

ENFERMEDADES **MITOCONDRIALES** (3)

TRATAMIENTO de la **MIOPATIA MITOCONDRIAL** por **DEFICIT** de **TIMIDIN KINASA-2**: UNA HISTORIA QUE CONTAR.

Gracias al esfuerzo de los padres de José Julián, primer paciente español diagnosticado de Miopatía Mitocondrial por Déficit de Timidin Kinasa-2, hoy día existe un tratamiento efectivo para disminuir los devastadores efectos de ésta enfermedad.

Todo empezó en 1990. José Julián comenzó con dificultad para correr y levantarse del suelo a los 3 años de edad. Fue estudiado en Madrid, París y San Diego (USA). El diagnóstico genérico fue Miopatía mitocondrial, para la que no había tratamiento dado que no se conocía la causa. Sus padres continuaron la búsqueda del origen de la Miopatía. En el año 2001 el Prof. Di Mauro de la Universidad de Columbia (New York) confirmó el diagnóstico de José Julián, padecía una Miopatía Mitocondrial por **Déficit de Timidin Kinasa-2**, una de las enzimas mitocondriales responsable de la síntesis del ADN Mitocondrial. Sus limitaciones iban en aumento, a los 10 años dejó de caminar y a los 21 años precisó respirador. A pesar de ello cursó 5 años de violín y a los 23 años terminó la carrera de Medicina.

No había tiempo que perder. A finales del año 2001, sus padres constituyeron una Fundación sin ánimo de lucro (FUNDISMUN) y propusieron al Dr. Hirano (Univ. De Columbia, New York) y al Dr. Andreu (Hosp. Valle de Hebrón, Barcelona) financiar un proyecto de investigación en el que se obtuviera un modelo animal, genéticamente modificado que reprodujera la enfermedad de José Julián. El objetivo: Ensayar en el modelo animal distintos tratamientos para encontrar el más efectivo y con menos efectos secundarios.

El proyecto se inició a principio del año 2003. En Mayo de 2007 se obtuvo el primer ratón modificado genéticamente, “Knock-in”, con el mismo defecto genético. No fue hasta principios del año 2011 cuando se encontró un tratamiento con los nucleótidos Timidilato (TMP) y desoxiCitidilato (dCMP), los cuales disminuían drásticamente los síntomas de la enfermedad. ¡Se abría la puerta a la esperanza!.

Inicialmente los tratamientos se hicieron con los Nucleótidos TMP y dCMP, basándose en la hipótesis de que dichos nucleótidos eran transportados hasta el interior de las mitocondrias deficitarias. Los estudios de farmacocinética realizados en José Julián demostraron que los nucleótidos administrados no alcanzaban la circulación sanguínea. En cambio sí se detectaban elevadas concentraciones en sangre de sus precursores los Nucleósidos Timidina (dT) y desoxiCitidina (dC).

Actualmente 8 pacientes en España, uno en Italia y 4 en América están siendo tratados con los **Nucleósidos** Timidina y desoxiCitidina, con resultados muy satisfactorios.

Pero para que los Nucleósidos Timidina y desoxiCitidina se puedan utilizar por las mitocondrias es necesario que sean transformados en Nucleótidos TMP y dCMP por el enzima Timidin Kinasa-2 (TK2).

¿Entonces cómo es que los Nucleósidos son efectivos en el tratamiento de la Miopatía mitocondrial por Déficit de TK2 si en la mitocondria falta la enzima que los transforma en Nucleótidos?.

La respuesta está en las enzimas citoplasmáticas: **Timidin Kinasa-1 (TK1)** y **desoxiCitidin Kinasa (dCK)** las cuales tienen la misma función que la TK2, pero fuera de las mitocondrias: transforman los Nucleósidos Timidina y desoxiCitidina, respectivamente, en los Nucleótidos TMP y dCMP (*Vía de recuperación de nucleótidos*). Son pues la TK1 y la dCK las que transforman los nucleósidos administrados a los pacientes en los nucleótidos que luego son transportados hasta el interior las mitocondrias deficitarias de TK2 para ser utilizados en la síntesis del ADN mitocondrial. Es decir, se le da un “esquinazo” a la TK2, pero sólo durante la división celular, momento en el que están muy activas la TK1 y la dCK.

A pesar de todos estos logros, queda mucho camino por recorrer e incógnitas que despejar.

Artículos de interés

1. Akman H.O., Dorado B., López L.C., García-Cazorla A., Vila M.R., Tanabe L.M., Dauer W.T., Bonilla E., Tanji K. and Hirano M. (2008). Thymidine kinase 2 (H126N) knockin mice show the essential role of balanced deoxynucleotide pools for mitochondrial DNA maintenance. *Human Molecular Genetics*, Vol. 17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3115590/>
2. Barthélémy C., Ogier de Baulny H., Diaz J., Armelle Cheval M.A., Frachon P., Romero N., Goutieres F., Fardeau M. and Lombès A. (2001). Late-Onset Mitochondrial DNA Depletion: DNA Copy Number, Multiple Deletions, and Compensation. *Ann. Neurology*; 49:607–617. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11357951>
3. Dorado B., Area E., Akman H.O., Hirano M. (2011) Onset and organ-specificity of Tk2 deficiency depends on Tk1 down-regulation and transcriptional compensation. *Human Molecular Genetics*; 20(1):155-64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3000681/>
4. Cámara Y., González-Vioque E., Scarpelli M., Torres-Torronteras J., Caballero A., Hirano M. and Martí R. (2014) Administration of deoxyribonucleosides or inhibition of their catabolism as a pharmacological approach for mitochondrial DNA depletion syndrome. *Human Molecular Genetics*; Vol. 23(9): 2459-2467. <http://hmg.oxfordjournals.org/content/23/9/2459.full.pdf+html>
5. Welin M., Kosinska U., Mikkelsen N.E., Carnrot C., Zhu Ch., Wang L., Eriksson S., Munch-Petersen B., and Eklund H. (2004). Structures of thymidine kinase-1 of human and mycoplasmic origin. *Proceed. Nat. Acad. Sc.* 101(52), 17970-17075. <http://www.pnas.org/content/101/52/17970.full.pdf>
6. Garone C., Garcia-Diaz B., Emmanuele V., Lopez L.C., Tadesse S., Akman H.O., Tanji K., Quinzii C.M., and Hirano H. (2014). Deoxypyrimidine monophosphate bypass therapy for thymidine kinase 2 deficiency. *EMBO Mol Med.* 6(8): 1016–1027. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4154130/>