

Tratamiento de la MNGIE:

¿la reducción de los nucleósidos en sangre es la primera curación de un trastorno mitocondrial?

Patrick F. Chinnery, PhD, FRCP, y John Vissing, MD, PhD

Las neuronas, los miocitos y otras células con gran capacidad oxidativa dependen mayormente de la producción de trifosfato de adenosina por la cadena respiratoria mitocondrial. Aun cuando las mitocondrias contienen múltiples copias de su propio genoma (ácido desoxirribonucleico mitocondrial [ADNmt]), que codifica 13 proteínas indispensables de la cadena respiratoria y 24 ácidos ribonucleicos necesarios para la síntesis de las proteínas intramitocondriales, no son autosuficientes. La mayoría de los polipéptidos (> 70) que participan en la fosforilación oxidativa (FOSOX) se sintetizan a partir de genes nucleares y también es necesaria una lista cada vez más larga de proteínas de codificación nuclear para el mantenimiento del ADNmt, la expresión coordinada de los genes del ADNmt y la formación de una cadena respiratoria intacta. En años recientes se ha sabido que los trastornos de la comunicación intergenómica, entre el núcleo y la mitocondria, son causa importante de enfermedades humanas (tabla 1).

El primer trastorno de la comunicación intergenómica que se definió a nivel molecular fue la encefalomiopatonuropatía mitocondrial gastrointestinal (MNGIE). Se trata de una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones de pérdida de función en el gen nuclear que codifica la enzima citosólica timidina fosforilasa (TP, también llamada factor de crecimiento de las células endoteliales 1 o ECGF1)¹. La MNGIE se presenta típicamente en las últimas etapas de la infancia con ptosis, oftalmoplejía externa progresiva, falta de motilidad gastrointestinal, leucoencefalopatía y neuropatía periférica². La mayor parte de los pacientes con MNGIE tienen altas concentraciones de timidina (desoxitimidina o dTD) y desoxiuridina (dUrd) en orina y suero, y el diagnóstico se confirma por medio de la baja actividad de los leucocitos y de mutaciones en el gen *ECGF1*³. Los pacientes con MNGIE adquieren anomalías secundarias características del ADNmt que, según se cree, son efecto tóxico directo de altas concentraciones de nucleósidos que afectan a la replicación y la reparación del ADNmt, con repercusiones tanto sobre la calidad (mutaciones puntuales y deleciones) como sobre la cantidad (depleción) del genoma mitocondrial^{4,5}. Los defectos del ADNmt deterioran la

FOSOX, lo que desemboca en una disfunción celular y, en última instancia, en la muerte de las células.

Las anomalías secundarias del ADNmt que hay en la MNGIE se observaron por primera vez en los músculos estriados y causan en las fibras musculares un déficit de citocromo *c* oxidasa (COX) y una miopatía mitocondrial. Cuando se identificó el defecto de fondo del gen, salió a la luz una paradoja: el músculo no expresa TP; entonces, ¿cómo puede explicarse la presencia de fibras COX negativas por déficit de TP? Esta paradoja impulsó a algunos investigadores a cuestionar el mecanismo de la enfermedad que se postulaba, pero también daba a entender que los defectos secundarios del ADNmt se debían a los efectos orgánicos de la baja actividad de TP, que causan concentraciones elevadas de dTD y de dUrd en la circulación. La reciente descripción de tres pacientes con un fenotipo MNGIE débil y sólo una modesta elevación de la dTD y la dUrd en plasma apoya esta explicación⁶, añadiendo así peso a la hipótesis de que rebajar la concentración de nucleósidos en circulación podría ser beneficioso en este trastorno.

¿Cómo se puede reducir la concentración de nucleósidos? Uno de los métodos evidentes es la hemodiálisis, que ha demostrado reducir transitoriamente las concentraciones circulantes de dTD en pacientes con MNGIE⁷ y que la repetición de la diálisis puede disminuir la concentración basal máxima de timidina en la circulación⁸. En personas sanas, las plaquetas en circulación tienen una alta actividad de TP. En su artículo, Lara y colaboradores demuestran que fue posible disminuir las concentraciones plasmáticas de dTD y de dUrd en dos pacientes con MNGIE por medio de infusiones plaquetarias repetidas⁹. Los autores no insinúan que éste pueda ser un tratamiento prolongado de la MNGIE, porque la reducción de dTD y de dUrd fue modesta y las plaquetas transfundidas tienen vida media corta. Si esto ha tenido algún efecto sobre el fenotipo clínico aún está por verse. Aun así, el tratamiento proporciona pruebas preliminares de que es posible eliminar *in vivo* los nucleósidos que pueden ser tóxicos por medio de la infusión de sustancias biológicamente activas provenientes de donantes humanos sanos. Este estudio propone un tratamiento más prolongado que aporte

Tabla 1 Trastornos de la comunicación nuclear-mitocondrial (intergenómica)

Proteína	Función	Gen nuclear	Presentación clínica	Patrón de herencia	Defecto secundario del ADNmt
Polimerasa gamma subunidad catalítica (pol γ , p140)	Subunidad catalítica de ADNmt polimerasa	<i>POLG</i>	OEP/OEP+	AD/AR	Deleciones múltiples*
			Ataxia con neuropatía	AR	Mutaciones puntuales Deleciones múltiples*
			Síndrome de Alpers-Huttenlocher	AR	Depleción
Polimerasa gamma subunidad accesoria (p55)	Mejora la capacidad de proceso de la poli γ	<i>POLG2</i>	OEP	AD	Deleciones múltiples
Translocador del nucleótido de adenina	Mantiene concentraciones intramitocondriales de nucleósidos	<i>ANT1 (SLC25A4)</i>	OEP	AD	Deleciones múltiples
Twinkle	Helicasa del ADNmt	<i>PEO1 (C10ORF2)</i>	OEP/OEP+	AD	Deleciones múltiples Mutaciones puntuales
Timidina fosforilasa	Metabolismo de nucleósidos	<i>TP/ECGF1</i>	MNGIE	AR	Deleciones múltiples
Timidina cinasa 2	Metabolismo de nucleósidos	<i>TK2</i>	Miopatía	AR	Mutaciones puntuales Depleción
Desoxiguanosina cinasa	Metabolismo de nucleósidos	<i>DGUOK</i>	Miopatía e insuficiencia hepática	AR	Depleción
Succinil-CoA sintasa formadora de ADP	Metabolismo de nucleósidos	<i>SUCLA2</i>	Encefalomiopatía	AR	Depleción
MPV17	Se desconoce	<i>MPV17</i>	Miopatía e insuficiencia hepática	AR	Depleción

Esta tabla no incluye los trastornos debidos a mutaciones en las unidades estructurales de codificación nuclear de la cadena respiratoria, factores de ensamblaje, proteínas que intervienen en el metabolismo del ARN o componentes del medio lipídico.

* Deleciones múltiples no siempre presentes en los músculos estriados.

AD = autosómica dominante; ADNmt = ácido desoxirribonucleico mitocondrial; ADP = adenosindifosfato; AR = autosómica recesiva; MNGIE = encefalomieloneuropatía mitocondrial gastrointestinal mitocondrial; OEP = oftalmoplejía externa progresiva.

una fuente permanente de fagocitos nucleósidos competentes dentro de la circulación. Hirano y colaboradores intentaron conseguir esto al utilizar trasplantes de células madre alógenas (médula ósea) (TCMalo)¹⁰. Aunque provisionales, los resultados son alentadores. Los trasplantes restablecieron parcialmente la actividad de la TP en los receptores y disminuyeron las concentraciones plasmáticas de dTD y dUrd. Pero se desconoce el efecto clínico del tratamiento, y éste conlleva serios riesgos. Un paciente murió prematuramente por septicemia después de rechazar el injerto. Por consiguiente, el tratamiento de la MNGIE con TCMalo puede resultar inaceptablemente agresivo. Por otra parte, el trastorno se presenta a edades muy tempranas y tiene un curso clínico de avance implacable, incapacitante e inevitablemente fatal, como los trastornos neurometabólicos pediátricos en los que el TCMalo ya es un tratamiento bien establecido.

Antes de recomendar el TCMalo como tratamiento de la MNGIE, es indispensable realizar más estudios clínicos. Los dos trabajos citados demuestran que es posible obtener mejorías bioquímicas a corto plazo, pero actualmente no existen pruebas objetivas concluyentes de mejoría clínica o de impacto sobre la calidad de vida. No se ha demostrado una conexión directa en

tre los nucleósidos elevados y las características clínicas de la MNGIE, y los dos estudios mencionados no resuelven el tema de forma definitiva. El reciente hallazgo de pacientes con MNGIE en quienes se ha verificado molecularmente la inexistencia de deleción o de depleción del ADNmt cuestiona la importancia de la dTD y la dUrd, así como de los defectos secundarios del ADNmt en la patogenia del trastorno¹¹. A fin de validar la eficacia del TCMalo en la MNGIE, se justifica la obtención de evidencias convincentes de una mejoría constante aplicando criterios de valoración bien definidos relacionados con los resultados funcionales, como, por ejemplo, la fuerza muscular, las valoraciones neurofisiológicas, las técnicas de imágenes estructurales y funcionales del cerebro y los músculos y la vigilancia de las anomalías del ADNmt. Si el TCMalo tiene efectos clínicos, es fundamental realizar un seguimiento que se prolongue durante años para determinar si evita el deterioro neurológico que se asocia a la expansión clónica de mutaciones secundarias del ADNmt. Estas complicaciones tardías sólo pueden evitarse por medio de un tratamiento precoz, si es posible en la infancia y antes de la aparición de los síntomas.

Si tiene éxito, la MNGIE será el primer trastorno mitocondrial con un tratamiento que modifique el cur-

so de la enfermedad, allanando el camino a otros trastornos de la comunicación intergenómica en que intervienen concentraciones alteradas de nucleósidos (tabla 1). En vista de que la detallada caracterización clínica, bioquímica y molecular de la MNGIE sólo se ha desvelado en los últimos 15 años, será interesante comprobar cuántos pacientes más se identifican durante la próxima década. Si resulta ser tan común como lo son algunos trastornos de almacenamiento del glucógeno o lisosómico, esto nos daría nuevas fuerzas para crear terapias de restitución enzimática para la enfermedad. Aunque caras, estas terapias evitarían las posibles complicaciones de una diálisis prolongada o de un TCMalo. Un tratamiento genérico que reduzca las concentraciones de todos los nucleósidos en la circulación podría tener aplicaciones más amplias en la creciente lista de enfermedades del metabolismo de nucleósidos de la mitocondria.

Referencias

1. Nishino I, Spinazzola A, Hirano M. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science* 1999;283:689-692.
2. Hirano M, Silvestri G, Blake DM, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): clinical, biochemical, and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorder. *Neurology* 1994;44:721-727.
3. Marti R, Spinazzola A, Tadesse S, Nishino I, Nishigaki Y, Hirano M. Definitive diagnosis of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy by biochemical assays. *Clin Chem* 2004;50:120-124.
4. Nishigaki Y, Marti R, Copeland WC, Hirano M. Site-specific somatic mitochondrial DNA point mutations in patients with thymidine phosphorylase deficiency. *J Clin Invest* 2003;111:1913-1921.
5. Nishigaki Y, Marti R, Hirano M. ND5 is a hot-spot for multiple atypical mitochondrial DNA deletions in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Hum Mol Genet* 2004;13:91-101.
6. Marti R, Verschuuren JJ, Buchman A, et al. Late-onset MNGIE due to partial loss of thymidine phosphorylase activity. *Ann Neurol* 2005;58:649-652.
7. Spinazzola A, Marti R, Nishino I, et al. Altered thymidine metabolism due to defects of thymidine phosphorylase. *J Biol Chem* 2002;277:4128-4133.
8. la Marca G, Malvagia S, Casetta B, et al. Pre- and post-dialysis quantitative dosage of thymidine in urine and plasma of a MNGIE patient by using HPLC-ESI-MS/MS. *J Mass Spectrom* 2006;41:586-592.
9. Lara MC, Weiss B, Illa I, et al. Infusion of platelets transiently reduces nucleoside overload in MNGIE. *Neurology* 2006;67:1461-1463.
10. Hirano M, Marti R, Casali C, et al. Allogenic stem cell transplantation corrects biochemical derangements in MNGIE. *Neurology* 2006;67:1458-1460.
11. Kocaeft YC, Erdem-Özdamar S, Sivri HS, Coskun T, Tan E, Özgöc M. Comprehensive analysis reveals distinct mtDNA features in Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy Syndrome (MNGIE). *Neuromuscul Disord* 2006;16(suppl 1):S57-S58. Abstract.