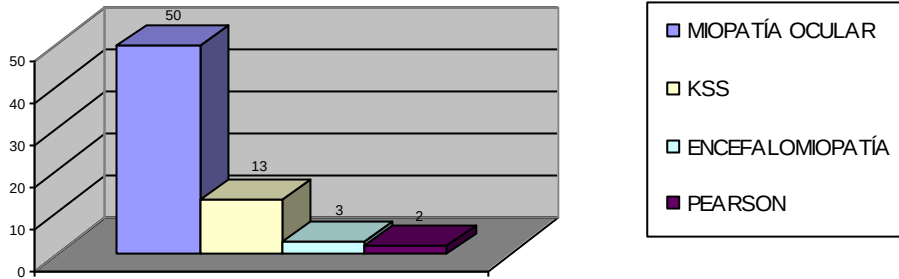
## • REPARACIÓN



# MECANISMOS



## DELECCIONES ÚNICAS



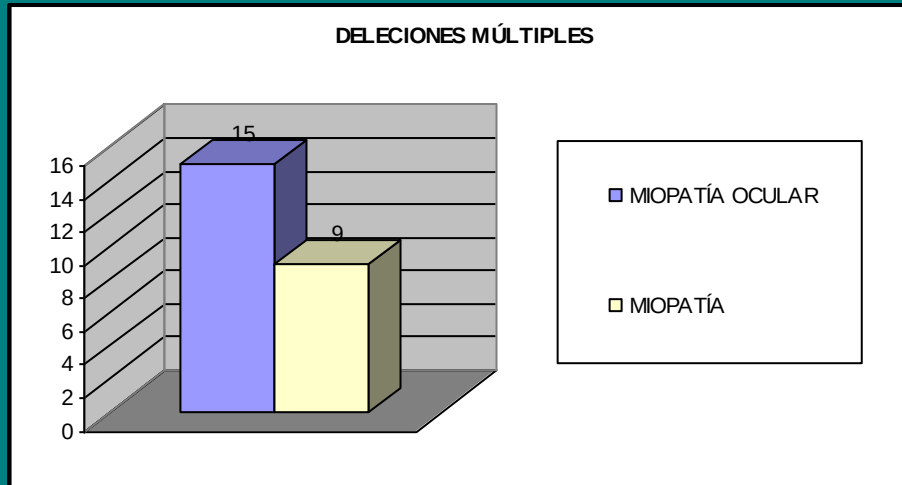
| CUADRO CLÍNICO           | FRR | SIN FRR |
|--------------------------|-----|---------|
| Miopatía ocular          | 40  | 10      |
| Síndrome de Kearns-Sayre | 11  | 2       |
| Encefalomiopatías        | 2   | 1       |

-

# DELECCIONES ÚNICAS

- Se detectaron el 9.8% del total de pacientes estudiados, aunque al considerar solo aquellos con FRR el porcentaje se eleva al 17.7 % de los casos.
- Es la alteración del ADNmt mas frecuente en pacientes con Síndrome de Kearns-Sayre (86.4%).
- Es la alteración mas frecuente en pacientes con CPEO y FRR (32%).
- Son características del síndrome de Pearson.
- Presentación infrecuente (encefalomiopatías): 1 paciente con tubulopatía e ictus, un paciente con tetraparesia espástica y un paciente con miopatía, crisis, MC, sordera y alteraciones de la motilidad intestinal.

# DELECCIONES MÚLTIPLES



| CUADRO CLÍNICO  | CON FRR | SIN FRR |
|-----------------|---------|---------|
| Miopatía        | 7       | 2       |
| Miopatía ocular | 12      | 2       |

- 24 de 692 pacientes (3.5%)
- 82.6% con FRR
- Edad media comienzo: 47.2
- Edad media diagnóstico: 50.2
- Herencia: CPEO AD (5), CPEO AR (4)
- Heteroplásmicas, tamaños variables
- Sin correlación fenotipo/ % ADNmt delecionado

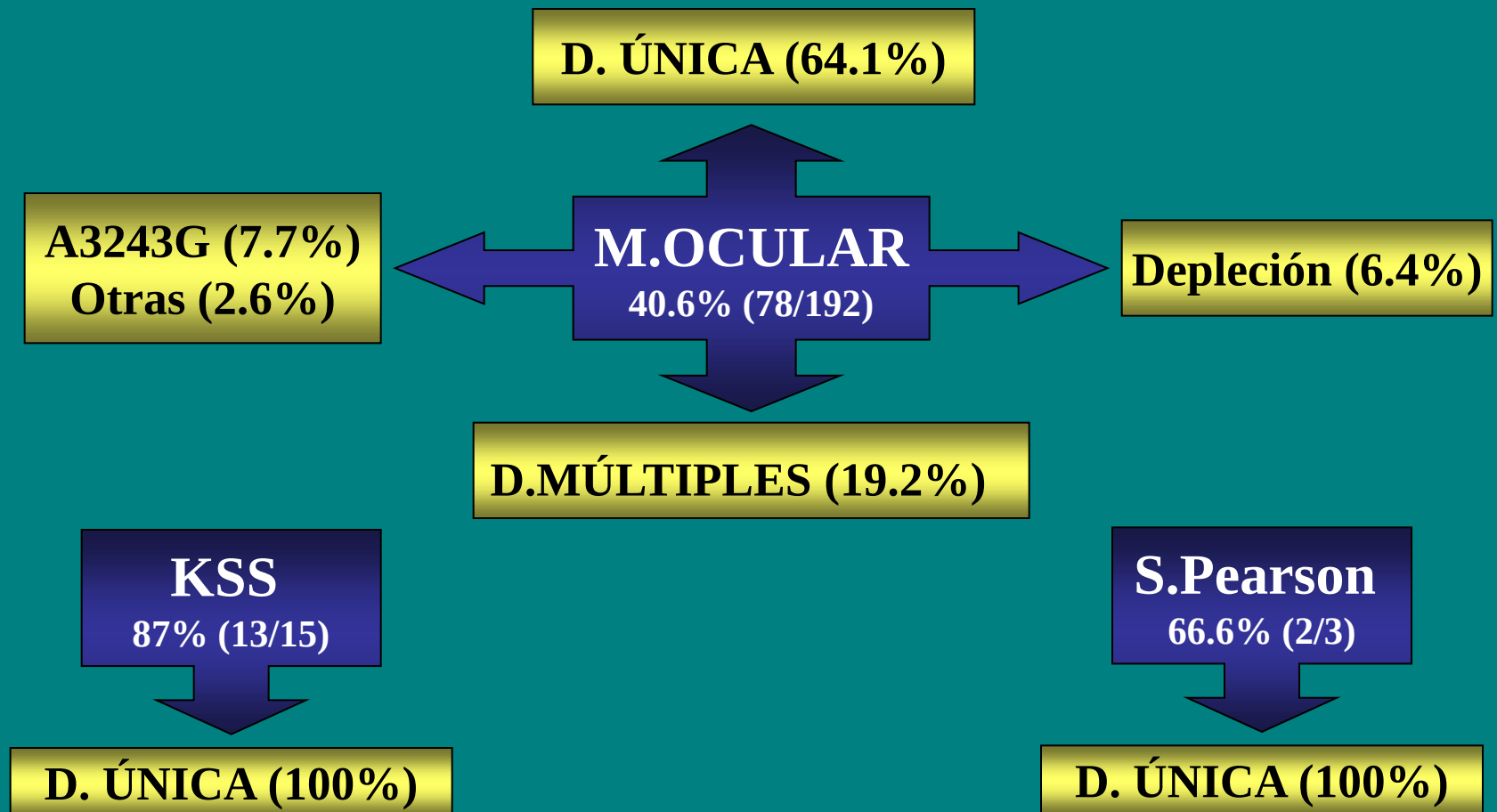
# DELECCIONES MÚLTIPLES

- Aunque constituyen el 3.5% del total de casos, al considerar solo los que tienen FRR el porcentaje se eleva al 6.3%.
- Son características de los pacientes con CPEO y antecedentes familiares, así como de pacientes con miopatía de inicio en la etapa adulta.
- La edad media de comienzo de los síntomas es significativamente mayor que en el caso de las deleciones únicas (47.2 vs 28.2).

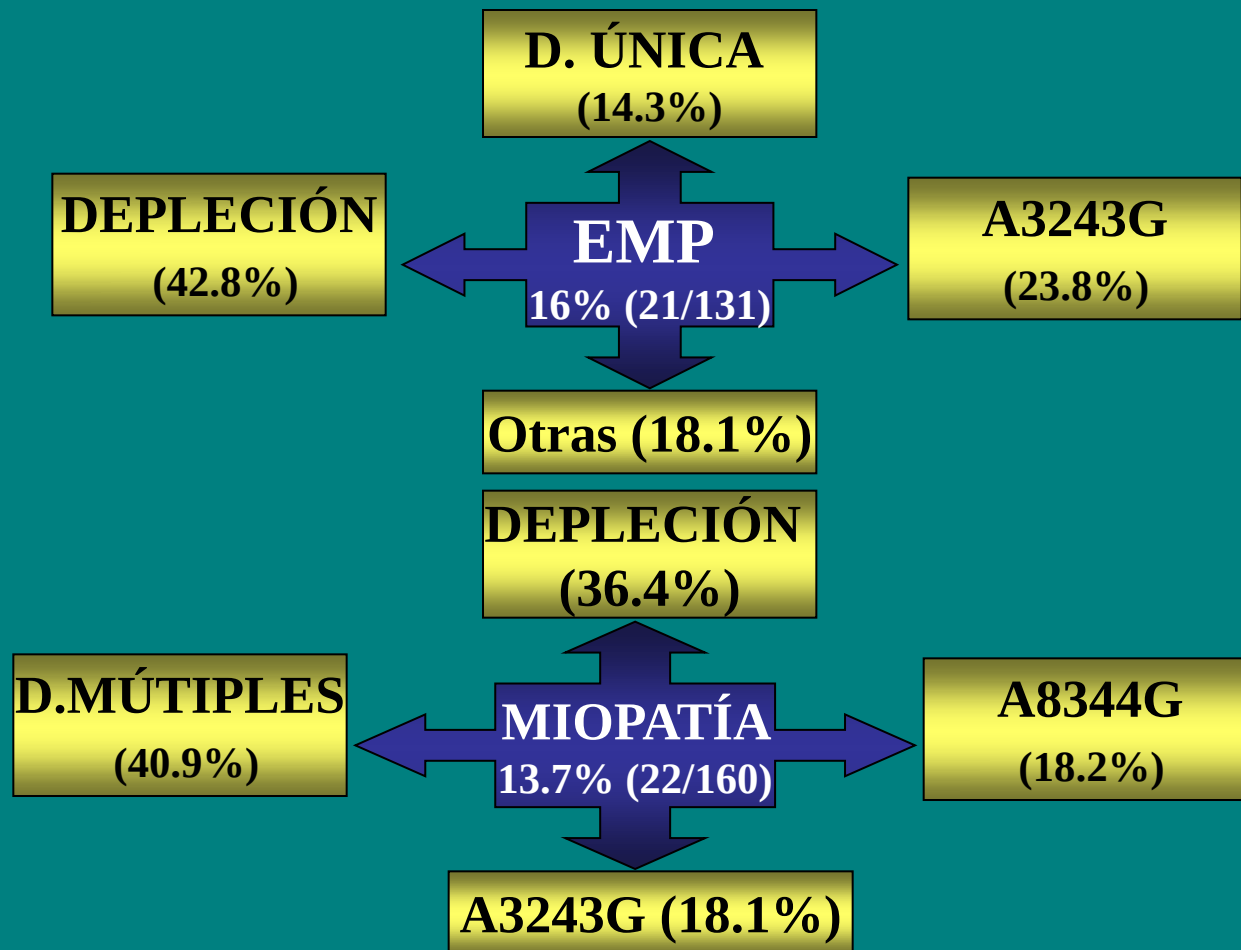
# DELECCIONES ÚNICAS O MÚLTIPLES

- Las deleciones únicas o múltiples del ADNmt constituyen el 12,9% de las alteraciones genéticas observadas en pacientes con sospecha clínica de miopatía mitocondrial, y el **23,7%** de los pacientes con FRR.

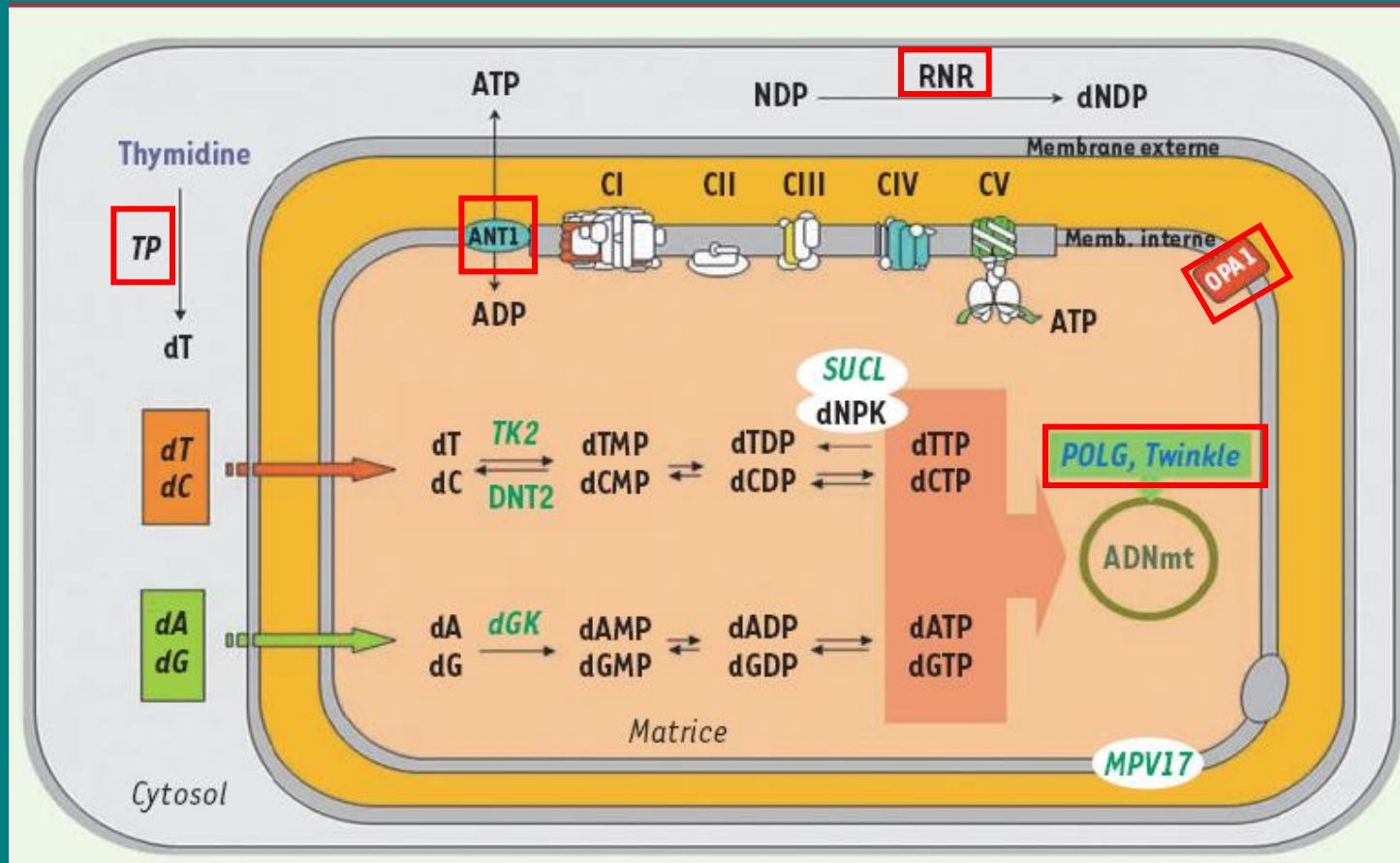
# CORRELACIÓN FENOTIPO-GENOTIPO



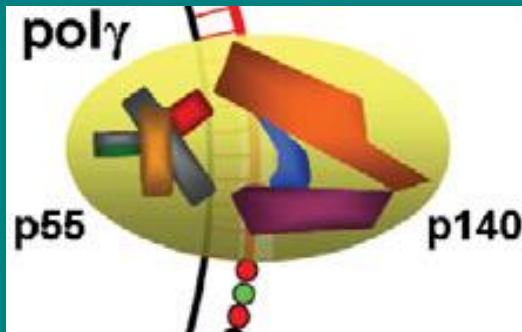
# CORRELACIÓN FENOTIPO-GENOTIPO



# GENÉTICA DE LAS DELECCIONES MÚLTIPLES



# Polimerasa- $\gamma$



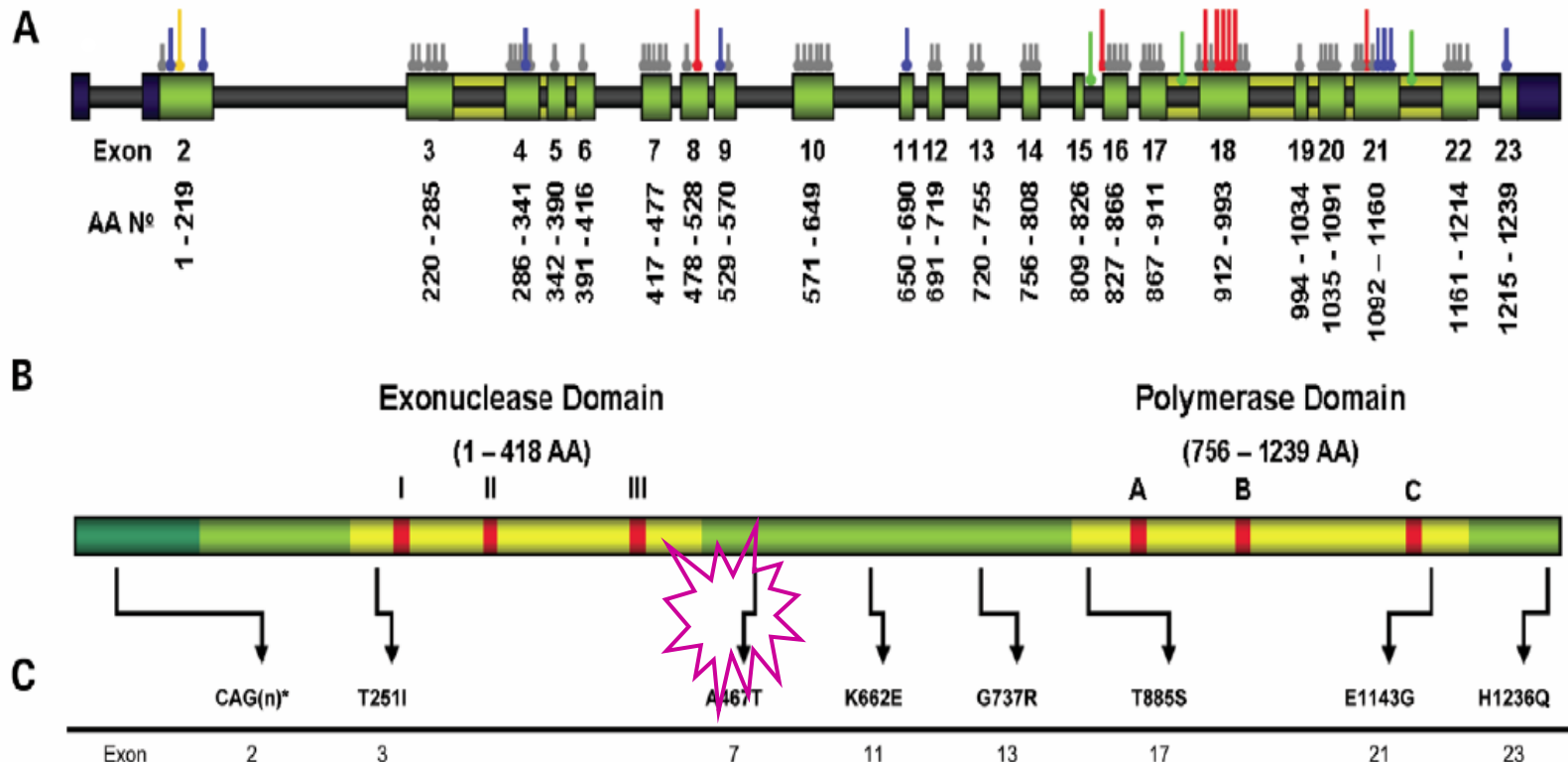
Heterodímero de 195 kDa

- Subunidad catalítica  $\alpha$  (p140): *POLG1* (15q25)
- Subunidad accesoria  $\beta$  (p55): *POLG2* (17q)  
procesabilidad y afinidad

# Polimerasa- $\gamma$ : subunidad $\alpha$

- *POLG1* (15q25)

- polimerasa 5'  $\rightarrow$  3', exonucleasa 3'  $\rightarrow$  5', 5' dRP liasa
- Mutaciones dominantes en el dominio polimerasa y recesivas en la Región exonucleasa y "space"



# Polimerasa- $\gamma$ : subunidad $\alpha$

- **Síndromes autosómico dominante:**

- adPEO

- Parkinsonismo, alteraciones gonadales, alteraciones psiquiátricas.

- **Síndromes autosómico recesivos:**

- arPEO

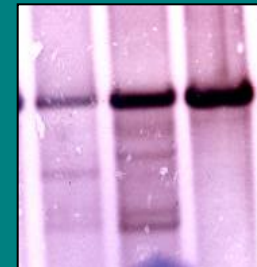
- SANDO( CPEO, distonía, neurop. sensitiva y ataxia). SCAE (ataxia espinocerb. Epilepsia)

- MIRAS (ataxia recesiva mitoc. del adulto)

- Parkinsonismo y Neuropatía periférica

- S. de Alpers, Neuropatía de Navajo, MNGIE

**DELECCIONES  
MÚLTIPLES**



**DEPLECIÓN**

**Patofisiología: disminución actividad catalítica, procesabilidad y unión mtDNA**

# Association of Novel *POLG* Mutations and Multiple Mitochondrial DNA Deletions With Variable Clinical Phenotypes in a Spanish Population

Emiliano González-Vioque, BSc; Alberto Blázquez, BSc; Daniel Fernández-Moreira, PharmB; Belén Bornstein, MD, PhD; Juan Bautista, MD; Javier Arpa, MD; Carmen Navarro, MD, PhD; Yolanda Campos, PhD; Miguel A. Fernández-Moreno, PhD; Rafael Garesse, PhD; Joaquín Arenas, PhD; Miguel A. Martín, PhD

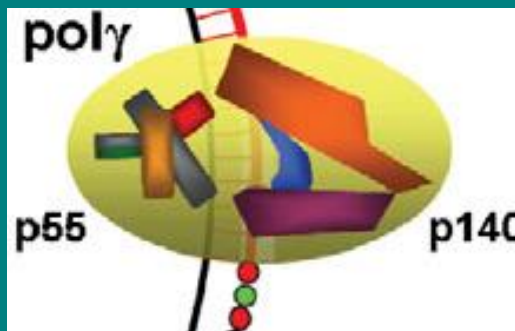
*Arch Neurol.* 2006;63:107-111

**Table 1. Main Clinical and Morphological Features in Patients With *POLG* Mutations**

| Patient/<br>Sex | Age at<br>Onset, y | Age at<br>Diagnosis, y | Clinical Findings                                                         | Family<br>History | Serum<br>CK Level | Serum<br>Lactate Level | Muscle Morphological<br>Features                |
|-----------------|--------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------------|-------------------------------------------------|
| 1/F             | 49                 | 53                     | PEO, ptosis                                                               | Yes*              | N                 | N                      | RRF-COX negative                                |
| 2/M             | 61                 | 65                     | PEO, ptosis, mild atrial hypertrophy                                      | Yes†              | N                 | N                      | RRF-COX negative                                |
| 3/F             | 32                 | 54                     | PEO, tetraparesis                                                         | No                | E                 | N                      | RRF-COX negative,<br>COX negative non-RRF       |
| 4/M             | 17                 | 24                     | PEO, sensorimotor neuropathy                                              | No                | E                 | N                      | RRF-COX negative                                |
| 5/M             | 18                 | 22                     | Muscle atrophy in calf muscle                                             | No                | N                 | N                      | Enlarged mitochondria by<br>electron microscopy |
| 6/M             | 33                 | 55                     | PEO, ptosis, muscle weakness,<br>sensorimotor neuropathy,<br>hearing loss | Yes‡              | N                 | N                      | RRF-COX negative                                |

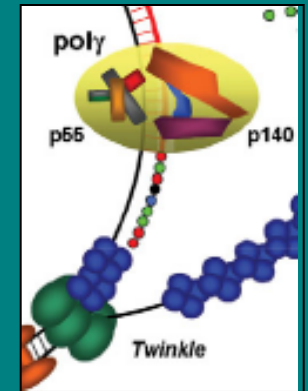
## Polimerasa- $\gamma$ : subunidad $\beta$

- Codificada por el gen *POLG2* (17q23-24)
- Está en forma de dímero
- Función relacionada con favorecer la actividad catalítica de la subunidad  $\alpha$  y contribuir a la unión del holoenzima al DNA mitocondrial de cadena sencilla.
- CPEO autosómica dominante del adulto



# Twinkle

- Proteína hexamérica, helicasa mitocondrial
- Codificada por el gen *PEO1* o *C10ORF2* (10q22)



- adPEO (alteración psiquiátrica, ataxia, parkinsonismo)

DELECCIONES  
MÚLTIPLES

- IOSCA (hipotonía, ataxia, PEO, sordera, neuropatía axonal, hipogonadismo y crisis epilépticas )

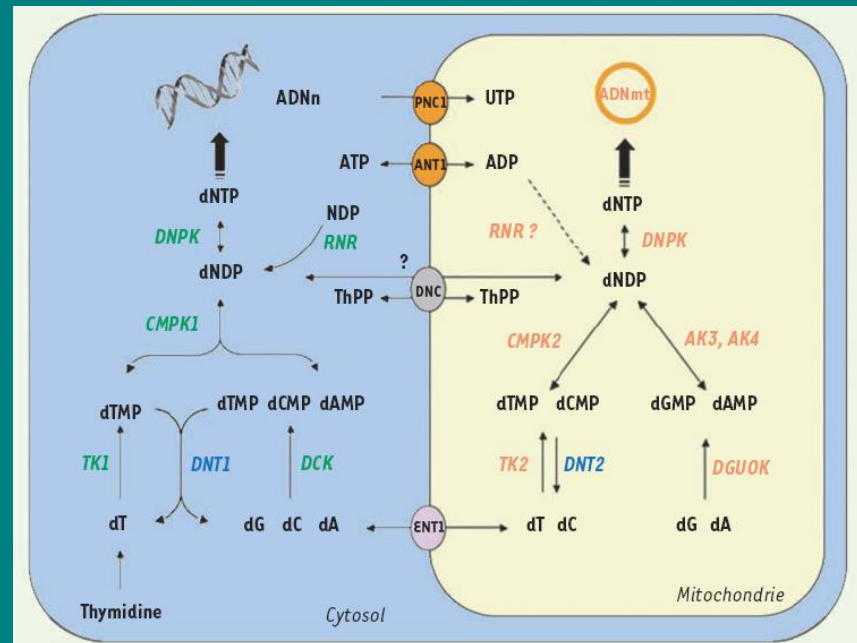
DEPLECIÓN

- Encefalopatía con afectación hepática

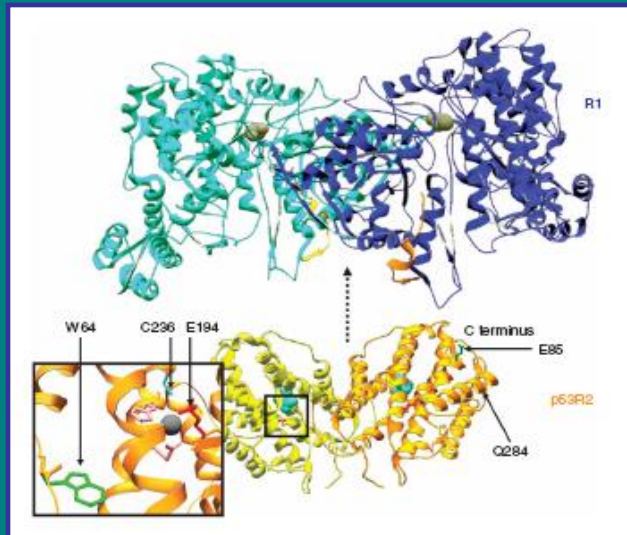
- Patofisiología: paradas o estancamientos en el proceso de replicación ADNmt (acúmulo de moléculas intermedias) por alteración en la hexamerización y actividad helicasa

# TRASLOCADOR NUCLEÓTIDOS DE ADENINA 1 (ANT1)

- Codificada por el gen *SLC25A4* (4q35)
- Es la proteína mitocondrial mas abundante. Forma parte del Poro de Transición de permeabilidad Mitocondrial (PTP), donde existe como un homodímero. Se encarga del transporte de ATP y ADP a través de la membrana interna mitocondrial.
- Asociada a CPEO AD del adulto.
- Patofisiología: desequilibrio “pool” de nucleótidos.

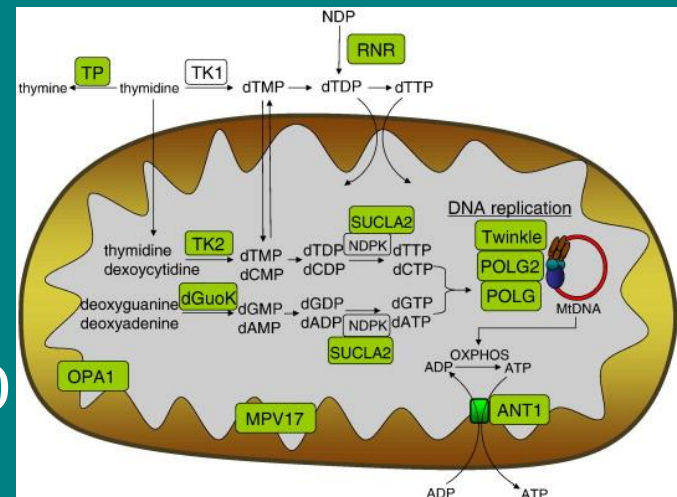


# p53R2



- Codificada por el gen *RRM2B* (8q21.3-22.2)
- RNR :Heterodímero, encargado de la conversión “de novo” de los ribonucleósidos 5'-difosfatos en deoxiribunucleosidos 5'-difosfatos. Provee dNTPs (fase S) para síntesis y reparación del ADNmt y ADNn. Dos subunidades: R1 y R2.
- p53R2 es inducida por p53 tras daño ADN.

- CPEO (AD) y DM
- MNGIE (AR) y depleción ADNmt
- Encefalomiopatía con tubulopatía (AR) y Depleción severa ADNmt



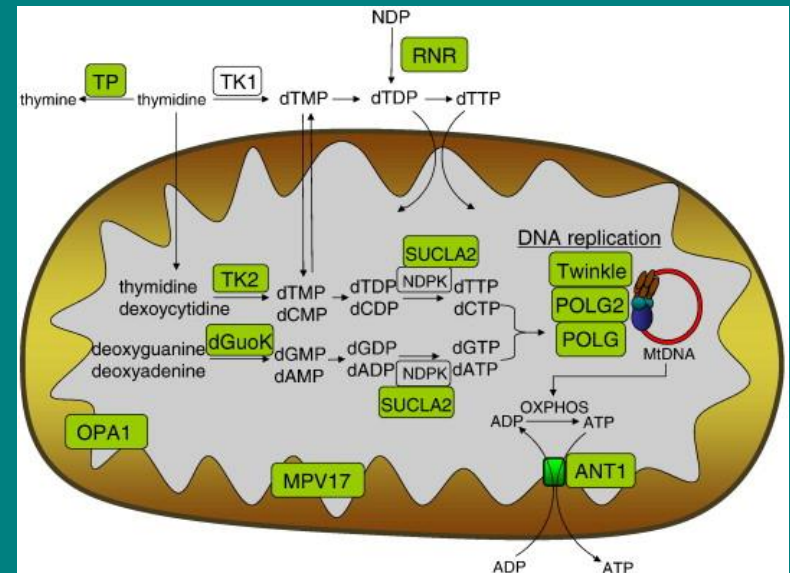
# Timidina Fosforilasa: TP

- Codificada por el gen *TYMP* (22q13.32-qter)
- Cataliza la fosforilación de timidina a timina en el citosol
- Fenotipo: MNGIE AR
- En pacientes se observa una actividad residual inferior al 20% en leucocitos y un incremento de los niveles de desoxitimidina en plasma

Patofisiología:

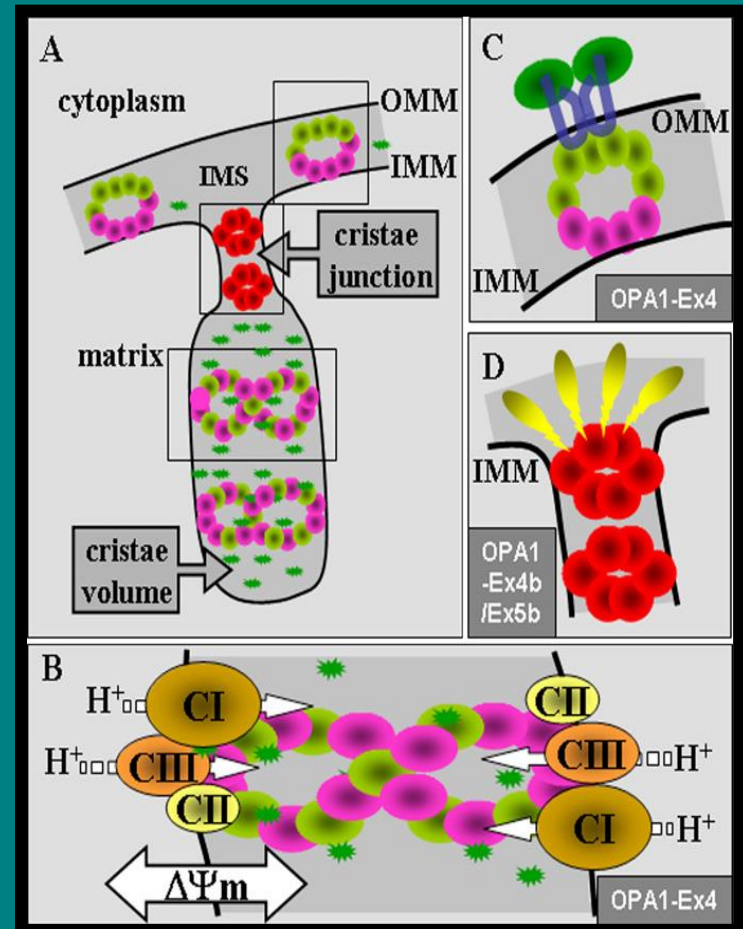
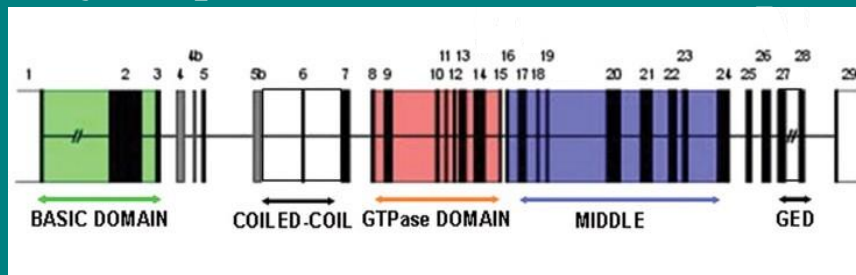
Alteración del “pool” nucleótidos

Depleción y/o DM



# OPA1

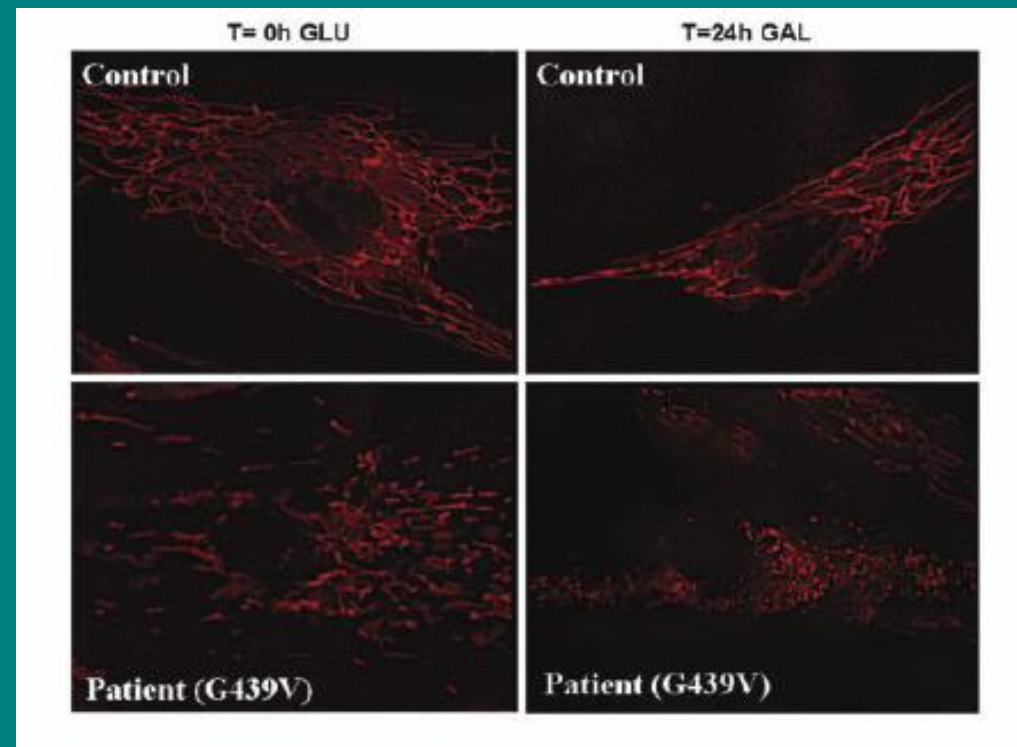
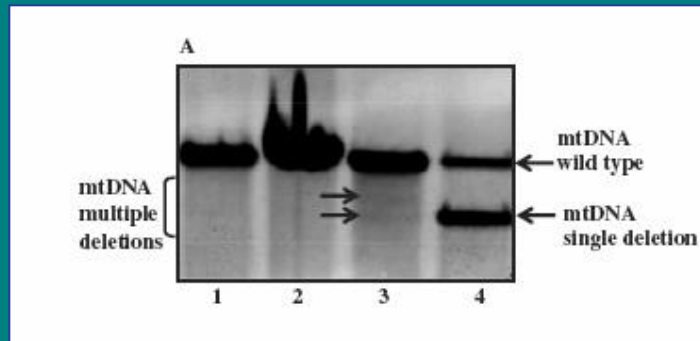
- Codificada por el gen *OPA1* (3q28-29)
- Dinamina con actividad GTPasa
- 8 isoformas. 5 proteínas
- Interviene en el proceso de fusión mitocondrial, mantenimiento de las crestas y probablemente en la regulación de la apoptosis (cyt c)
- Fenotipos: atrofia óptica autosómico dominante, AO con sordera, CPEO y miopatía.



# OPA1 mutations induce mitochondrial DNA instability and optic atrophy 'plus' phenotypes

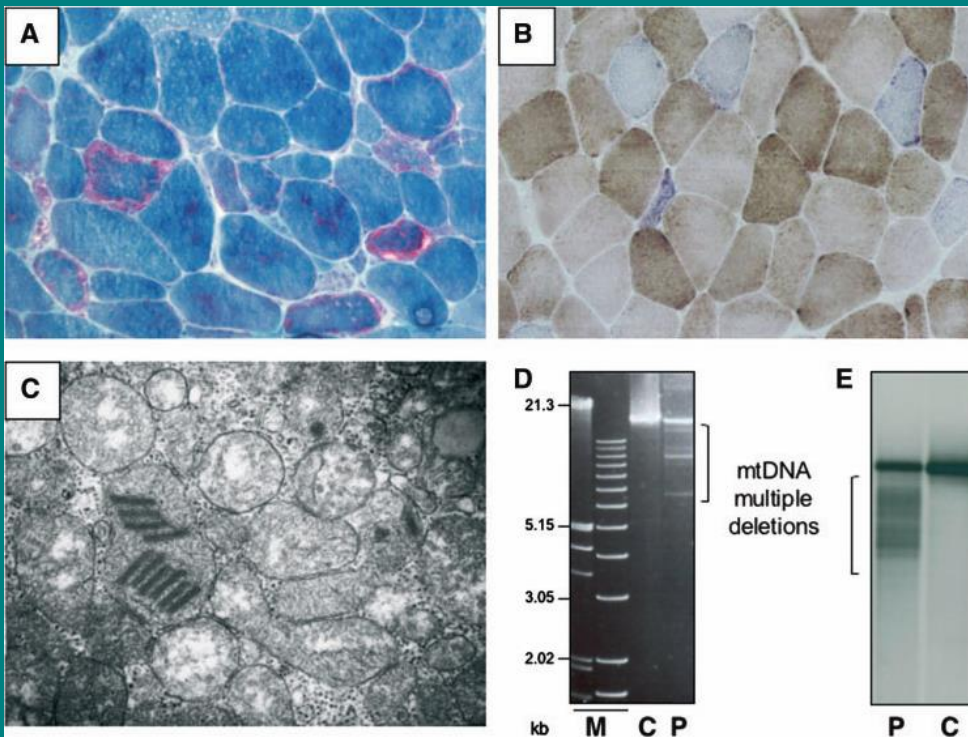
Patrizia Amati-Bonneau, Maria Lucia Valentino, Pascal Reynier, Maria Esther Gallardo, Belen Bornstein Anne Boissiere, Yolanda Campos, Henry Rivera, Jesus Gonzalez de la Aleja Rosanna Carroccia, Luisa Iommarini, Pierre Labauge, Dominique Figarella-Branger, Pascale Marcorelles, Alain Furby, Katell Beauvais, Franck Letournel, Rocco Liguori, Chiara La Morgia, Pasquale Montagna, Maria Liguori, Claudia Zanna, Michela Rugolo, Andrea Cossarizza, Bernd Wissinger, Christophe Verny, Robert Schwarzenbacher, Miguel Angel Martin, Joaquin Arenas, Carmen Ayuso, Rafael Garesse, Guy Lenaers, Dominique Bonneau<sup>1</sup>, Valerio Carelli.

**Brain 2008; 131: 338-351**



# The MFN2 gene is responsible for mitochondrial DNA instability and optic atrophy 'plus' phenotype

Rouzier C et al. Brain 2012; 135; 23–34



- CMT2A (AD) c/s AO
- AO, miopatía y Neuropatía y DM (AD)

