

EXPRESIÓN CLÍNICA DE LAS DEPLECIONES DEL ADN MITOCONDRIAL



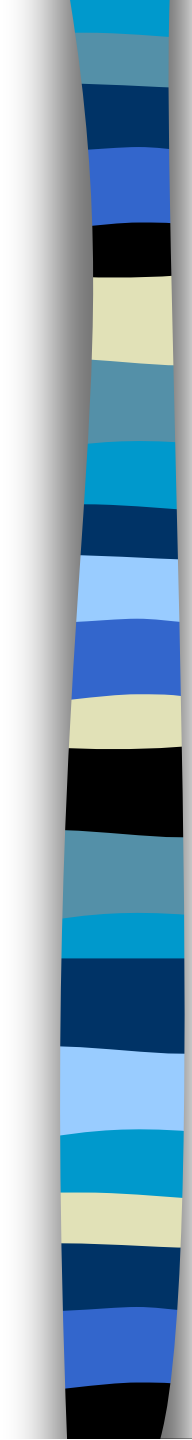
Yolanda Campos

Unidad de Patología Mitocondrial



Instituto de Salud Carlos III

2013



MIOPATÍAS MITOCONDRIALES

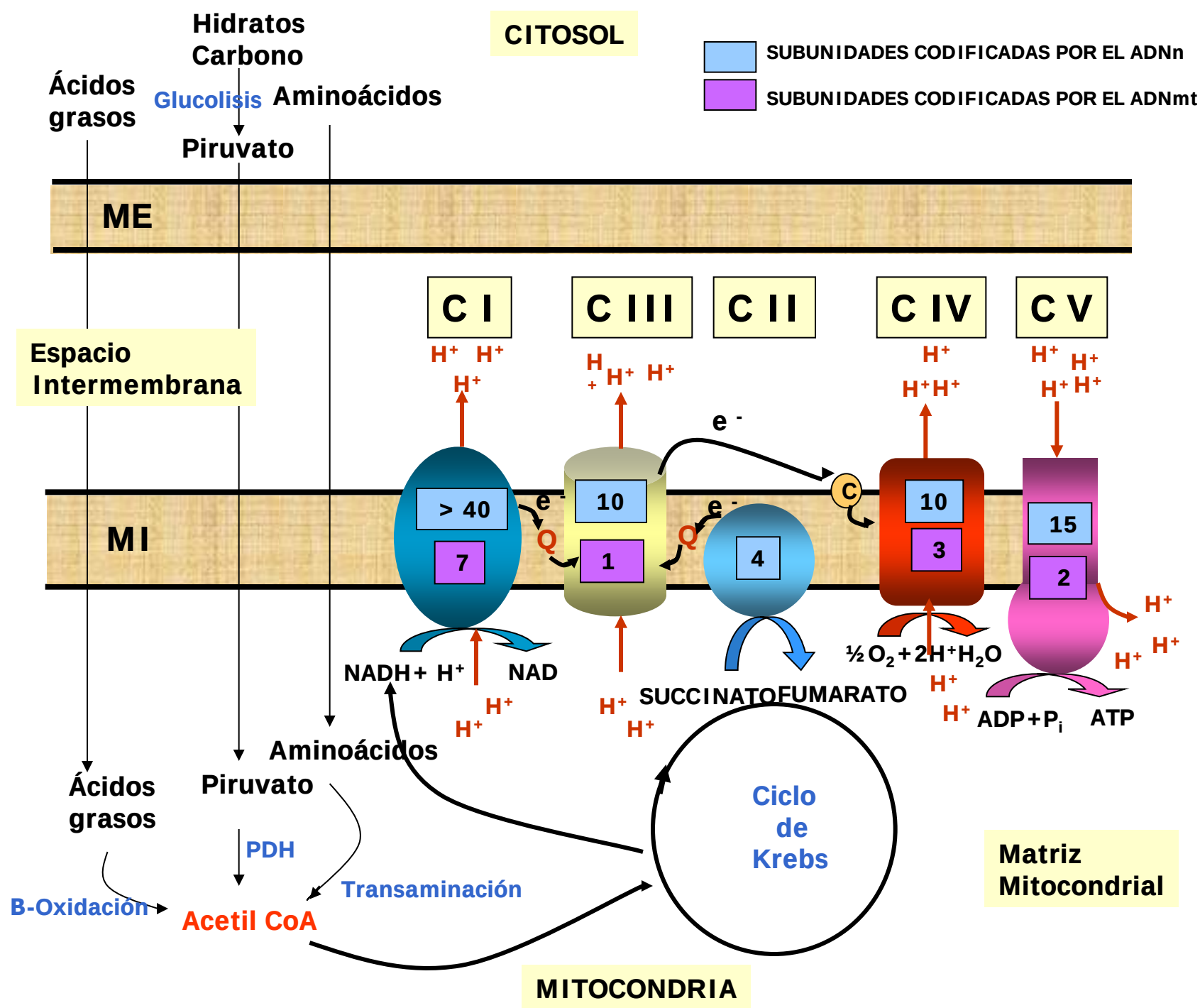
**ENCEFALOMIOPATÍAS
MITOCONDRIALES**



**ALTERACIONES EN LA CADENA
RESPIRATORIA MITOCONDRIAL**



DISMINUCIÓN DE ATP



REGULACIÓN DE LA CADENA RESPIRATORIA

Polimerasa G
Factores reguladores
transcripción y
replicación ADNmt

Nucleótidos

ADNmt

● ARNr 12S

● ARNr 16S

ARNmt

Peptido nativo

Fe, Cu...

Proteínas
Reguladoras de
cofactores

Proteínas transportadoras

MITOCONDRIA

Factores de
ensamblaje

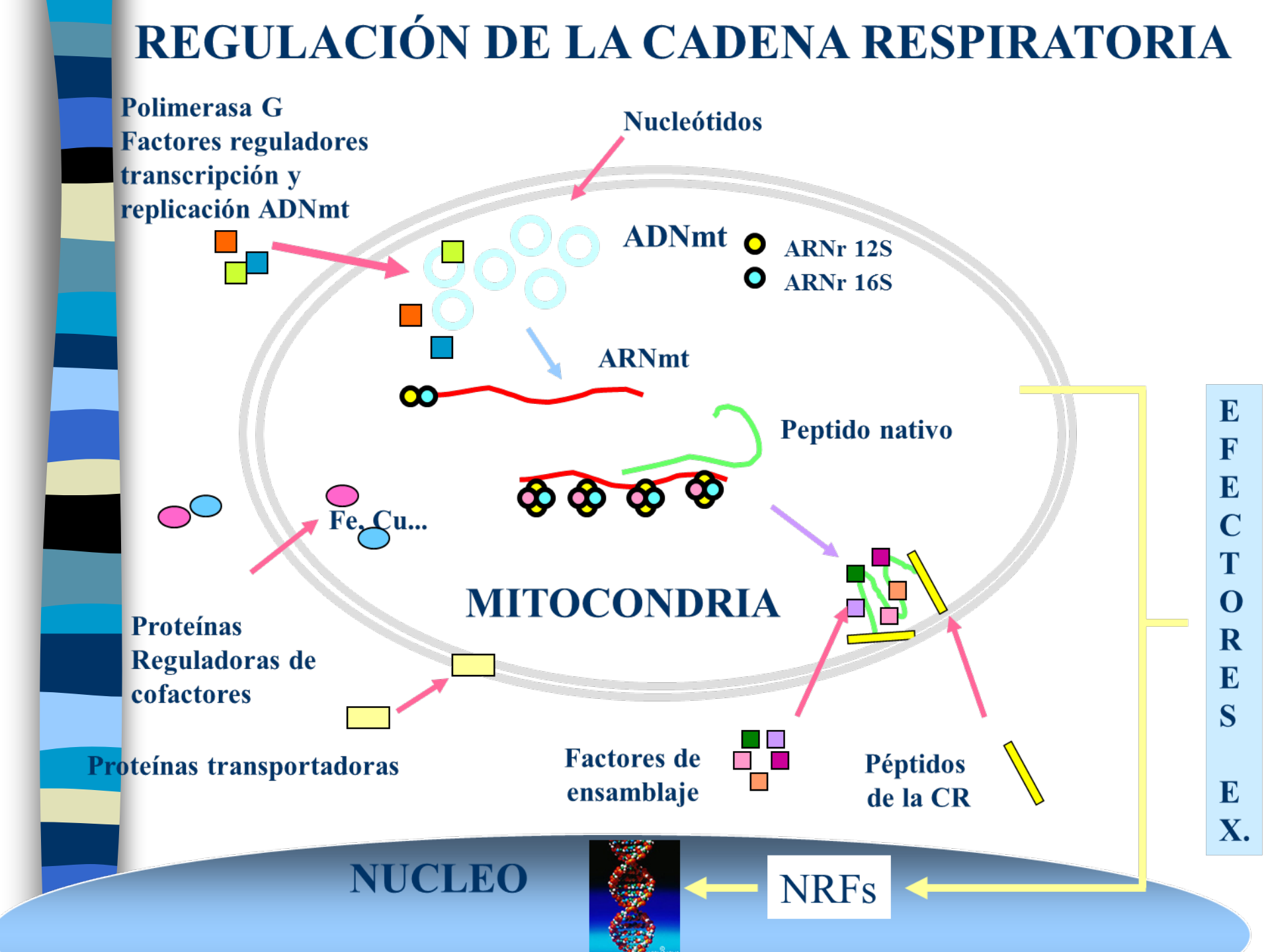
Péptidos
de la CR

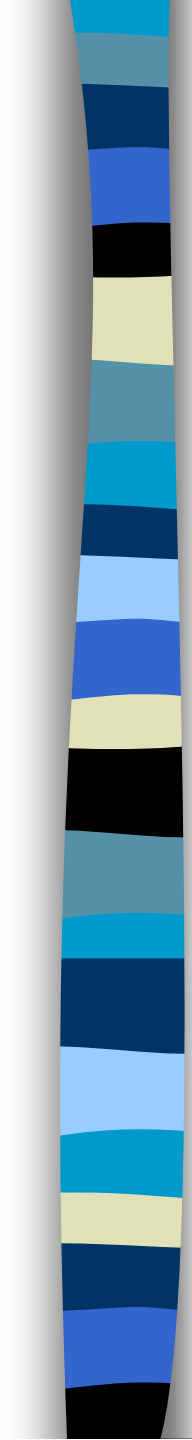
E
F
E
C
T
O
R
E
S

E
X.

NUCLEO

NRFs





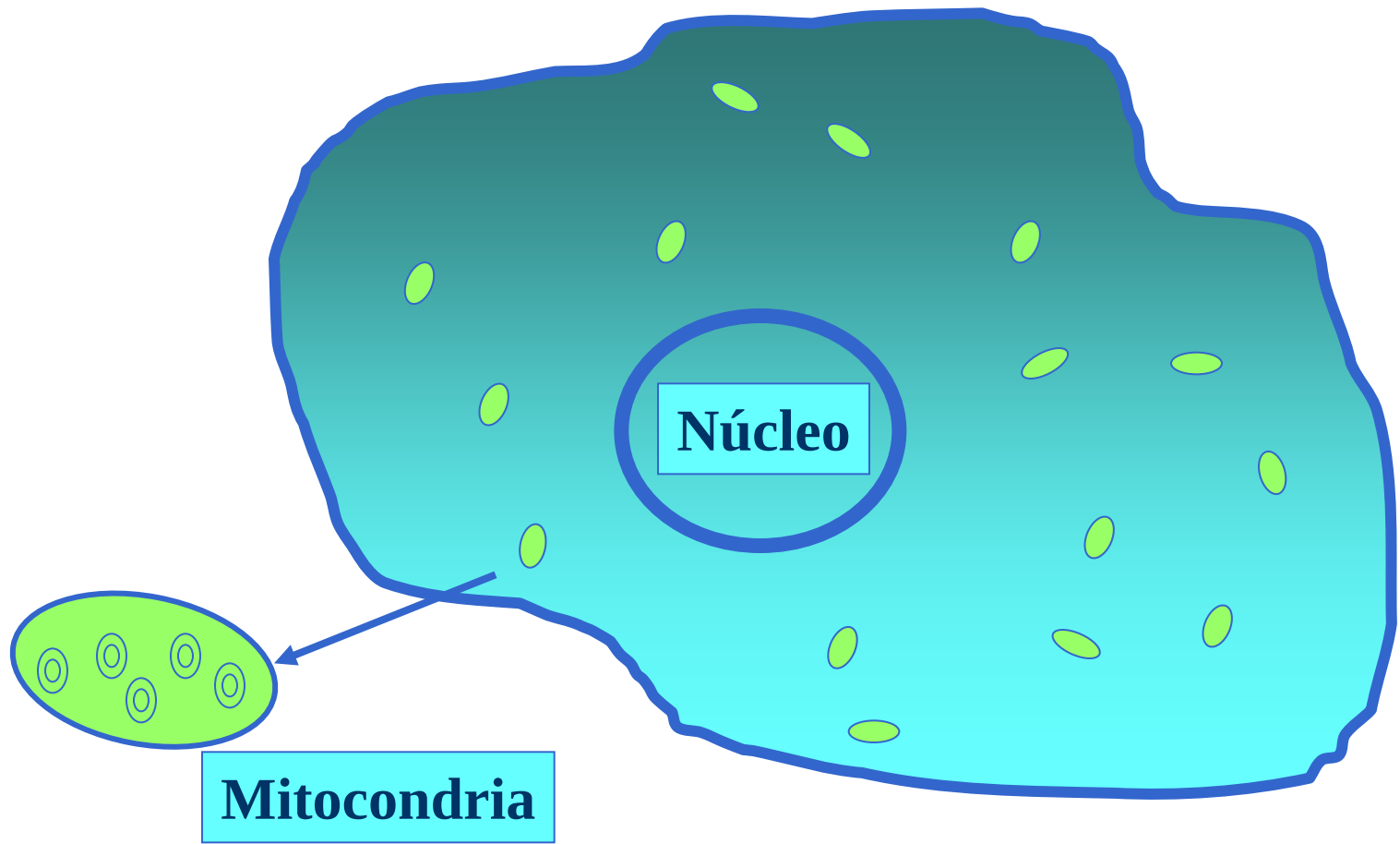
CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS

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

- GENOMA MITOCONDRIAL
- GENOMA NUCLEAR

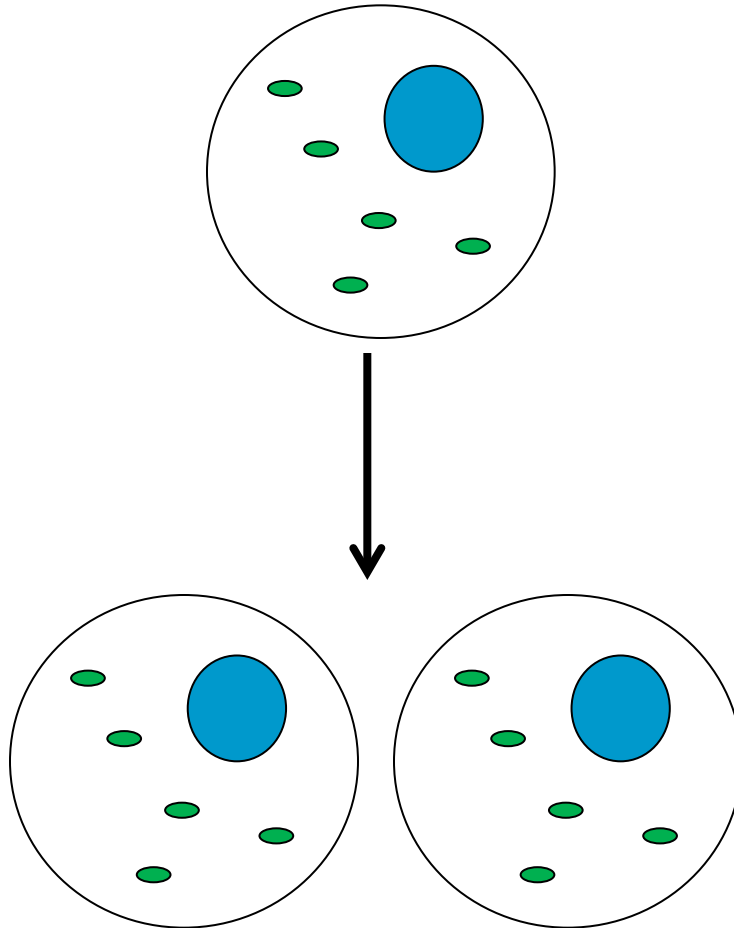
**COMUNICACIÓN
INTERGENÓMICA**

POLIPLASMIA

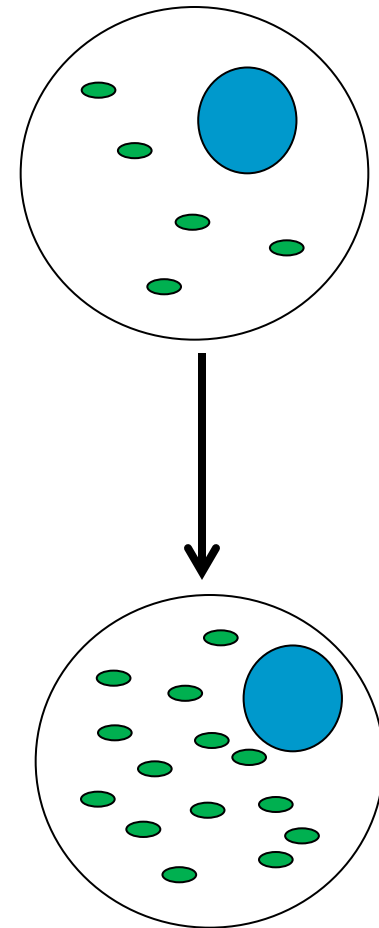


REPLICACIÓN DEL ADN_{mt}

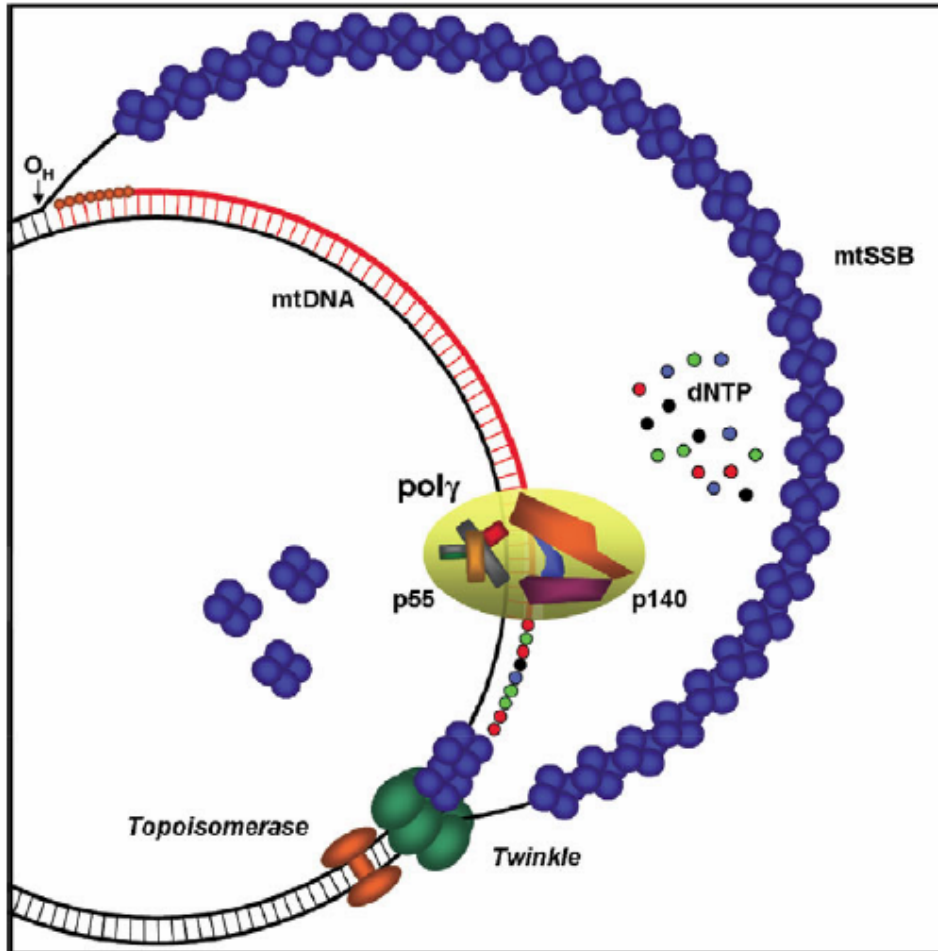
MITOSIS



EFACTORES EXTERNOS O INTERNOS

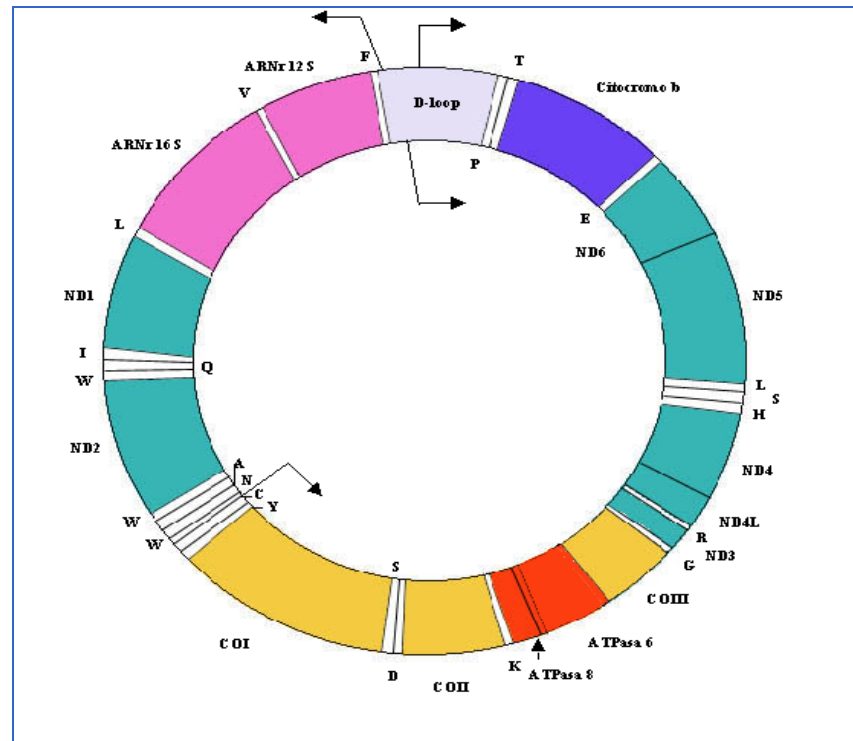


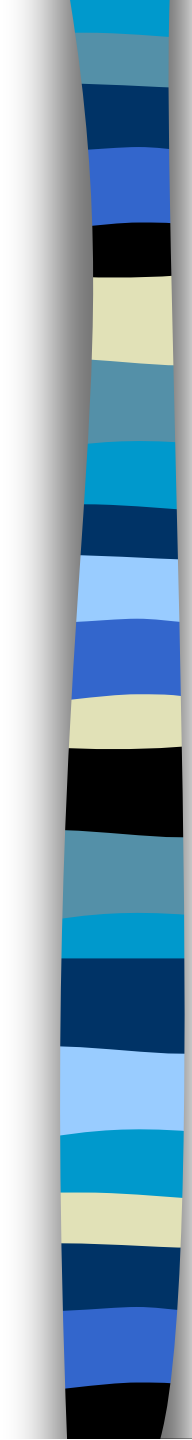
Replisoma: Replicación del ADNmt



- Polimerasa γ
 - mtSSB
 - Twinkle
 - RNAsa MRP
 - Endonucleasa G
 - RNAsa H1
 - Topoisomerasa (I y III α)
 - mtTFA
 - DNA ligasa III
-
- “pool” de dNTPs

- *Mutaciones puntuales / deleciones*
- *Depleción de la molécula*



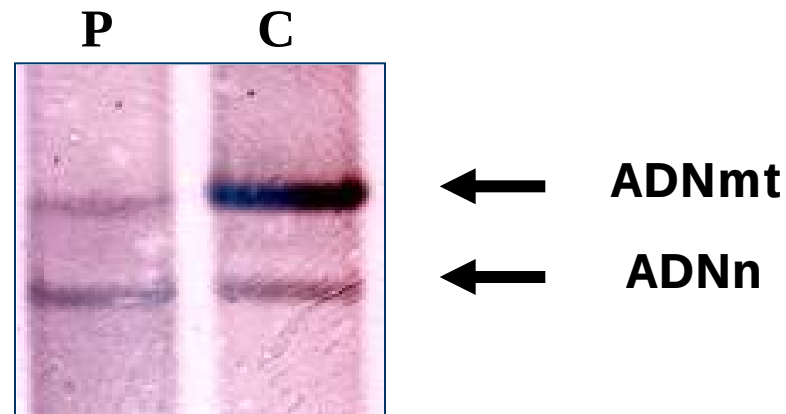


SÍNDROME DE DEPLECIÓN

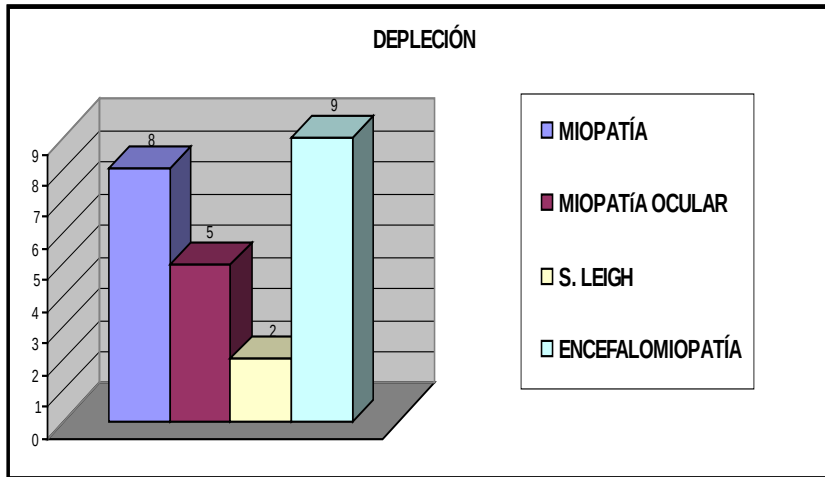
- Descrito por primera vez en el año 1991.
- Se manifiesta en la infancia normalmente.
- Patrón de herencia autosómico recesivo.
- Puede afectar a varios órganos o ser tejido-específica.
- Pueden existir o no FRR.
- En general, con una alteración multienzimática de los complejos de la CR.

SÍNDROME DE DEPLECIÓN DEL ADNmt

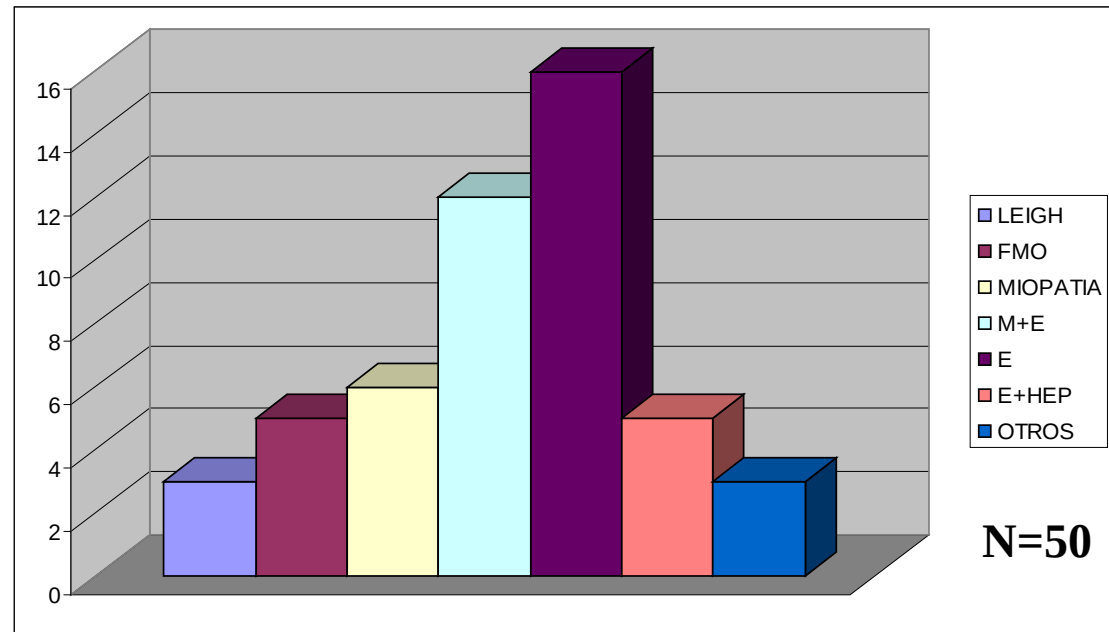
Se trata de una alteración cuantitativa del ADN mitocondrial, que se caracteriza por existir un menor número de copias de la molécula (<30%)

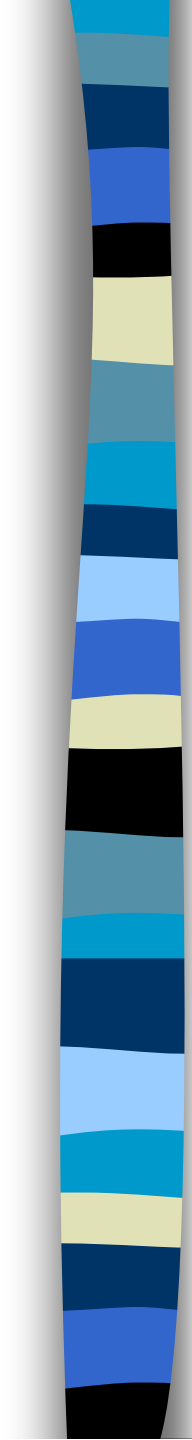


SÍNDROME DE DEPLECIÓN DEL ADNmt



- 24 de 114 pacientes (21%)
- 25% con FRR
- Edad comienzo: <1 (70.8%)
- Herencia: AR (7)
- ADNmt residual: 5.1-34%

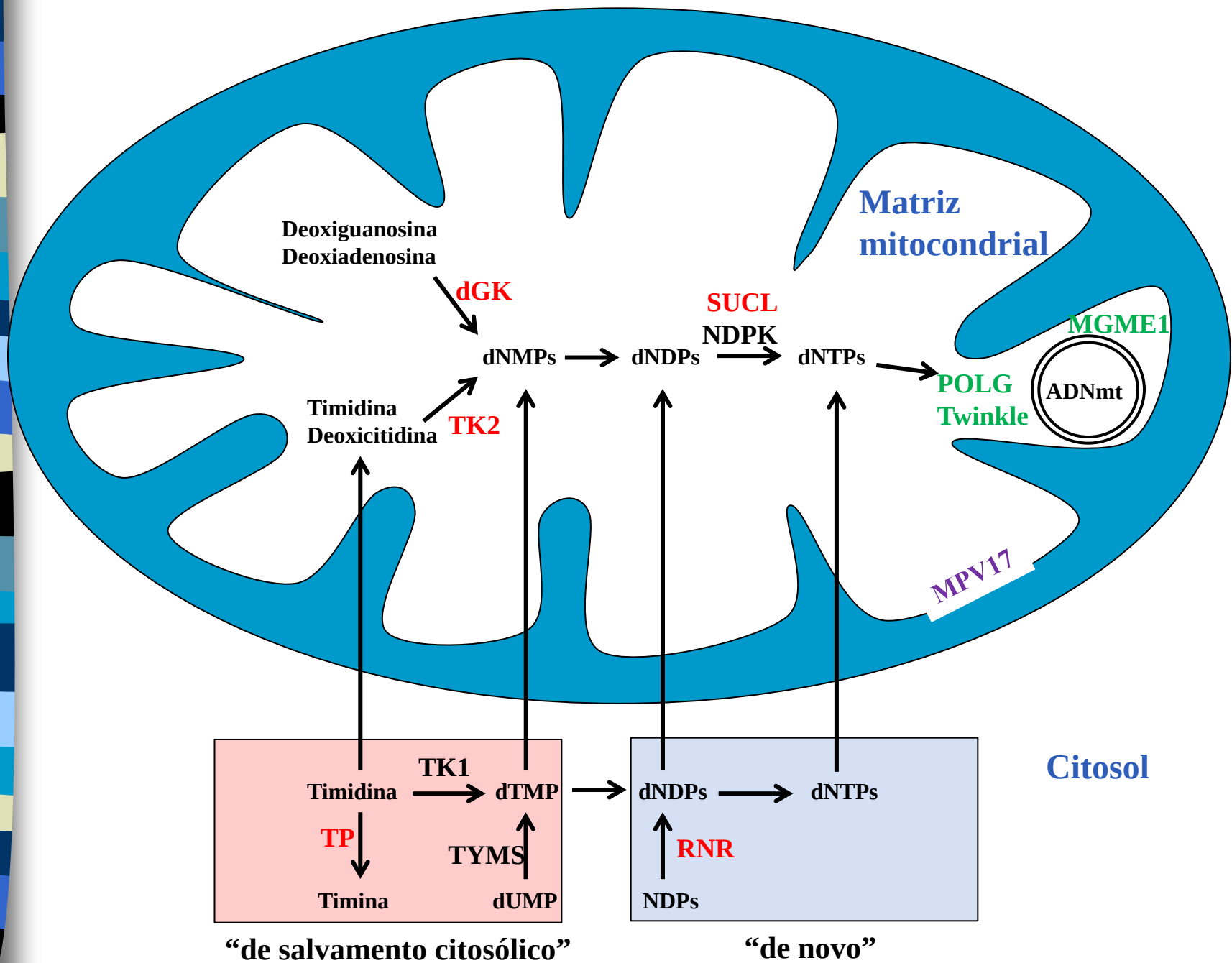




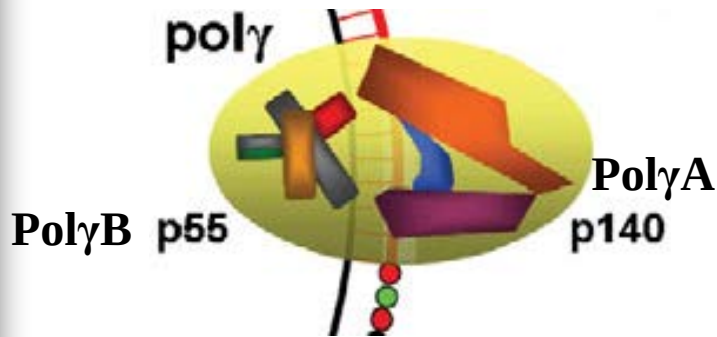
ASPECTOS CLÍNICOS

- **FORMA MIOPÁTICA**
- **FORMA ENCEFALOMIOPÁTICA**
- **FORMA HEPATOCEREBRAL**
- **FORMA
MIONEUROGASTROINTESTINAL**

■ Síntesis de dNTPs ■ Replicación y mantenimiento ADNmt ■ Otras funciones



Polimerasa- γ

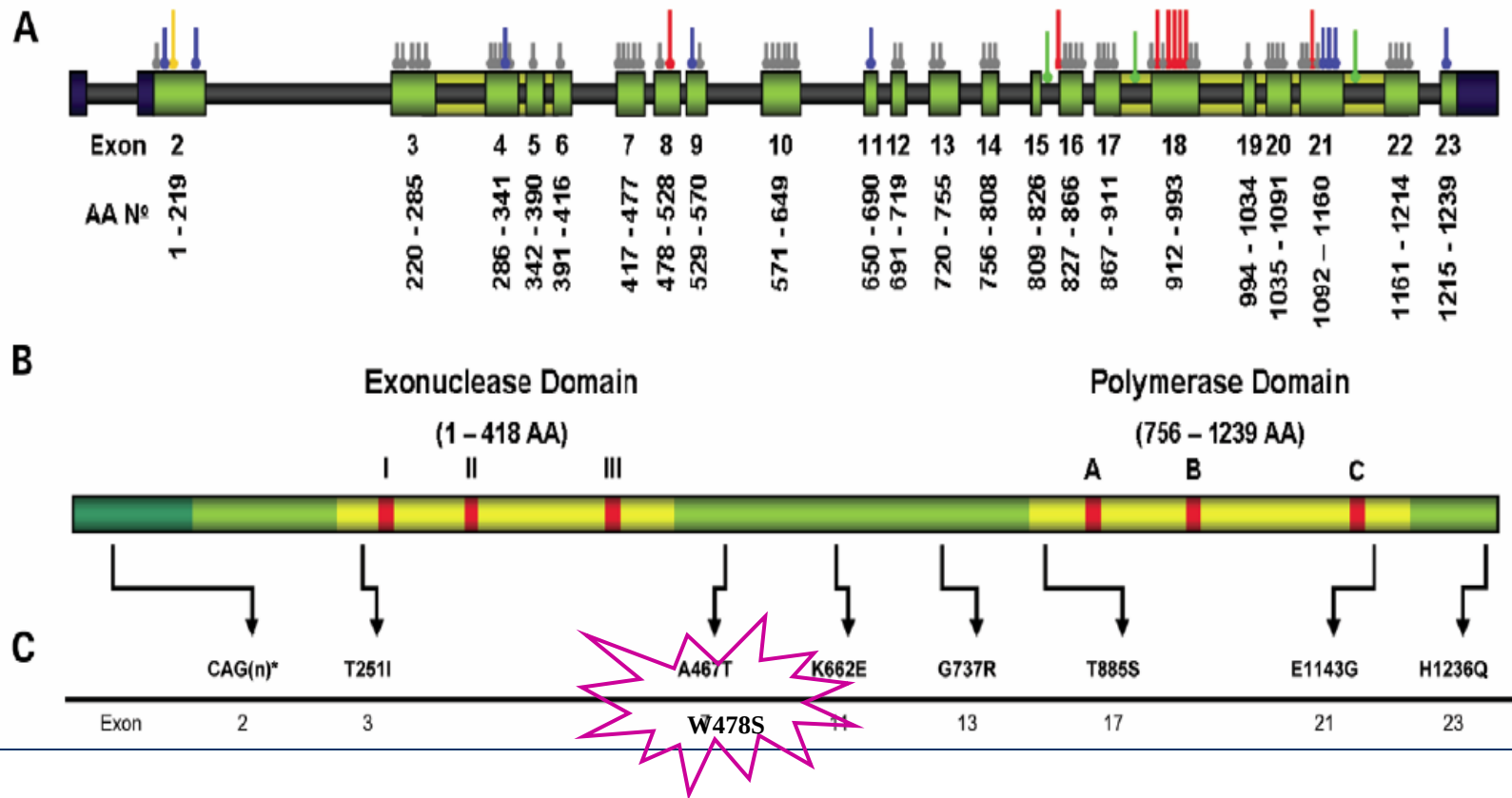


Heterodímero de 195 kDa

- **Subunidad catalítica p140:** *POLG 1(15q25)*
polimerasa 5' $\rightarrow$ 3', exonucleasa 3' $\rightarrow$ 5', 5'dRP liasa
- **Subunidad accesoria p55:** *POLG2 (17q)*
procesabilidad y afinidad

Polimerasa- γ A: POLG1

POLG1 (15q25)



Polimerasa- γ A: POLG1

- **Síndromes autosómico dominante:**

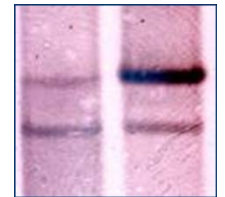
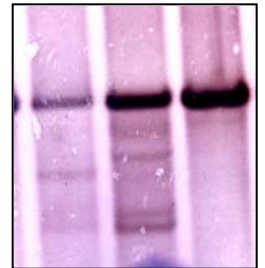
- adPEO
- Parkinsonismo, alteraciones gonadales, alteraciones psiquiátricas.

- **Síndromes autosómico recesivos:**

- arPEO
- SANDO
- MIRAS (ataxia recesiva mitoc. del adulto)
- Parkinsonismo y Neuropatía periférica

- S. de Alpers y Neuropatía de Navajo

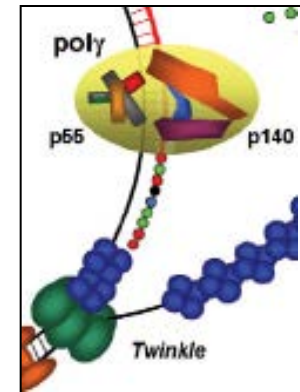
**DELECCIONES
MÚLTIPLES**



DEPLECIÓN

Twinkle

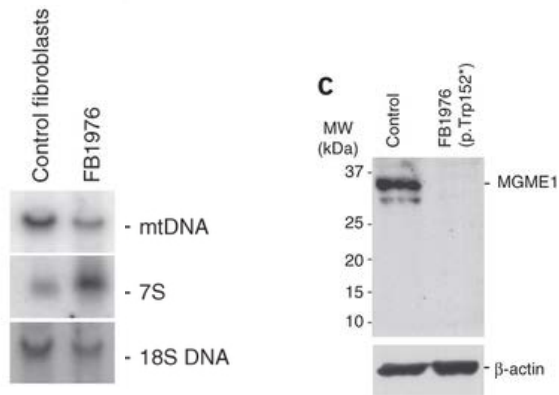
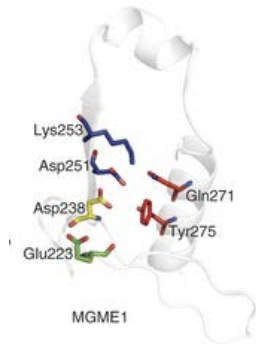
- Proteína hexamérica, helicasa mitocondrial
- Codificada por el gen *C10orf2* (10q22)
- Mutaciones asociadas a:
 - adPEO (alteración psiquiátrica, ataxia, parkinsonismo)
 - IOSCA (Ataxia espinocerebelosa infantil: hipotonía, ataxia, crisis epilépticas, PEO, sordera, Atrofia óptica, hipogonadismo, etc)
 - Encefalopatía con afectación hepática



} DELECIONES
MÚLTIPLES

} DEPLECIÓN

Exonucleasa 1: MGME1



Loss-of-function mutations in MGME1 impair mtDNA replication and cause multisystemic mitochondrial disease

Kornblum C et al.

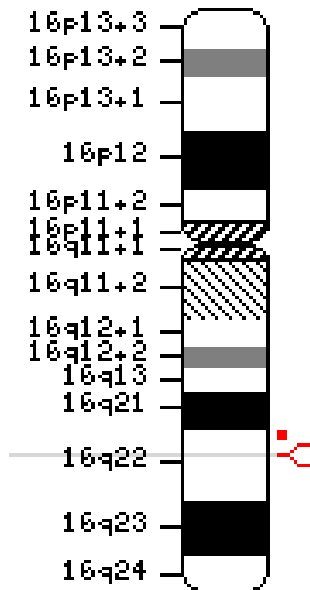
Nature Genetics (2013) 45: 214-21

- **Localización:** 20p11.23. 344 aa
- **Actividad exonucleasa**, capaz de cortar en regiones con ssDNA, DNA y RNA-DNA con oligonucleótidos libres en su extremo 5'.
- Su déficit provoca la acumulación de 7S DNA y moléculas intermediarias de ADNmt.

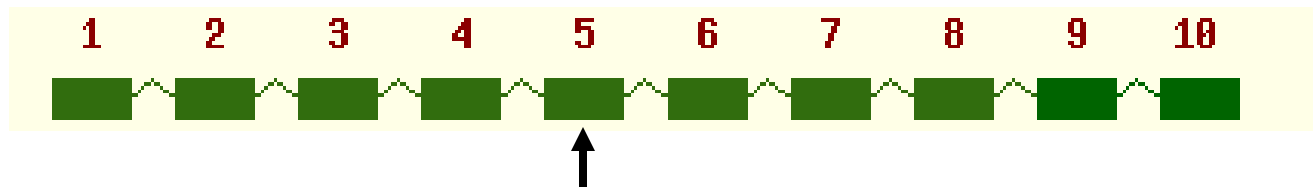
- **Infancia, adolescencia, etapa adulta**
- **PEO, debilidad, ↓ IMC, insuficiencia resp.**
- **Retraso mental, alteraciones columna, ataxia, S. gastrointestinales, cardiopatía, cólicos renales**
- **Histología: COX (-) y FRR**
- **Déficit multienzimático**
- **Depleción y DM**

Timidina Kinasa 2

Ideogram

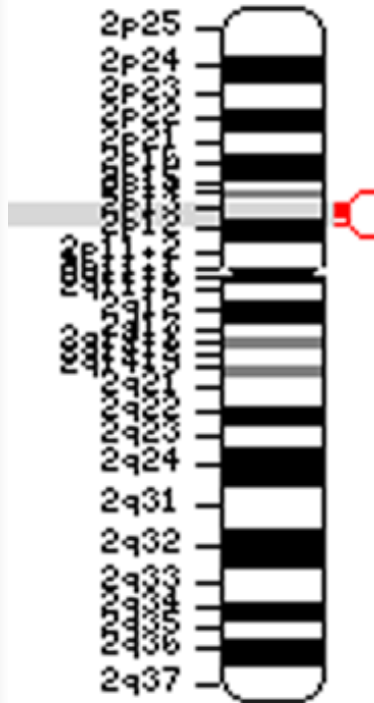


- *TK2*: 16 q 22
- Proteína: 307 aminoácidos.
- Asociada a la forma miopática del síndrome de depleción (15%): Hipotonía, debilidad, Ck elevada, fallo respiratorio, RRF, COX-.
- Déficit múltiple CR músculo.
- Otros: atrofia musc.espinal tipo 3 like, Síndrome de espina rígida, miopatía de lenta evolución y larga supervivencia.

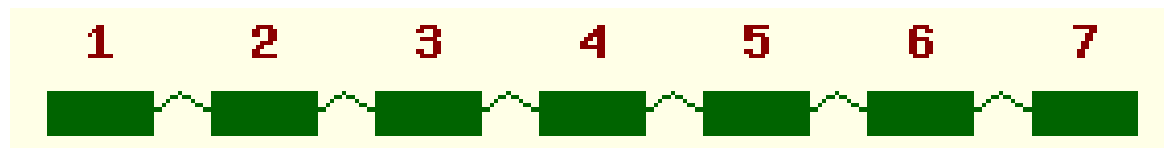


“Hot spot”

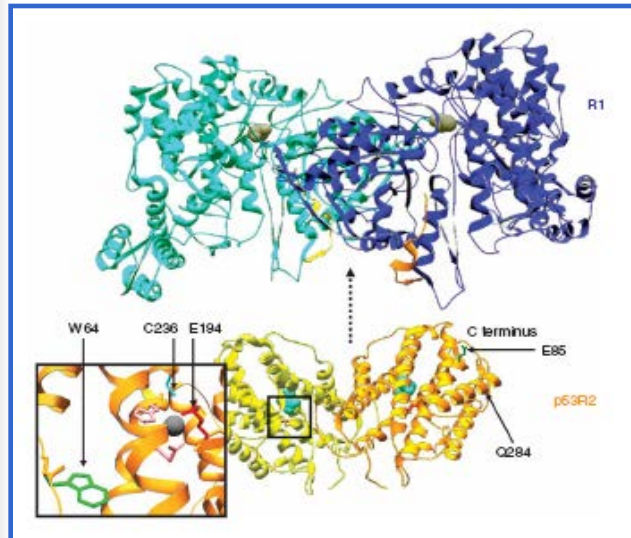
Deoxiguanosina kinasa



- *DGUOK*: 2p13
- Proteína: 277 aminoácidos
- Asociada a la forma hepatocerebral de la enfermedad: cuadro neonatal con fallo hepático, nistagmus e hipotonía. Aumento de tirosina en sangre e hiperlactacidemia. Fibrosis, esteatosis, proliferacion ductular biliar,etc
- Mutaciones nonsense, splice site, o frame-shift: encefalohepática.
- Mutación misense: hepatopatía.
- < 10% DNAmT, músculo normal

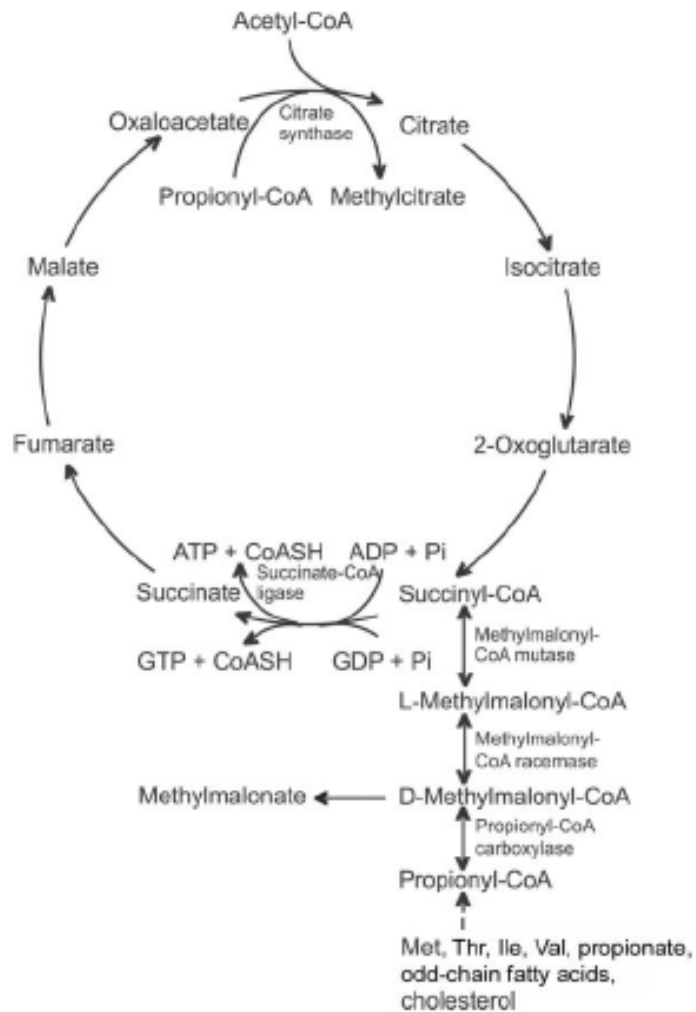


Ribonucleótido reductasa (sub. pequeña): p53R2



- Codificada por el gen *RRM2B* (8q21.3-22.2)
- Homología con la subunidad R2 de la RNR, heterodímero, encargado de la conversión “de novo” de los ribonucleósidos 5′-difosfatos en deoxiribonucleosidos 5′-difosfatos.
- Se expresa en cualquier momento del ciclo celular inducida por el daño en el ADN.
- Fenotipos:
- Familia 1: RN, hipotonía, acidosis láctica y tubulopatía proximal.
- Familia 2: RN, hipotonía, tubulopatía, acidosis láctica, crisis y diarrea.
- MNGIE-like
- Déficit multienzimático y FRR

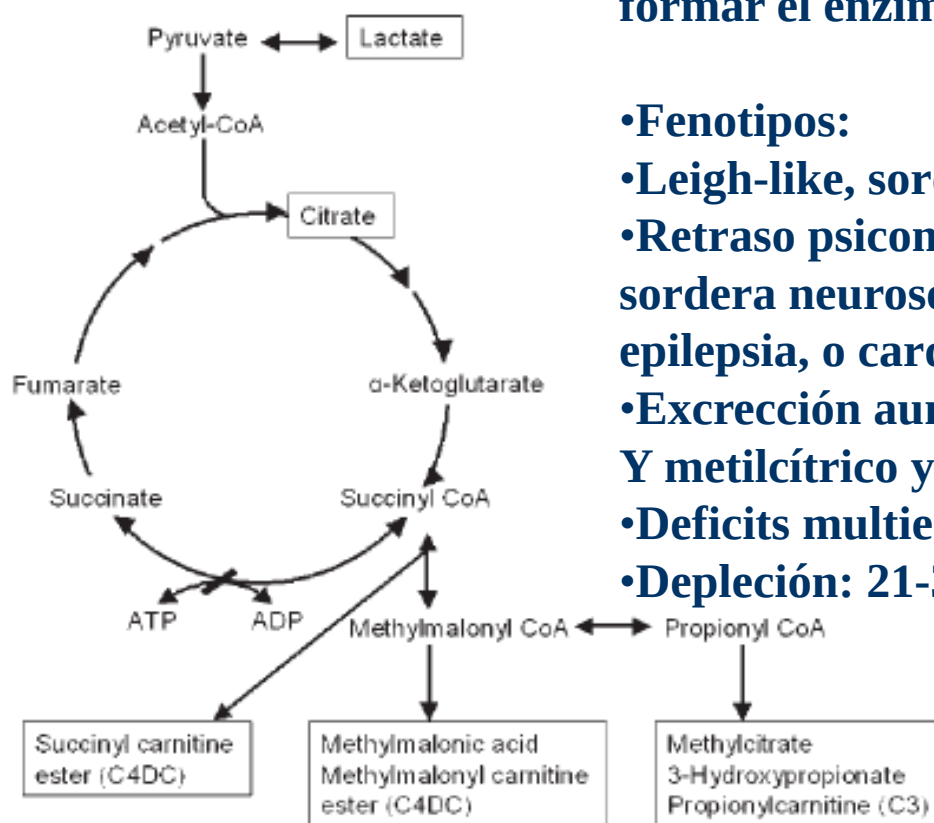
GDP succinilCoA ligasa: subunidad α



- Gen *SUCLG1*: 2p11.2
- Heterodímero con la sub. β (*SUCLA2*)
- Fenotipo: RN, curso fatal, con hepatomegalia, hipotonía, hipotermia, Encefalopatía (EEG)
- Acidosis láctica, hipoglucemia, excreción de metilmalonato y Metilcitrato
- Déficit multienzimático en hígado y Músculo
- Histología normal
- Depleción severa en músculo e hígado

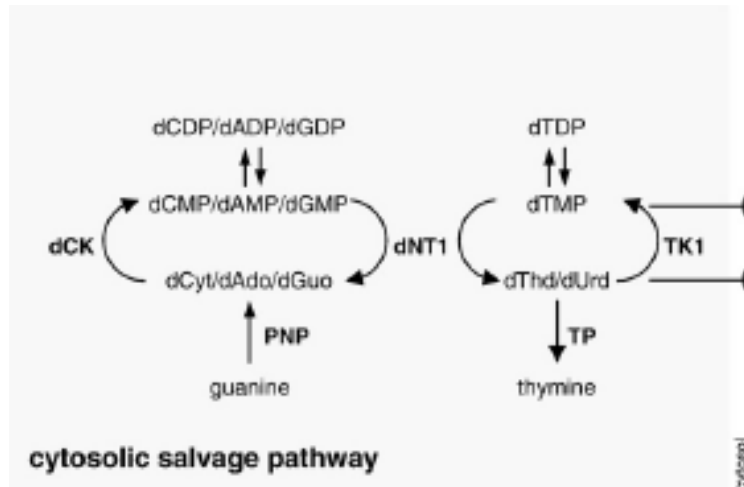
ADP-succinylCoA ligasa:subunidad β

- Gen *SUCLA2*: 13q12.2-13
- Heterodímero con la subunidad α , para formar el enzima succinato CoA ligasa.



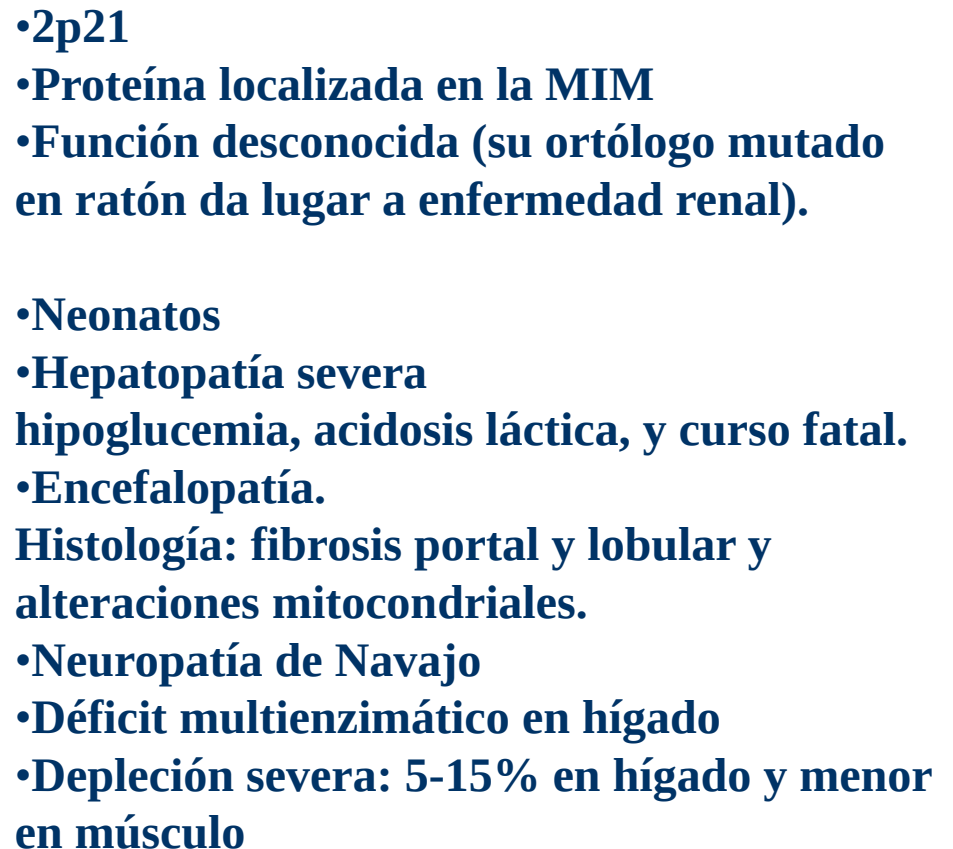
- Fenotipos:
- Leigh-like, sordera.
- Retraso psicomotor, hipotonía, distonía progresiva, sordera neurosensorial, polineuropatía, GB, epilepsia, o cardiopatía.
- Excrección aumentada de ácidos metilmalónico Y metilcítrico y de sus ésteres de carnitina.
- Deficits multienzimáticos en músculo
- Depleción: 21-31%

Timidina Fosforilasa: TP



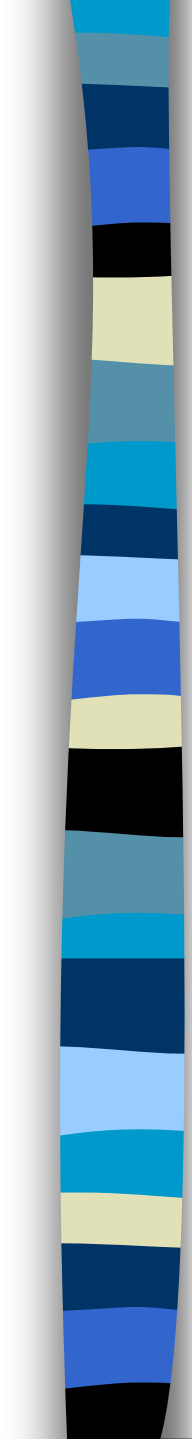
- Codificada por TYMP (22q13-32)
- Responsable del síndrome AR MNGIE (PEO, miopatía, neuropatía, leucoencefalopatía, dismotilidad intestinal).
- 2ª-5ª década de vida.
- Déficit multienzimático CR
- Delecciones múltiples y/o depleción.

The diagram illustrates the structure of the human PTPN22 gene and its corresponding protein. The gene structure at the top shows seven exons, numbered 1 through 7. Exons 2, 3, 4, 5, and 6 are shown in detail, with green boxes representing exons. Exon 7 is shown in a light blue box. The protein sequence is shown below the gene structure, with yellow boxes representing exons. The sequence is NH₂-Val-Thr-Thr-Ile-COOH.



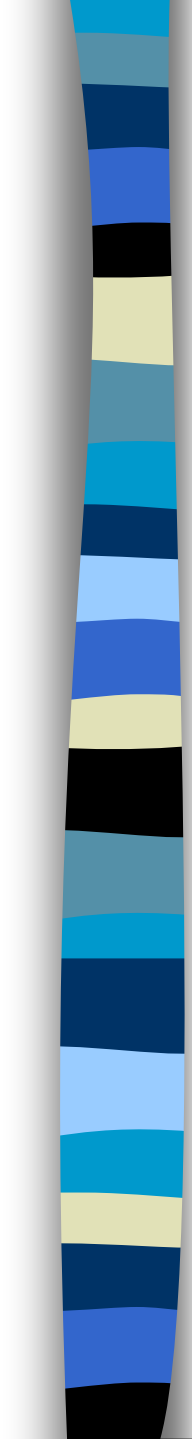


Gen	Proteína	Edad inicio	Clínica	Mecanismo Patogénico
<i>POLG1</i>	POLGγ	Primera infancia	Hepatocerebral	Replicación ADNmt
<i>C10orf2</i>	Twinkle	Neonatal Infancia	Hepatocerebral	Replicación ADNmt
<i>TK2</i>	Timidina kinasa	Infancia	Miopatía	Ruta salvamento mitocondrial (RSM)
<i>DGUOK</i>	Deoxi-guanosina kinasa	Neonatal	Hepatocerebral	RSM
<i>SUCLA2</i>	SUCL	Infancia	Encefalomiopatica	RSM
<i>SUCLG1</i>	SUCL	Infancia	Encefalomiopatica	RSM
<i>TYMP</i>	TP	Infancia tardía Adolescencia	MNGIE	Ruta salvamento citosólica
<i>RRM2B</i>	p53R2	Neonatal Infancia	Encefalomiopática	Ruta síntesis de novo
<i>MPV17</i>	MPV17	Infancia	Hepatocerebral	¿?
<i>MGME1</i>	MGME1	Infancia tardía adolescencia	Multisistémica	Mantenimiento ADNmt



Diagnóstico

- **Evaluación neurológica:** neuroimagen, velocidad de conducción nerviosa, EMG, EEG.
- **Evaluación hepática:** transaminasas, albúmina, glucosa en ayunas, amonio y coagulación. Ecografía.
- **Evaluación gastrointestinal:** RX, CT, contraste, sigmoidoscopia, manometría antroduodenal, endoscopia.
- **Ecocardio y electrocardiograma.**
- **Función pulmonar.**
- **Evaluación nutricional.**
- **Examen de orina.**



Tratamiento

- **Crisis: no ácido valproico o valproato sódico.**
- **Fisioterapia: mantenimiento de función muscular y respiración.**
- **Modulación nutricional: fórmulas enriquecidas (triglicéridos de cadena media), prevención de crisis de hipoglucemia con ingestas mas frecuentes, harina maíz (en las formas hepatocerebrales).**
- **Cofactores: folato (Alpers), levocarnitina, creatina monohidrato, Coenzima Q10, vitaminas B, C y E, ácido lipoico. Piruvato sódico (formas miopáticas). Succinato y ubiquinona (MPV17).**
- **Trasplante hepático: en adultos (POLG).**
- **Diálisis peritoneal e infusión de plaquetas de donantes en MNGIE.**
- **Trasplante alogénico de células madre (HSCT) en MNGIE**