



Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Revisión

El espectro clínico de las mutaciones en POLG

Andrés Berardo

Hospital Británico de Buenos Aires, Servicio de Neurología, Buenos Aires, Argentina
 Ex Posdoctoral Fellow, Laboratorio de Bioquímica y Genética Molecular aplicada del Houston Merritt Clinical Research Center,
 Departamento de Neurología, Universidad de Columbia, New York, Estados Unidos

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de septiembre de 2010

Aceptado el 22 de noviembre de 2010

Palabras clave:

adCPEO

arCPEO

Enfermedades mitocondriales

Genes POLG1 y 2

Fenotipos clínicos

MIRAS

POLG γ

SANDO

R E S U M E N

Introducción: Las enfermedades mitocondriales incluyen un amplio espectro de patologías muchas de ellas causadas por el compromiso de la cadena respiratoria mitocondrial y por ende del metabolismo energético.

Objetivo: El propósito de este artículo es realizar una revisión de los cuadros clínicos causados por mutaciones en los genes implicados en la regulación y la reparación de ADN mitocondrial (ADNmt), con especial énfasis en los genes POLG1 y 2.

Desarrollo: Hasta no hace mucho tiempo, mutaciones en genes nucleares que afectaban indirectamente el ADNmt estaban vinculadas casi exclusivamente a cuadros severos de inicio infantil. Sin embargo, tras la descripción de casos en adultos con formas de herencia mendeliana o incluso esporádica por mutaciones en genes nucleares implicados en la reparación y control del ADNmt, se ha abierto un nuevo capítulo en la llamada "medicina mitocondrial". Las más destacadas son las producidas en POLG1 dentro de los trastornos debidos a alteración en la estabilidad mitocondrial.

Conclusiones: Las mutaciones en el gen POLG1 que codifica para la enzima mitocondrial POLG γ se han convertido en una causa frecuente de mutaciones tanto en niños como en pacientes adultos, dando lugar al reconocimiento de fenotipos relativamente específicos.

© 2010 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

The clinical spectrum of mutations in POLG

A B S T R A C T

Introduction: Mitochondrial diseases include a wide spectrum of disorders, most of them due to defects of the mitochondrial respiratory chain and therefore impairment of energetic metabolism.

Objective: The aim of this review is to make an update of the clinical entities related with mutations in genes involved in regulation and repair of the mitochondrial DNA (mtDNA), especially POLG1 and POLG2 gene mutations.

Keywords:

adCPEO

arCPEO

Clinical phenotypes

Mitochondrial disorders

MIRAS

*Autor para correspondencia

Correo electrónico: aiberardo@yahoo.com.ar

POLG1 and POLG2 genes
POLG γ
SANDO

Discussion: Not long time ago, mutations in nuclear genes which affect indirectly mtDNA, were exclusively associated with severe infantile-onset diseases. However, since the description of autosomal dominant or even sporadic mutations in adult cases, a new chapter in mitochondrial medicine has been developed. POLG1 mutations became the most frequent and relevant gene in the so called "disorders due to gene defects altering the stability of mtDNA".

Conclusions: POLG1, which encodes for the POLG γ mitochondrial enzyme, has become a frequent cause of mitochondrial diseases, not only in children but also in adults, given birth to the recognition of specific phenotypes.

© 2010 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.
All rights reserved.

Introducción

La cadena respiratoria yace en la membrana interna de la mitocondria y tiene por finalidad la producción de energía a través de la síntesis de adenosín trifosfato (ATP)¹⁻³. De los 93 genes conocidos que participan en la síntesis de los elementos constitutivos de la misma, sólo 13 están sintetizados por el ADN mitocondrial (ADNmt), siendo el resto dependiente del ADN nuclear (ADNn). A su vez, todos los componentes de las enzimas que conforman el sistema de reparación y síntesis del ADNmt (helicasa o "Twinkle", POLG γ , adenosín translocasa o ANT1, entre otras) son sintetizados por genes nucleares^{4,5}. El ADNmt está formado por una cadena circular de 16.569 pares de bases, sin histonas ni intrones, y a diferencia del ADN nuclear se encuentra en constante replicación, siendo por estos motivos plausible de presentar frecuentes mutaciones⁶. Una de las enzimas responsables es la polimerasa- γ , y su mal funcionamiento es causa de numerosos cuadros clínicos que se describen en la presente revisión.

Aspectos genéticos y moleculares

POLG γ y el gen POLG

La holoenzima humana POLG γ es un heterotrímero compuesto por una subunidad principal (subunidad catalítica) y dos subunidades accesorias idénticas⁷. Es la única polimerasa de ADN conocida ubicada dentro de la mitocondria, y junto a la proteína mitocondrial de unión de cadena simple (mtSSB, *single-stranded binding protein*) y la helicasa "Twinkle" conforman el replisoma humano mitocondrial^{8,9}. El precursor proteico de POLG γ es sintetizado en el citosol, y tras su clivaje es importado a la matriz mitocondrial. La proteína madura tiene un peso molecular de 140 kDa (p140) y está dividida en tres dominios o regiones: a) la región 3'-5' exonucleasa; b) la región de unión, y c) la región carboxiterminal altamente conservada o polimerasa^{10,11}. En las tres regiones se han descrito mutaciones y variantes polimórficas, las cuales son codificadas por el gen POLG1. Las dos subunidades accesorias de POLG γ poseen un peso molecular de 55 kDa (p55) y participan incrementando la afinidad de unión de la subunidad principal al ADNmt durante la replicación¹² y son codificadas por el gen POLG2¹³.

El gen humano POLG o POLG1 fue identificado en el año 1996 y su primera mutación cinco años después, en un paciente con oftalmoplejía crónica progresiva (CPEO, *chronic progressive external ophthalmoplegia*) y múltiples deleciones en el ADNmt¹⁴. Se encuentra ubicado en el cromosoma 15q25 y está compuesto por 23 exones con el inicio de codón codificante (Met1) en el exón 2. El exón 2, a su vez, posee una secuencia repetitiva de 10 tripletes CAG que codifican para un tracto poliglutamínico (poliQ). Se han descrito variaciones en el número de repeticiones CAG, asociadas a ciertas condiciones como la enfermedad de Parkinson^{15,16}, el cáncer testicular¹⁷ y la infertilidad masculina¹⁸, aunque se necesitan más estudios para establecer una relación causal entre el número de repeticiones de poliQ y las tres condiciones previamente mencionadas. Prueba de ello han sido ciertos estudios in vitro, los cuales no han podido reproducir los resultados obtenidos, poniendo en duda el rol patogénico de POLG1 en estas enfermedades^{19,20}.

Por otra parte, en el año 2006 se describió la primera mutación en POLG2²¹, gen que codifica para las dos subunidades accesorias, ubicado en el cromosoma 17q21.

Mutaciones y polimorfismos en POLG1 y POLG2

Desde la primera mutación descrita en POLG1, más de 150 entidades clínicas han sido vinculadas a mutaciones en ambos genes con una distribución uniforme en las tres regiones del gen POLG1. Sin embargo, no se ha podido encontrar una estrecha correlación geno-fenotípica²² entre el tipo y la ubicación de la mutación y los síndromes clínicos ni la razón de por qué la misma mutación puede generar fenotipos completamente distintos. A pesar de ello, la mayoría de las mutaciones que se presentan con un patrón autosómico dominante (p. ej., p.Y955C en adCPEO; véase más adelante) se ubican en la región polimerasa, mientras que las formas recesivas habitualmente lo hacen en heterocigosis, con una mutación en la región de unión y otra en la región polimerasa (p. ej., síndrome de Alpers). La mutación p.A467T (cambio de una alanina a treonina en la posición 467 de la secuencia proteica) es la mutación más frecuentemente hallada en los tres principales síndromes clínicos POLG-asociados (CPEO, síndromes ataxia-neuropatía y síndrome de Alpers). Habitualmente esta mutación está vinculada a formas recesivas, aunque se han

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3076960>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3076960>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)