

**ENFERMEDADES RARAS:  
ENFERMEDADES MITOCONDRIALES,  
RETOS EN SU DIAGNÓSTICO Y  
TRATAMIENTO.**

**Alumna: Yara Gómez González de Lena**

**Tutora: Mayte Montero Zoccola/ Departamento de  
Bioquímica y Biología Molecular y Fisiología/ Universidad  
de Valladolid.**



---

**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

# **ÍNDICE**

I	RESUMEN.....	2
II	INTRODUCCIÓN.....	2
III	MATERIALES Y MÉTODOS.....	5
IV	HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS .....	6
V	RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	6
	5.1 FUNDAMENTO BIOLÓGICO DE LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES....	6
	5.1.1 Modificaciones en la estructura mitocondrial.....	7
	5.1.2 Modificaciones en el genoma mitocondrial.....	8
	5.1.3 Formas de transmisión.....	9
	5.2 ENFERMEDADES MITOCONDRIALES PURAS.....	11
	5.2.1 Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON).....	11
	5.2.2 Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios pseudo- infarto(MELAS).....	12
	5.2.3 Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF) .....	13
	5.2.4 Diabetes de herencia materna y sordera (MIDD) .....	14
	5.2.5 Oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO).....	14
	5.2.6 Síndrome de Leigh (LS).....	14
	5.3 AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS EM: La era de NGS .....	15
	5.3.1 NGS en mtDNA.....	16
	5.3.2 WGS no concluyente .....	17
VI	CONCLUSIONES.....	18
VII	BIBLIOGRAFÍA .....	19

## **ABREVIATURAS/ SIGLAS:**

- AEGH: Asociación Española de Genética Humana
- CMA: microarrays de análisis cromosómico.
- CMT: la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth
- CNV: Alteraciones en el número de copias.
- CPEO: Oftalmoplejía externa progresiva crónica
- DOA: atrofia óptica dominante
- ELA: esclerosis lateral amiotrófica
- EM: Enfermedades mitocondriales.
- EMA: Agencia Europea del Medicamento
- ER: enfermedades raras
- FEDER: página oficial de la Federación Española de Enfermedades Raras.
- IRDiRC: The International Rare Diseases Research Consortium
- LCR: líquido cefalorraquídeo
- LES: lupus eritematoso sistémico
- LHON: Neuropatía óptica hereditaria de Leber
- LS: síndrome de Leigh
- MAM: Asociación de la mitocondria a la membrana del retículo endoplásmico.
- MELAS: Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios pseudo-infarto (stroke-like).
- MERRF: Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas
- MIDD: Diabetes de herencia materna y sordera
- MME: membrana mitocondrial externa.
- MMI: membrana mitocondrial interna.
- MNGIE: encefalopatía mioneurogastrointestinal
- mtDNA: DNA mitocondrial
- ncRNA/ncDNA: RNA/DNA no codificante.
- nDNA: DNA nuclear
- NGS: Secuenciación de Nueva Generación
- ONIM: Online Mendelian Inheritance in Man.
- RMN: resonancia magnética nuclear
- ROS: radicales libres de oxígeno.
- VUS: variantes de significado incierto
- WES: Secuenciación completa del exoma
- WGS: Secuenciación completa del genoma

**PALABRAS CLAVE:** rare diseases, mitochondrial diseases, mitochondrial inheritance, genetic diagnosis, molecular diagnostics, mtDNA mutation, whole-genome sequencing.

## **I RESUMEN**

Las enfermedades raras (ER), definidas en Europa como aquellas que afectan a menos de 1 por cada 2000 personas, son generalmente enfermedades crónicas, graves e invalidantes. Además, analizadas conjuntamente, llegan a afectar al 6.2% de la población. A pesar de su repercusión global, las empresas biotecnológicas y farmacéuticas no encuentran atractiva la investigación en ellas, de ahí que se llamen “enfermedades huérfanas”. Uno de los principales problemas que enfrentan en la actualidad es el retraso en el diagnóstico, lo que lleva en muchas ocasiones a un manejo inicial incorrecto que agrava aún más su curso clínico. Para poder avanzar en el conocimiento científico de estas enfermedades es imprescindible el intercambio de información entre centros especializados de diferentes países, con el fin de crear bases de datos comunes y accesibles para la comunidad científica. Así surge SolveRD, la primera colaboración internacional en Europa para mejorar el diagnóstico de las ER. Las enfermedades mitocondriales (EM) son ER multisistémicas y clínicamente heterogéneas caracterizadas por disfunción mitocondrial, cuya genética se caracteriza por poseer características especiales. En los últimos años, se ha producido un cambio paradigmático en su enfoque diagnóstico, en el que el estudio genético ha pasado a ser una prueba esencial y asequible gracias al desarrollo de las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS). Dada su trascendencia y la falta de información recopilada en un mismo trabajo sobre ellas, este TFG pretende hacer una revisión bibliográfica para definir el estado de conocimiento actual sobre las EM.

## **II INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades raras (ER), en su conjunto, generan un gran impacto en la población mundial. La información disponible sobre muchas ER es limitada, lo que conlleva serias limitaciones en el diagnóstico, consejo genético y tratamiento. Además, las empresas biotecnológicas y farmacéuticas no encuentran atractiva la inversión en ellas, y el coste de los pocos tratamientos disponibles es muy elevado.

La mayoría de las ER son crónicas y degenerativas, caracterizan por tener un comienzo precoz (2 de cada 3 aparecen antes de los 2 años de vida), presentar dolores crónicos, producir discapacidad en la autonomía (motora, sensorial o intelectual) y suponer una amenaza al pronóstico vital (1).

Los términos “enfermedad rara” o “enfermedad huérfana” se usan para describir patologías que afectan a una pequeña proporción de la población. La literatura contiene a menudo cifras discrepantes en relación a ellas. En EEUU están descritas como aquellas que afectan a menos de 1 de cada 1630 personas, en Europa se consideran las que afectan a menos de 1 de cada 2000 personas, y en Japón se definen como las que afectan a menos de e 1 por cada 2.500 personas (2).

Tampoco existe un consenso estandarizado referente al **número exacto de ER** actuales, con cifras citadas que oscilan frecuentemente entre 5.000 y 8.000. Se puede acceder a diferentes listados que muestran cifras dispares, como: *website Global Genes*, *ONIM (Online Mendelian Inheritance in Man)* o *website Orphadata*. *Orphanet* (3), que es un portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos, sirve de fuente a *Orphadata*, que incluye una lista de **9.603** enfermedades raras (Octubre, 2018) y representa posiblemente el listado más integral y preciso actualmente (4).

Analizando los datos de incidencia y prevalencia de ER existentes en *Orphanet* (3) (con revisión semestral), se llega a una prevalencia acumulada del **6.2% de la población general**. Está por tanto estimado que **473 millones de personas** podrían estar afectadas por una enfermedad rara alrededor del mundo (4).

Uno de los principales problemas a los que se enfrentan las personas con ER es el diagnóstico. El diagnóstico clínico inicial es incorrecto hasta en el 40% de los casos (5). En gran parte de los casos, esta demora diagnóstica influye en el acceso a intervenciones terapéuticas, lo que conlleva, en un 31% de los casos, un agravamiento de la enfermedad que podría haberse evitado o paliado previamente. De hecho, tan solo en torno al 5% de las personas con ER puede acceder a un tratamiento autorizado. Una de las estrategias consideradas es el reposicionamiento de fármacos (o búsqueda de nuevos usos a fármacos ya autorizados) por ser una vía más rápida y costo-efectiva para las empresas (6).

El Consorcio Internacional de Investigación en Enfermedades Raras (IRDiRC) se creó en 2011 ante la consideración de que la investigación de las ER estaba avanzando mucho, pero los grupos de trabajo estaban muy disgregados. Esta atomización de los grupos de trabajo llevaba a que cada organización y cada país persiguiera soluciones independientes, y a veces, duplicadas. Todo ello llevó a la conclusión de que había llegado el momento de fomentar la cooperación global. Los objetivos iniciales fueron: contribuir al desarrollo de 200 terapias nuevas y conseguir los medios para

diagnosticar la mayoría de ER para el año 2020. Estas metas prácticamente se cumplieron para el año 2017, por lo que se llevó a cabo una Conferencia en París para celebrar estos logros. Sin embargo, también se reconocieron las limitaciones aún existentes, especialmente el retraso diagnóstico. De esta manera, IRDiRC marca unos nuevos objetivos para la década 2017-2027. Estas metas son fundamentalmente tres: la primera es que todos los pacientes con ER sean diagnosticados de su enfermedad (si esta existe en la literatura médica) en el plazo de un año y si no lo logran, que entren a formar parte de un sistema global y coordinado de investigación y diagnóstico. La segunda es la aprobación de 1000 nuevas terapias, especialmente para las enfermedades que carecen de ella, y la tercera es el desarrollo de protocolos que evalúen el impacto de los diagnósticos y tratamientos en los pacientes (7).

En Europa, haciéndose eco de los ambiciosos objetivos del IRDiRC, surge Solve-RD en 2018, un proyecto de investigación creado por la Comisión Europea en el que expertos en ER se han unido por primera vez para compartir y analizar de forma conjunta los datos existentes. **Solve-RD** (2018-2022) es un gran consorcio en el que participa el Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG-CRG) mediante la recopilación y el análisis de datos genómicos y fenotípicos. Se ha diseñado una infraestructura que permite de forma pionera la coordinación y el análisis de todos los datos generados en Europa (8). Está formado por 21 instituciones europeas y cuenta con más de 300 investigadores de 15 países. Ha conseguido realizar 255 nuevos diagnósticos en una base de datos de casi 8.400 personas de toda Europa en tiempo récord (9). Además, se ha llevado a cabo un nuevo enfoque “multi-ómico”, en el que se estudia la función del gen, como el ARN, la proteómica, la metabolómica y la epigenómica. Este grado de colaboración sin precedentes podría llegar a identificar nuevas enfermedades genéticas y permitir el diagnóstico de muchos pacientes (10).

En España, en enero de 2022, se ha desarrollado **el proyecto FINEERR**, una “Reflexión Estratégica sobre financiación y acceso a las terapias dirigidas a ER en España”. En el documento se recoge, entre muchas otras cuestiones, el plan “Rare2030”, que ha propuesto ocho recomendaciones que sirvan de referencia para la generación de estrategias nacionales europeas durante los próximos 10 años. (Ver *anexo I*). Se han analizado los condicionantes de las ER, el grado de acceso a los tratamientos innovadores, y sus obstáculos y procesos de financiación. Alba Ancochea, directora de FEDER, ha señalado que la investigación se centra solo en el 20% de todas las ER, en aquellas que se dan con más frecuencia. Además, en España solo se comercializa el 40% de los medicamentos de innovación autorizados

por la EMA (Agencia Europea del Medicamento). Esto se debe a que España no ha actualizado las valoraciones económicas a la singularidad de la innovación en las ER, como ya han hecho la mayor parte de los países en Europa y también EEUU. De esta forma, se propone aplicar un método de compra centralizada de estos fármacos innovadores (como la que se ha llevado a cabo en la pandemia) y la creación de un fondo estatal dirigido exclusivamente a las ER, excluyéndolas del presupuesto sanitario general. En resumen, se buscan procesos de decisiones más ágiles y transparentes, y que tengan en cuenta criterios éticos y humanísticos (11).

Dentro de las ER, las EM son un grupo de desórdenes genéticos con una prevalencia estimada de 1:5.000, caracterizadas por disfunción de la mitocondria. Las mitocondrias son orgánulos celulares que cumplen multitud de funciones, siendo la más importante la generación de energía a través de la fosforilación oxidativa, pero también se encargan de la producción de calor, generación de ROS (especies reactivas de oxígeno), la muerte celular, inflamación, biosíntesis del grupo hemo, síntesis de hormonas esteroideas..., entre otras. (*Dard et al, 2020*). En su conjunto, las EM representan la causa más frecuente de enfermedad metabólica hereditaria. Las EM son multisistémicas y clínicamente heterogéneas, lo que hace que el diagnóstico y manejo de las mismas sea extremadamente complejo (12). Habiendo definido las ER con sus limitaciones diagnósticas y terapéuticas, y comentado las iniciativas actuales para mejorar su manejo, este trabajo se centrará en un grupo de ER: las EM, con el fin de realizar una revisión sobre su fisiopatología, formas más frecuentes, y su estado actual.

### **III MATERIALES Y MÉTODOS**

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de la literatura científica encontrada. Para su elaboración, se ha realizado una búsqueda en la base de datos electrónica *Pubmed* acotando los resultados a las publicaciones realizadas en los últimos 5 años y con filtro de idioma: inglés. Se han realizado dos búsquedas principales: una sobre ER y otra sobre EM:

Los descriptores introducidos en la primera de forma aislada y combinada fueron los siguientes: “rare diseases” and “rare diseases prevalence” and “rare diseases diagnosis” and “rare diseases treatment” formando la siguiente cadena de búsqueda:(rare diseases {MeSH Terms}) AND (prevalence OR diagnosis OR treatment {MeSH Terms}). Tras la revisión de los resultados encontrados, se seleccionaron seis artículos para la elaboración de la introducción, el resto se descartaron por contenido

no concordante con el tema tratado o por carecer de relevancia por la limitación en la extensión del trabajo.

Para la elaboración de la introducción, también se consultaron los sitios web: FEDER y Orphanet, la revista *isanidad*, la revista *Genética Médica News*, la página web de Solve- RD y el documento FINEERR.

La segunda búsqueda que se llevó a cabo se realizó introduciendo los descriptores: “mitochondrial diseases” and “mitochondrial diseases diagnosis” and “mitochondrial diseases genetics” and “mitochondrial diseases treatment” formando la siguiente cadena de búsqueda:(mitochondrial diseases {MeSH Terms}) AND (diagnosis OR genetics OR treatment OR genetic diagnosis {MeSH Terms}). Además, se usaron los descriptores aislados: “Leber Hereditary Optic Neuropathy” and “MELAS” and “Leigh syndrome” generando la siguiente cadena de búsqueda: (LHON OR MELAS OR LS {MeSH Terms} AND (diagnosis OR treatment {MeSH Terms})). Se seleccionaron trece trabajos que son la base de la revisión bibliográfica. El resto se descartaron por un contenido no concordante con el tema tratado o por la limitación en la extensión de este trabajo. Además, se realizó la búsqueda específica de “MERRF”, “MIDD” y “CPEO” en Orphanet.

#### **IV HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

Como hipótesis de trabajo, se pretende hacer una revisión bibliográfica del estado actual de las EM, su diagnóstico y tratamiento, ya que dentro de las ER cobran gran relevancia.

- Objetivo general: Dentro de las ER, las EM tienen una prevalencia de 1 de cada 5000 y son la causa más frecuente de enfermedad metabólica hereditaria. Este trabajo busca hacer una revisión general sobre los conocimientos y avances bioquímicos y genéticos implicados en las EM.
- Objetivos específicos: Descripción de la clínica de las formas más comunes de EM y cambios recientes en el enfoque diagnóstico de EM y posible tratamiento.

#### **V RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

##### **5.1 FUNDAMENTO BIOLÓGICO DE LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES**

Los estudios de biología molecular han establecido que hay 1158 genes humanos que codifican proteínas de la mitocondria, como recoge MITOCARTA (13). MITOCARTA es un catálogo de aproximadamente 1000 genes que codifican el proteoma mitocondrial.

La nueva versión recibe el nombre de MITOCARTA 3.0 y ha sufrido algunas modificaciones como la asignación de los genes a siete categorías funcionales relevantes para la mitocondria (metabolismo, función sobre el DNA, fosforilación oxidativa, dinámica mitocondrial y supervivencia, homeostasis proteica, transporte molecular y señalización) (14).

Los estudios clínicos muestran que puede alterarse la expresión y la función de una gran parte de estas proteínas mitocondriales que participan en la generación y progresión de un número creciente de ER. Su fisiopatología incluye mutaciones genéticas en el DNA mitocondrial (mtDNA) y en el DNA nuclear (nDNA), haciendo que estas enfermedades sean muy complejas de entender, diagnosticar y tratar (13).

### 5.1.1 Modificaciones en la estructura mitocondrial:

El mitocondrioma designa el compartimento celular que reagrupa un amplio número de mitocondrias que forman una amplia red funcional que rodea el núcleo celular y se extiende hacia la membrana plasmática. Los compartimentos de la mitocondria son: la membrana mitocondrial externa (MME), la membrana mitocondrial interna (MMI), el espacio intermembranoso, las crestas mitocondriales y la matriz. La MMI forma invaginaciones llamadas crestas, expandiendo el área de superficie, mejorando así su capacidad para generar ATP. Las crestas contienen la mayoría de los complejos de la cadena de transporte electrónico (*ver figura 1*).

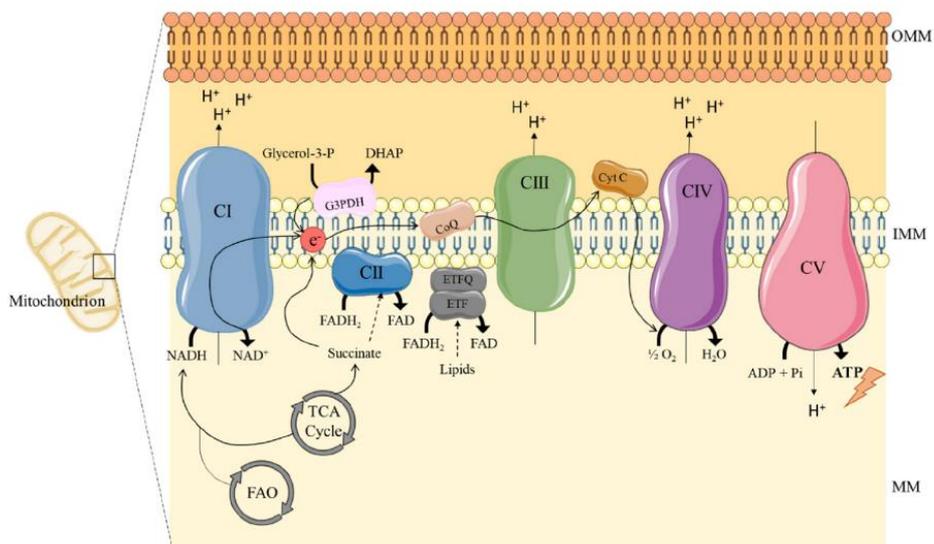


Figura 1. Cadena de transporte electrónico mitocondrial (13).

La alteración de la estructura mitocondrial es considerada un criterio mayor en el diagnóstico de enfermedades mitocondriales. Normalmente, se estudia la integridad y forma de las membranas mitocondriales a través de una biopsia de músculo esquelético. La alteración en la forma de las crestas o la desaparición completa de las mismas (crestolisis) se observa a menudo en estas enfermedades. La evidencia bioquímica de la disfunción de la cadena respiratoria es clave en el diagnóstico de aquellos casos en los que la causa genética se desconoce (13).

### 5.1.2 Modificaciones en el genoma mitocondrial:

La mitocondria contiene un genoma extracromosómico, que es diferente e independiente del genoma nuclear. El mtDNA es una molécula de DNA circular de doble cadena, libre de histonas y que contiene 16.569 pares de bases y 37 genes, que codifican para los 13 polipéptidos que son parte de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria, componente central del sistema de fosforilación oxidativa. Además, el mtDNA, carece de secuencias intrónicas (13). Los genes de las EM se clasifican en seis subgrupos en base a sus funciones (*Ver anexo II*) (15). Una mitocondria contiene de 2 a 10 copias del mtDNA. La DNA polimerasa mitocondrial tiene baja fidelidad y no hay un mecanismo de reparación propio del mtDNA, lo que lleva a una tasa de mutaciones significativamente mayor que la del genoma nuclear (*ver figura 2*) (13).

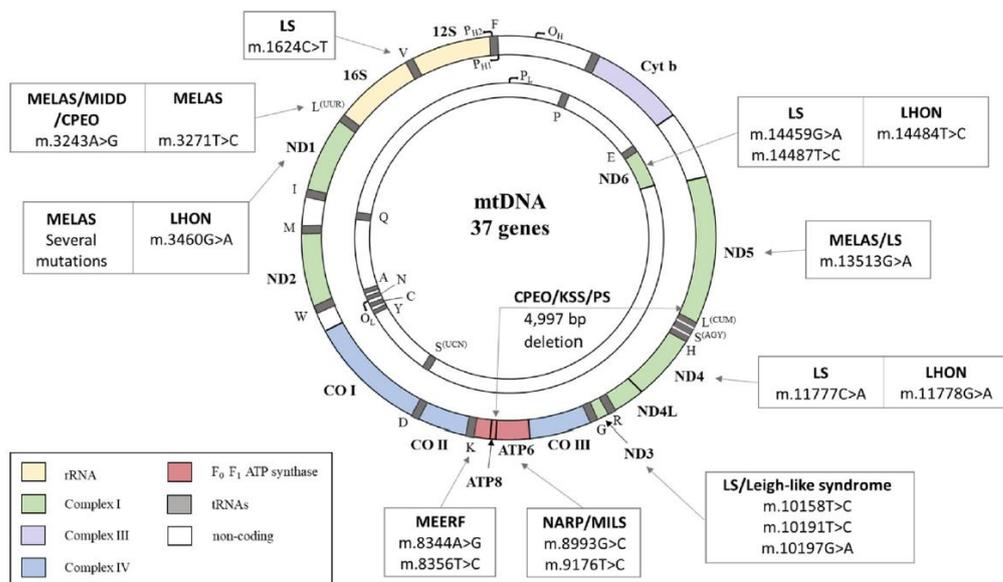


Figura 2. El genoma mitocondrial humano con mutaciones involucradas en enfermedades mitocondriales (13).

La regulación de la expresión de las 13 proteínas codificadas por el mtDNA, podrían depender de modificaciones epigenéticas (fundamentalmente metilación de DNA y RNAs no codificantes: ncRNAs), post-transcripcionales y post-traslacionales. El mecanismo de metilación del DNA no es completamente conocido y es sujeto de controversia. Muchas enfermedades se han asociado a la metilación diferencial del mtDNA como trastornos neurodegenerativos asociados a la edad (Alzheimer, Parkinson...), cáncer, obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares (13).

### 5.1.3 Formas de transmisión:

La genética de las enfermedades mitocondriales es heterogénea, compleja y muy poco conocida. De hecho, las EM pueden presentar cualquier patrón hereditario para las mutaciones del nDNA y herencia materna para las mutaciones del mtDNA. Las características de la transmisión genética de las mutaciones en el mtDNA son:

- Herencia matrilineal: El cigoto fertilizado contiene mitocondrias mayoritariamente de origen materno. Puede haber una pequeña parte de mitocondrias de origen paterno pero a medida que avanza la gestación sufren un efecto dilucional (son degradadas por ubiquitinación). Por tanto, la herencia mitocondrial se debe seguir exclusivamente por línea materna.
- Alta tasa de mutaciones: se considera que la tasa de mutación del mtDNA es 10 veces más elevada que la del nDNA, debido a que los sistemas de reparación de errores son mucho menos sofisticados en la mitocondria. Algunos de los factores que contribuyen a la alta tasa de mutaciones son: la falta de histonas, el efecto de los radicales libres de oxígeno y la baja proporción de DNA no codificante.
- Heteroplasmia: este concepto hace referencia a la heterogeneidad de los genomas mitocondriales contenidos en las células de un mismo organismo. El porcentaje de heteroplasmia guarda relación con la gravedad del cuadro clínico (a mayor proporción de genomas mutados más severa será la enfermedad) (16).
- Segregación mitótica: En las mitosis, las mitocondrias se reparten al azar entre las células hijas y por tanto, el porcentaje de mitocondrias con DNA mutado varía de una célula a otra. Esto se conoce como deriva mutacional de las mitocondrias del ovocito, o “cuello de botella mitocondrial” (ver figura 3).

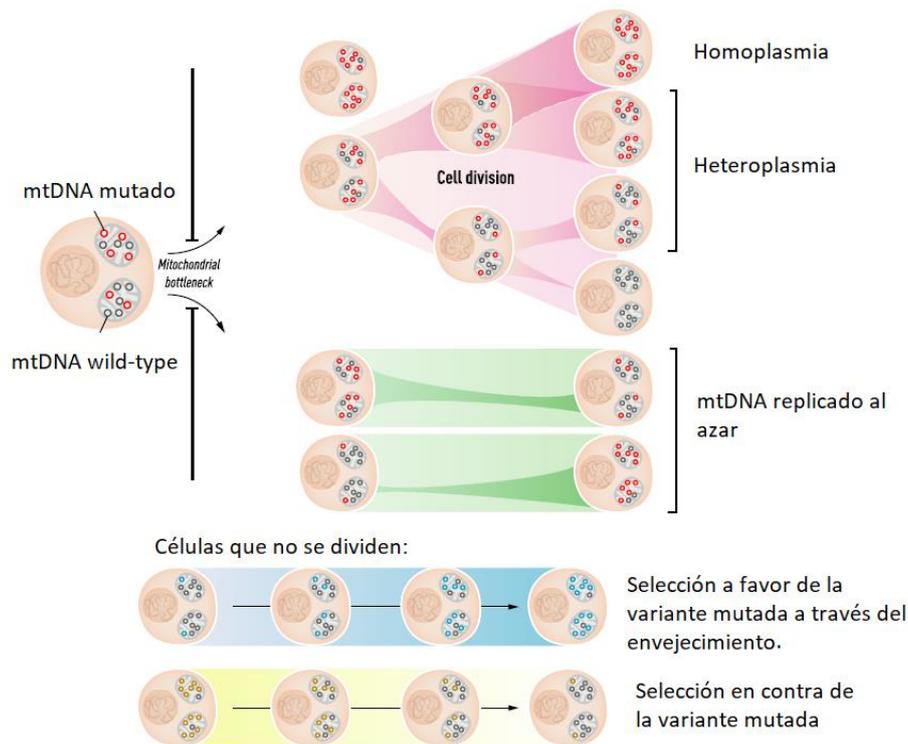


Figura 3. Segregación mitótica (cuello de botella) y cambios en el nivel de heteroplasmia a lo largo del tiempo. Cuando las células se dividen, los niveles de heteroplasmia de cada célula hija pueden aumentar, disminuir o mantenerse de forma aproximada. La dirección del cambio puede estar influenciada por el mtDNA, por ejemplo, si este presenta una ventaja replicativa; con el tiempo el nivel de mtDNA irá aumentando hasta llegar al umbral, produciendo las patologías relacionadas con la edad. (Figura modificada de 17).

- **Replicación post-mitótica:** Las mitocondrias se dividen independientemente de la división celular, en respuesta a estímulos externos: estrés celular o aumento de las necesidades de energía (16).
- **Efecto umbral:** Una mitocondria porta varias copias del cromosoma mitocondrial. Cada célula eucariota contiene varios cientos de mitocondrias. Para que se produzca la enfermedad es necesario un número mínimo de mitocondrias mutadas dentro de cada célula y un número mínimo de células con un contenido alto de mtDNA alterado en cada tejido.

Como conclusión, cada tejido puede tener diferente proporción de mtDNA silvestre y mutado dentro de cada individuo, que además puede variar a lo largo de su vida. Esto hace que el fenotipo de las enfermedades mitocondriales sea tan heterogéneo, incluso entre hermanos que reciben similar herencia mitocondrial por parte de su madre (17).

Como ya se ha dicho, las EM se pueden dividir en dos grupos: las enfermedades mitocondriales puras o producidas por mutación del mtDNA (sobre las que se profundizará en este trabajo) y las causadas por mutaciones en el nDNA que puede llevar o no a defectos del mtDNA. Cabe mencionar que aunque no se profundice sobre ellas en este trabajo, hay muchas enfermedades producidas por este mecanismo

(alteración en el nDNA), como son la enfermedad de Parkinson (por alteraciones en el ciclo fisión-fusión), la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), la atrofia óptica dominante (DOA) y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Además, las mitocondrias están implicadas en ER neurodegenerativas (Enfermedad de Huntington, enfermedad de Creutzfeldt Jakob (CJD)...entre otras), en enfermedades relacionadas con el envejecimiento precoz (síndrome Cockayne, síndrome de Werner...), en enfermedades inmunológicas (lupus eritematoso sistémico) y en enfermedades multisistémicas (rasopatías) (13).

## **5.2 ENFERMEDADES MITOCONDRIALES PURAS:**

Entre las EM puras se encuentran las siguientes enfermedades:

### **5.2.1 Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON)**

LHON es una causa importante de ceguera de origen mitocondrial. La mayoría de los pacientes portan una de estas tres mutaciones puntuales del mtDNA: m.3460G>A, m.11778G>A, y m.14484T>C, todas ellas afectan a subunidades del complejo I de la cadena respiratoria. La pérdida de células ganglionares de la retina en LHON se cree que procede de una combinación entre la alteración de la fosforilación oxidativa que lleva a una disminución de ATP y a un aumento de ROS. (18) En cuanto a sus características clínicas, se presenta típicamente en adultos jóvenes como una pérdida de la agudeza visual bilateral, asintomática y subaguda. (Ver Anexo III). La presentación clínica más característica es la aparición de un escotoma central o centrocecal que va creciendo en tamaño y densidad deteriorando la agudeza visual de forma progresiva (19).

El diagnóstico se establece mediante una historia clínica concordante y/o la identificación de una de las tres variantes patogénicas más comunes en el mtDNA a través del estudio genético.

Hay que tener en cuenta que también se asocia a afectación extraocular: alteraciones neurológicas, miopatías inespecíficas y arritmias cardíacas. La RMN (resonancia magnética nuclear) puede mostrar lesiones en la sustancia blanca o aumento de densidad entre los nervios ópticos (19).

Las opciones de tratamiento para LHON aún son limitadas, pero ha habido grandes avances. El conocimiento de los mecanismos patogénicos que producen la pérdida de

células ganglionares de la retina está abriendo nuevas puertas a las posibilidades terapéuticas (18).

- Agentes moduladores de la cadena de transporte electrónica: Un complejo I disfuncional se asocia con las tres mutaciones puntuales más frecuentes. El aumento de ROS y el descenso de la producción de ATP llevan a la apoptosis celular. La Idebenona es un análogo de ubiquinona (Coenzima Q10), es el principio activo de Raxone, el primer producto autorizado para tratar LHON (2015). Actúa en la cadena de transporte electrónico restableciendo el flujo electrónico omitiendo el complejo I, rescatando a las células ganglionares viables. Esta recuperación es variable ya que depende del número de células ganglionares afectas (20).
- Inhibición de la apoptosis de las células ganglionares de la retina: El déficit de cardiolipina puede llevar a una reducción del número de crestas y por consiguiente a una reducción en la fosforilación oxidativa y a un aumento de ROS. Cuando esto sucede, la cardiolipina migra a la MMI donde sufre peroxidación por parte de una peroxidasa específica, lo que produce la liberación de factores proapoptóticos. Elamipretide es un péptido que reduce la liberación de ROS y citocromo C. Tiene una alta afinidad por la cardiolipina, reduciendo así el estrés oxidativo, y protegiendo la arquitectura de las crestas. También está en fase de estudio (20).
- Terapia génica: GS010 es un producto de terapia génica usado para tratar específicamente la mutación m.11778G>A. Se recodifica el gen mitocondrial importándolo a la mitocondria usando un vector. Se han llevado a cabo muchos otros intentos de terapia génica pero aún están en estudio y los resultados no son concluyentes (20).
- Regeneración de las células de la retina: Las células ganglionares no son regenerativas, por lo que su pérdida lleva a atrofia del nervio óptico y ceguera. Sin embargo, se está estudiando el uso de células madre de la médula ósea. Se necesitan más estudios para probar su eficacia, pero se esperan resultados prometedores (20).

### 5.2.2 Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios pseudo-infarto (MELAS)

MELAS es una enfermedad que afecta de forma primaria al sistema nervioso y a los músculos. Es una de las EM más comunes, con una incidencia estimada en 1 de cada 4000 recién nacidos. Se presenta en niños y adultos jóvenes en forma de episodios recurrentes de encefalopatía, miopatía, dolor de cabeza y déficit neurológico focal. La mutación más común es en el gen mitocondrial MTTL1: m.3243A>G, aparece en el

80% de los pacientes. La segunda mutación más común es m.3271T>C, hallada en un 10%. Sin embargo, se están identificando muchos otros genes que producen síndromes con fenotipos similares, como por ejemplo POLG y BCS1L (21).

Como otras EM, MELAS afecta principalmente a los tejidos con mayor actividad metabólica: músculos cardíaco y esquelético, cerebro, ojo y oído interno. Se cree que los síntomas neurológicos son el resultado de una combinación de una disfunción en la producción de energía mitocondrial, angiopatía microvascular y una alteración en el mecanismo de vasodilatación cerebral. Las convulsiones a menudo se acompañan de déficits focales neurológicos repentinos, los denominados “episodios pseudo-infarto”. Estos se diferencian de un infarto típico en que no se corresponden con un territorio vascular determinado, los hallazgos encontrados en la imagen de RMN pueden fluctuar o resolverse más rápidamente que un infarto típico y el coeficiente de difusión en la RMN no está disminuido. Con el tiempo acaban afectando gradualmente la función neurológica (21).

En la RMN se muestran áreas corticales pseudoinfartadas en diferentes estadios de evolución isquémica. El lactato a menudo se encuentra elevado en suero o en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La biopsia muscular muestra fibras rojas rasgadas (estas proliferan en la mitocondria dañada como un intento de compensar la pobre producción energética). No existe ningún tratamiento para frenar la progresión de la enfermedad. La administración de coenzima Q10 o L-carnitina parece que ayudan a incrementar la producción de energía en las mitocondrias. Hay ensayos en fases iniciales de Idebnona (ya mencionada en LHON). L-arginina y L-citrulina parecen ser beneficiosas en la reducción del riesgo de ictus (21).

### 5.2.3 Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF)

Es una encefalopatía mitocondrial que se caracteriza por crisis mioclónicas durante la adolescencia o edad adulta temprana, acompañadas frecuentemente de sordera neurosensorial, atrofia óptica, neuropatía periférica o retraso en el crecimiento. El síndrome MERRF está causado por mutaciones en el DNA mitocondrial. Cerca del 80% de las personas con síndrome de MERRF son portadoras de la mutación 8344A>G en el gen MTTK, que codifica para el tRNA de lisina (tRNA Lys). Se han encontrado otras mutaciones en otros genes de tRNA o en el gen MTND5. Estas mutaciones pueden estar asociadas al solapamiento de los síndromes MELAS y MERRF, entre los que siempre hay que hacer diagnóstico diferencial.

El diagnóstico se basa en la detección de la acumulación de lactato en sangre o LCR, y la presencia de fibras musculares negativas a la citocromo c-oxidasa y de fibras rojas rasgadas. En más del 90% de los casos, se afectan todos los tejidos, por lo que la mutación puede ser investigada en la sangre. El tratamiento es similar al síndrome MELAS: tratamiento sintomático de las convulsiones, y la propuesta aun sin evidencia científica de Idebenona, análogos de la coenzima Q10, L-carnitina, etc (3).

#### 5.2.4 Diabetes de herencia materna y sordera (MIDD)

Es una EM caracterizada por una diabetes y sordera neurosensorial. Su prevalencia es de 1-9/1.000.000. Las manifestaciones clínicas suelen debutar en el adulto joven. La sordera suele preceder el inicio de la diabetes, y es neurosensorial, bilateral, progresiva y afecta especialmente a las frecuencias altas. La diabetes suele simular una diabetes tipo II pero con normopeso. En más del 80% de los casos, se asocia a distrofia macular reticular asintomática. Los órganos con mayor actividad metabólica son los más afectados (dolores musculares, problemas neuropsiquiátricos...). En la mayoría de los casos, la MIDD se debe a una mutación puntual en el gen mitocondrial MT-TL1, que codifica el RNA mitocondrial de transferencia de la leucina. De forma minoritaria, se debe a mutaciones puntuales de los genes mitocondriales MT-TE y MT-TK, que codifican el RNA mitocondrial de transferencia del ácido glutámico y de la lisina, respectivamente. El manejo es sintomático mediante antidiabéticos orales o insulino terapia, y para la sordera aparato auditivo o implantes cocleares (3).

#### 5.2.5 Oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO)

Suele debutar en adultos. Se caracteriza por una debilidad progresiva de los músculos oculares y del músculo elevador del párpado superior. Se asocia a síntomas muy diversos: neurológicos, endocrinos, renales y cardiacos. Algunas asociaciones de síntomas nos permiten la identificación de síndromes, como el de Kearns-Sayre o la encefalopatía mioneurogastrointestinal (MNGIE). La causa de la disfunción mitocondrial es variable (mutaciones puntuales, deleciones del DNA mitocondrial, un gen nuclear alterado con efectos sobre el DNA mitocondrial, como es el caso de la timidina-fosforilasa en MNGIE)(3).

#### 5.2.6 Síndrome de Leigh (LS)

LS es una EM de inicio muy precoz (suele debutar en la primera infancia), con gran heterogeneidad genética y fenotípica, es incurable; todo ello la convierte en una enfermedad extraordinariamente compleja. Las características clínicas más comunes

son: ataxia, hipotonía, retraso del desarrollo, convulsiones, dificultad para la alimentación relacionada con disfagia, vómitos persistentes, niveles elevados de lactato tanto en suero como en LCR, y alteraciones oculares. Además, a lo largo de la progresión de la enfermedad, algunos pacientes presentan problemas gastrointestinales y cardíacos (*ver figura 4*). Asimismo, el distress respiratorio es bastante común en niños con un debut previo a los 2 años de edad. Se ha sugerido entonces que las características clínicas varían en función de cuándo debuta la enfermedad. En estudios se ha observado que el retraso del desarrollo era más común en el inicio previo a los 2 años, mientras que la debilidad motora y la ataxia predominaban en el grupo de debut más tardío.

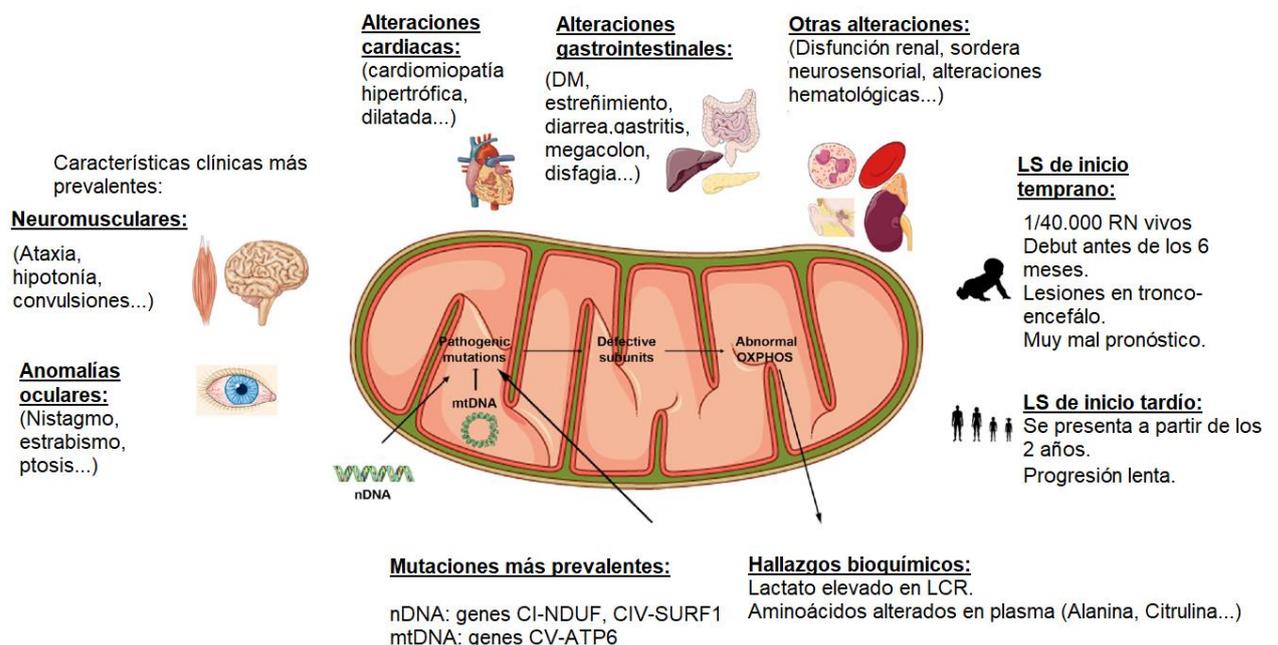


Figura 4. Características clínicas del síndrome de Leigh. (Modificada de 22)

En la mayoría de los pacientes se encuentran lesiones en las imágenes de RMN: los hallazgos más específicos son las lesiones que afectan a los ganglios basales o el troncoencéfalo (22).

### 5.3 AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS EM: La era de NGS

El diagnóstico clínico de las EM, por su heterogeneidad y progresión variable, es muy complicado. Aunque algunos síndromes son fácilmente reconocibles (MELAS, CPEO...) muchos pacientes muestran formas oligosintomáticas en ausencia de síntomas guía. Además, muchos de estos síntomas son muy prevalentes en la población, por ejemplo, la diabetes (solo el 0.02% de las diabetes de inicio temprano

se deben a una EM). Todo esto hace muy difícil reconocer estas patologías en la práctica clínica (23).

Desde 2010, el número de genes y mutaciones encontradas cada año ha crecido rápidamente, gracias al desarrollo de técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS), como la secuenciación completa del exoma (WES) y del genoma (WGS). Además, se ha producido una reducción progresiva de su coste. Debido a estos avances, el enfoque diagnóstico tradicional (“primero biopsia”) consistente en evaluar primero al paciente y analizar sus fluidos y las enzimas del sistema de fosforilación oxidativa del músculo esquelético mediante secuenciación Sanger, denominado “*de la función al gen*”, se está reemplazando en la actualidad por un nuevo enfoque “*del gen a la función*” que ha demostrado mayor rentabilidad. Se ha establecido así un nuevo algoritmo diagnóstico (*ver figura 5*), que reduce sustancialmente la odisea diagnóstica a la que se someten estos pacientes (24).

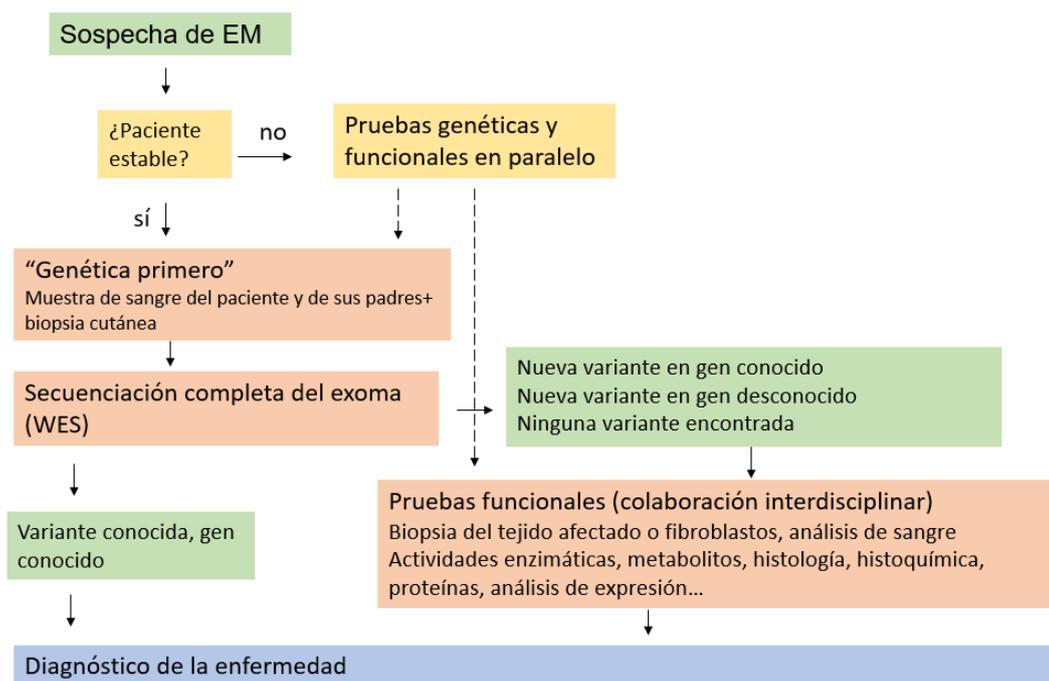


Figura 5. Enfoque diagnóstico de la era genética. (Figura modificada de 24)

### 5.3.1 NGS en mtDNA

El uso de secuenciación ultra-profunda (de gran cobertura) del mtDNA permite detectar heteroplasmia en niveles mucho más bajos (~0.5%). Sin embargo, las mutaciones patogénicas heteroplásmicas a bajos niveles son comunes en la población. Además, la presencia de secuencias de mtDNA en el núcleo (NumtS)

supone un reto adicional en la interpretación de los datos. El análisis dirigido de variantes específicas en tejidos afectados ayudaría a distinguirlas de los falsos positivos. La secuenciación combinada del genoma nuclear y mitocondrial aumenta las posibilidades de detectar variantes heteroplásmicas en bajos niveles. Para analizar el mtDNA, debido a que hay varias copias en una misma célula, se necesita la secuenciación tipo “shotgun” (rompe al azar secuencias de DNA en pequeños fragmentos que tras ser secuenciados se ordenan para reconstruir el genoma) ya que tiene una mayor cobertura (*ver Anexo IV*). WGS permite llegar al diagnóstico en la amplia mayoría de los casos. Una excepción son las mutaciones de mtDNA específicas de tejido (11.5% de los diagnósticos), pero su fenotipo es muy reconocible. Entre las ventajas del uso de WGS también se encuentra que es capaz de identificar mutaciones patogénicas en genes no mitocondriales, permitiendo el diagnóstico de fenocopias de EM. El proceso diagnóstico completo puede realizarse, si se requiere, en menos de 48h. El uso de WGS también tiene limitaciones, entre las que se incluyen el coste, el requerimiento de experiencia en bioinformática, la interpretación clínica de las variantes, las variantes de significado incierto (VUS) y preocupaciones sobre implicaciones éticas como los hallazgos incidentales (23).

### 5.3.2 WGS no concluyente

No se conoce exactamente la proporción de pacientes que no pueden ser diagnosticados mediante WGS. Las razones incluyen variantes intrónicas profundas, reorganizaciones estructurales enormes en el genoma nuclear, o mutaciones dominantes de novo. La secuenciación de familiares, particularmente “tríos” (secuenciación del exoma del probando y sus progenitores) permitirá solucionar algunos de estos problemas. Las alternativas disponibles son: la secuenciación del RNA (transcriptoma), el uso de herramientas que ayudan a guiar el diagnóstico a partir del fenotipo y el uso de otros métodos de secuenciación que puedan hacer lecturas más largas y detectar reorganizaciones estructurales (23)

En resumen, la disminución de los costes ha permitido que WGS sea la mejor alternativa diagnóstica en las sociedades occidentales. Sin embargo, plantea aun muchas preguntas y retos por resolver. Se requiere colaboración política para financiar estas tecnologías y la investigación de toda la información nueva extraída de ellas, y para implementarlas en los países en vías de desarrollo. Finalmente, el gran reto es aprovechar el nuevo conocimiento para el desarrollo de nuevos tratamientos.

En España, todo esto reafirma la necesidad de disponer de una especialidad de genética clínica, siendo el único país en Europa que carece de ella. Recientemente, en febrero de 2022, se ha organizado la “jornada de concienciación sobre la necesidad de mejorar el acceso al diagnóstico de las ER”, en la que la Asociación Española de Genética Humana (AEGH) ha remarcado la urgencia de reconocerla durante este año. Se considera una medida imprescindible, respaldada también por Pablo Daniel Lapunzina (director de Ciberer) y Juan Carrión (presidente de FEDER) (11).

Por otra parte, también a nivel nacional, se ha llevado a cabo recientemente un estudio epidemiológico (el primero hasta la fecha) con el fin de obtener un estimador global del número de casos de EM en España (*ver Anexo V*). Se han recogido 2.761 casos diagnosticados entre 1990 y 2020 en total con una incidencia alrededor de cien casos nuevos al año. El trabajo se ha publicado en la revista “Genes” y supone un primer paso para la consolidación de un registro español de enfermedades mitocondriales supervisado por el Ciberer (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras) (25).

## **VI CONCLUSIONES**

- Las ER, aunque individualmente son raras por definición, analizadas de forma conjunta tienen una gran repercusión sobre una proporción significativa de personas.
- Las EM se enfrentan a los principales problemas que sufren todas las ER: el retraso en el diagnóstico y la ausencia de tratamientos específicos disponibles.
- La agrupación de las ER y la búsqueda de tratamientos comunes a varias de ellas es fundamental para la financiación de grupos de investigación.
- Es imprescindible para avanzar en el conocimiento científico de las ER el intercambio de información entre diferentes países. Con este objetivo han surgido importantes iniciativas internacionales.
- El proceso diagnóstico de las EM ha experimentado una intensa transición: desde un enfoque histológico y bioquímico hasta un enfoque principalmente genético gracias al desarrollo de las técnicas de NGS y la disminución de su coste.
- Este cambio en el diagnóstico reafirma la importancia de reconocer la especialidad de genética clínica en España.
- España todavía no ha actualizado las valoraciones económicas a la singularidad de la innovación en el tratamiento en las ER.

## VII BIBLIOGRAFÍA

1. [Internet]. Enfermedades-raras.org [citado 2022 may 16]; Available from: <https://www.enfermedades-raras.org/>
2. Pogue RE, Cavalcanti DP, Shanker S, Andrade RV, Aguiar LR, de Carvalho JL, et al. Rare genetic diseases: update on diagnosis, treatment and online resources. *Drug Discov. Today* [Internet] 2018;23:187–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2017.11.002>
3. Orphanet [Internet]. Orpha.net [citado 2022 may 16]; Available from: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>
4. Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am. J. Med. Genet. A* [Internet] 2019;179:885–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.61124>
5. Maroilley T, Tarailo-Graovac M. Uncovering missing heritability in rare diseases. *Genes (Basel)* [Internet] 2019;10:275. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/genes10040275>
6. Scherman D, Fetro C. Drug repositioning for rare diseases: Knowledge-based success stories. *Therapie* [Internet] 2020;75:161–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2020.02.007>
7. Austin CP, Cutillo CM, Lau LPL, Jonker AH, Rath A, Julkowska D, et al. Future of rare diseases research 2017-2027: An IRDiRC perspective. *Clin. Transl. Sci.* [Internet] 2018;11:21–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/cts.12500>
8. Genotipia. SOLVE-RD: un gran proyecto europeo para la investigación de enfermedades raras [Internet]. Genotipia2018 [citado 2022 may 16]; Available from: [https://genotipia.com/genetica\\_medica\\_news/solve-rd/](https://genotipia.com/genetica_medica_news/solve-rd/)
9. Solve-RD – solving the unsolved rare diseases [Internet]. Solve-rd.eu [citado 2022 may 16]; Available from: <https://solve-rd.eu/>
10. Zurek B, Ellwanger K, Vissers LELM, Schüle R, Synofzik M, Töpf A, et al. Solve-RD: systematic pan-European data sharing and collaborative analysis to solve rare diseases. *Eur. J. Hum. Genet.* [Internet] 2021;29:1325–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41431-021-00859-0>
11. iSanidad [Internet]. iSanidad2017 [citado 2022 may 16]; Available from: <https://isanidad.com/>
12. Davis RL, Liang C, Sue CM. Mitochondrial diseases. *Handb. Clin. Neurol.* [Internet] 2018;147:125–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00010-5>
13. Dard L, Blanchard W, Hubert C, Lacombe D, Rossignol R. Mitochondrial functions and rare diseases. *Mol. Aspects Med.* [Internet] 2020;71:100842. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2019.100842>

14. Rath S, Sharma R, Gupta R, Ast T, Chan C, Durham TJ. 0: an updated mitochondrial proteome now with sub-organelle localization and pathway annotations.
15. Stenton SL, Prokisch H. Genetics of mitochondrial diseases: Identifying mutations to help diagnosis. *EBioMedicine* [Internet] 2020;56:102784. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102784>
16. Gonçalves VF. Mitochondrial genetics. *Adv. Exp. Med. Biol.* [Internet] 2019;1158:247–55. Available from: [http://dx.doi.org/10.1007/978-981-13-8367-0\\_13](http://dx.doi.org/10.1007/978-981-13-8367-0_13)
17. Wei W, Chinnery PF. Inheritance of mitochondrial DNA in humans: implications for rare and common diseases: Implication of mtDNA inheritance for human diseases. *J. Intern. Med.* [Internet] 2020;287:634–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/joim.13047>
18. Kim US, Jurkute N, Yu-Wai-Man P. Leber hereditary optic neuropathy-light at the end of the tunnel? *Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila.)* [Internet] 2018;7:242–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.22608/APO.2018293>
19. Yu-Wai-Man P, Chinnery PF. *Leber Hereditary Optic Neuropathy*. University of Washington, Seattle; 2021.
20. Zuccarelli M, Vella-Szjij J, Serracino-Inglott A, Borg J-J. Treatment of Leber's hereditary optic neuropathy: An overview of recent developments. *Eur. J. Ophthalmol.* [Internet] 2020;30:1220–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1120672120936592>
21. Pia S, Lui F. *Melas Syndrome*. En: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2021.
22. Bakare AB, Lesnefsky EJ, Iyer S. Leigh syndrome: A tale of two genomes. *Front. Physiol.* [Internet] 2021;12:693734. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2021.693734>
23. Schon KR, Ratnaike T, van den Aamele J, Horvath R, Chinnery PF. Mitochondrial diseases: A diagnostic revolution. *Trends Genet.* [Internet] 2020;36:702–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tig.2020.06.009>
24. Sperl W, Wortmann S, Feichtinger RG, Mayr JA. The switch in the diagnosis of mitochondrial diseases from the classical “function first” to the NGS-based “genetics first” diagnostic era.
25. Bellusci M, Paredes-Fuentes AJ, Ruiz-Pesini E, Gómez B, MITOSPAIN Working Group, Martín MA, et al. The genetic landscape of mitochondrial diseases in Spain: A nationwide call. *Genes (Basel)* [Internet] 2021;12:1590. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/genes12101590>
26. Sundaramurthy S, SelvaKumar A, Ching J, Dharani V, Sarangapani S, Yu-Wai-Man P. Leber hereditary optic neuropathy-new insights and old challenges. *Arbeitsphysiologie* [Internet]. 2021;259(9):2461–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-020-04993-1>

# **ANEXOS**

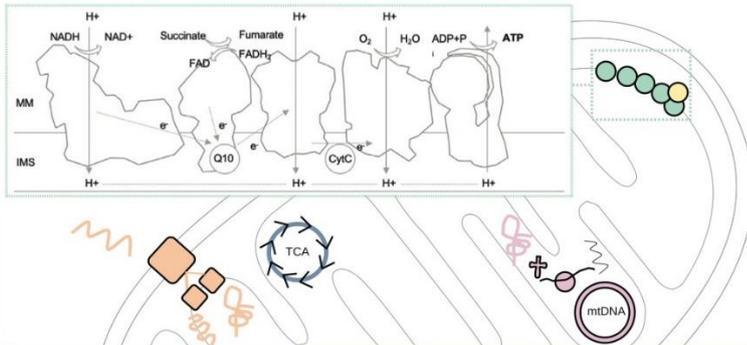
## ANEXO I. RECOMENDACIONES DEL PLAN RARE 2030

	RECOMENDACIÓN	PRINCIPALES PROPUESTAS
1	 <p>Planes con visión a largo plazo, integrados a nivel europeo y nacional</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Priorización de las EERR</li> <li>● Acciones coordinadas a nivel europeo y nacional</li> <li>● Visión a largo plazo</li> </ul>
2	 <p>Diagnóstico más temprano, rápido y preciso</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Diagnóstico tras 6 meses de la consulta médica</li> <li>● Acceso a tecnologías, mejores prácticas y programas eficaces de diagnóstico</li> <li>● Proceso coordinado a nivel europeo y mundial para los no diagnosticados</li> </ul>
3	 <p>Acceso a atención médica de alta calidad</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Atención médica de calidad</li> <li>● Tan cerca de casa como sea posible, con posibilidad de atención transfronteriza física o remota</li> </ul>
4	 <p>Atención integrada y centrada en la persona</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Reducir en un tercio el nivel de vulnerabilidad psicológica, social y económica de las personas con una enfermedad rara y sus familias</li> </ul>
5	 <p>Sociedad / Asociación (Partnerships) con los pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ecosistema que fomente las asociaciones de pacientes</li> <li>● Espíritu de co-creación</li> <li>● Empoderamiento</li> </ul>
6	 <p>I+D basada en las necesidades no cubiertas</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Desarrollo más rápido y un uso más seguro de las innovaciones de salud</li> <li>● Mejor organización y gestión de la atención y apoyo holístico</li> </ul>
7	 <p>Optimización de datos para el paciente y en beneficio social</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Correcta codificación y nomenclatura de las EERR</li> <li>● Datos accesibles, interoperables y reutilizables</li> <li>● Datos integrados a nivel nacional y europeo</li> </ul>
8	 <p>Tratamientos disponibles, accesibles y asequibles</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Medicamentos seguros, efectivos y asequibles</li> <li>● Europa, líder mundial en el desarrollo de terapias para EERR</li> <li>● Mil nuevos medicamentos disponibles hasta 2030</li> <li>● Terapias entre 3 y 5 veces más asequibles que los tratamientos disponibles actualmente</li> </ul>

**Recomendaciones del plan Rare2030 para los próximos 10 años.** Las recomendaciones de Rare2030 incluyen, entre otros aspectos, una mejor coordinación a nivel europeo, mayor precisión y reducción en los tiempos de diagnóstico, un mayor número de terapias (más fármacos), con mayor acceso (más fármacos financiados) y asequibilidad (menores precios), y una atención equitativa que incluya la atención transfronteriza y virtual, la reducción de la vulnerabilidad psicológica, social y económica, una I+D guiada por las necesidades no cubiertas y una mejor integración y disponibilidad de datos. (11, Documento FINEERR)

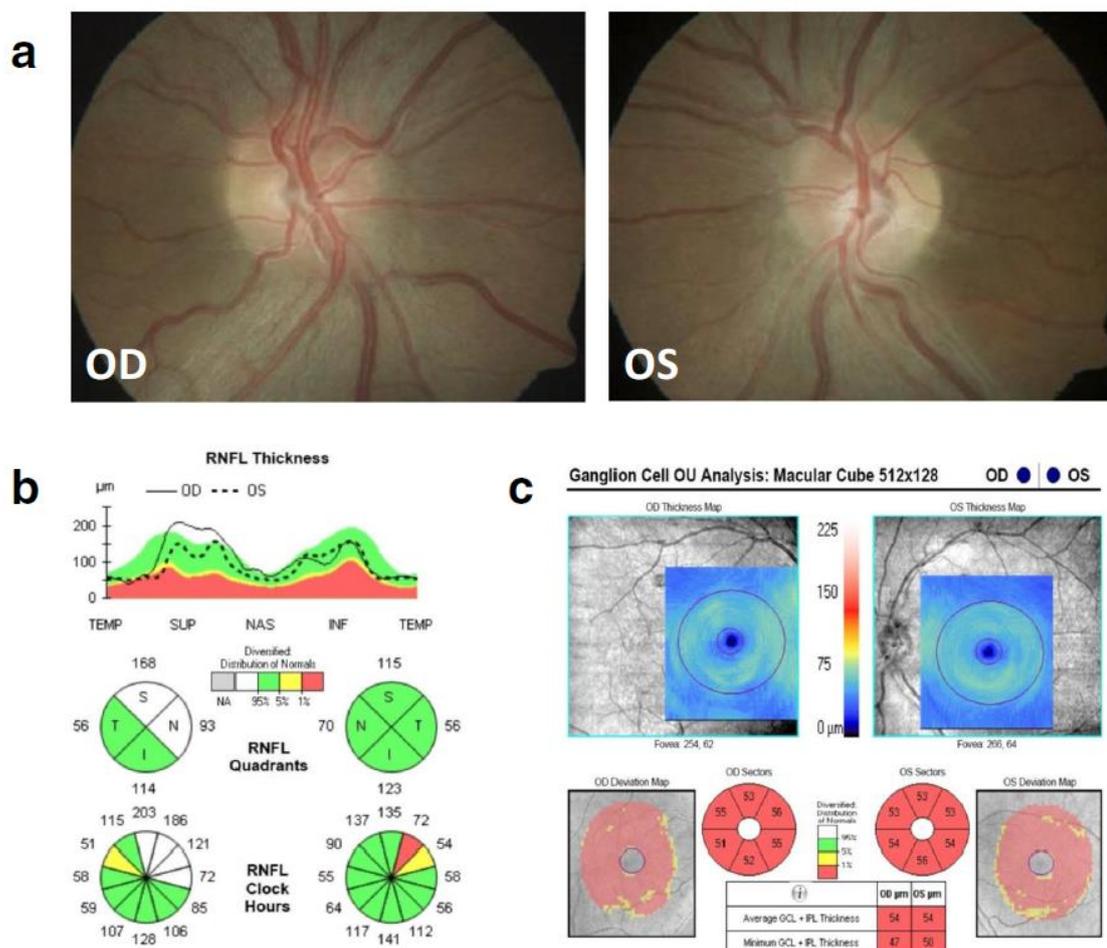
## ANEXO II. TABLA DE GENES EM

1) OXPHOS subunits, assembly factors, and electron carriers			2) Mitochondrial DNA maintenance, expression, and translation					6) Metabolism of toxic compounds
<b>Ci subunits</b> MT-ND1 MT-ND2 MT-ND3 MT-ND4 MT-ND4L MT-ND5 MT-ND6 NDUFA1 NDUFA2 NDUFA6 NDUFA9 NDUFA10 NDUFA11 NDUFA12 NDUFA13 NDUFB3 NDUFB8 NDUFB9 NDUFB10 NDUFB11 NDUFS1 NDUFS2 NDUFS3 NDUFS4 NDUFS6 NDUFS7 NDUFS8 NDUFV1 NDUFV2	<b>CII subunits</b> SDHA SDHB SDHC SDHD  <b>CII assembly factors</b> SDHAF1 SDHAF2  <b>CIII subunits</b> CYC1 MT-CYB UQCRCB UQCRC2 UQCRCFS1 UQCRCQ  <b>CIII assembly factors</b> COA6* COA7 BCS1L LYRM7 TTC19 UQCC2 UQCC3  <b>Coenzyme Q10</b> COQ2 COQ4 COQ5 COQ6 COQ7 COQ8A COQ8B COQ9 PDSS1 PDSS2  <b>Cytochrome C</b> CYCS* HCCS*  <b>Other</b> RTN4IP1	<b>CIV subunits</b> COX4I1 COX4I2 COX5A COX6A1 COX6A2 COX6B1 COX7B COX8A MT-CO1 MT-CO2 MT-CO3 NDUFA4  <b>CIV assembly factors</b> CEP89 COA3 COA5  <b>CV subunits</b> ATP6F1A ATP6F1D ATP6F1E MT-ATP6 MT-ATP8  <b>CV assembly factors</b> ATPAF2 ATP5MD OXA1L* TMEM70	<b>Replication, maintenance, and transcription</b> DNA2 FBXL4 MGME1 MPV17 POLG POLG2 RNASEH1 SLC25A4 SSBP1 TMEM65 TWNK  <b>Nucleotide pool maintenance</b> ABAT DGUOK RRM2B SAMHD1 SUCLA2 SUCLG1 TK2 TYMP	<b>RNA processing</b> ELAC2 ERAL1 GTPBP3 HSD17B10 LRP3 MRM2 PUS1 TRIT1 TRMT5 TRMT10C TRMU TRNT1	<b>Translation regulation</b> C12orf65 C1QBP GFM1 GFM2 GUF1 RMND1 TSFM TUFM  <b>Mitochondrial ribosomes</b> MRPL3 MRPL12 MRPL44 MRPS2 MRPS7 MRPS14 MRPS16 MRPS22 MRPS23 MRPS25 MRPS28 MRPS34 MT-RNR1 PTCD3	<b>Mitochondrial tRNAs</b> MT-TA MT-TC MT-TD MT-TE MT-TF MT-TG MT-TH MT-TI MT-TK MT-TL1 MT-TL2 MT-TM MT-TN MT-TP MT-TQ MT-TR MT-TS1 MT-TS2 MT-TT MT-TV MT-TW MT-TY	<b>Mitochondrial tRNA synthetases</b> D2HGDH ECHS1 ETHE1 HIBCH HTT IDH2 L2HGDH SLC25A1 TXN2 TXNIP	
<b>3) Mitochondrial dynamics, homeostasis, and quality control</b>			<b>4) Metabolism of substrates</b>					<b>5) Metabolism of cofactors</b>
<b>Fusion</b> MFN2 NME3  <b>Fission</b> DNM1L GDAP1 MFF STAT2 SLC25A46*  <b>Stability</b> OPA1  <b>MICOS complex</b> CHCHD10 C19orf70* SLC25A46*  <b>Morphology</b> MIEF2 MSTO1 YME1L1  <b>Apoptosis defect</b> APOPT1  <b>Ca2+ homeostasis</b> C19orf70* MICU1 MICU2	<b>Mitochondrial protein quality control</b> AFG3L2 ATAD3A  <b>Mitochondrial membrane phospholipid and import machinery</b> AGK AIFM1 DNAJC19 GFER OPA3 PAM16 PISD PMPCA SERAC1 TAZ TIMM8A TIMM22 TIMM50 TOMM70 XPNPEP3	<b>Fatty acid oxidation</b> ETFA ETFB ETFDH HADHA HADHB SLC22A5 SLC25A20  <b>Ketone bodies</b> ACAT1 HMGCL HMGCS2 OXCT1  <b>Anaplerosis</b> CA5A PC*  <b>Tricarboxylic acid cycle enzymes</b> ACO2 DLST FH IDH3A IDH3B MDH2	<b>Redox carriers</b> GOT2 MDH1 SLC25A13  <b>Pyruvate metabolism</b> DLAT DLD* PC* PDHA1 PDHB PDHX PDK3 PDP1  <b>Mitochondrial carriers</b> MPC1 SLC25A3 SLC25A10 SLC25A12 SLC25A26	<b>Iron-sulphur cluster protein biosynthesis</b> BOLA3 FDX1L FDXR FXN GLRX5 IBA57 ISCA1 ISCA2 ISCU LYRM4 NFS1 NFU1 NUBPL*  <b>Biotin metabolism</b> BTD HLCS PC*  <b>Thiamine metabolism and transport</b> SLC19A3 SLC25A19 TPK1  <b>Lipoic acid biosynthesis</b> DLD* LIAS LIPT1 LIPT2 MCAI MECR  <b>Riboflavin metabolism and transport</b> FLAD1 SLC25A32	<b>Haem biosynthesis</b> COX10* COX15* CYCS* HCCS* PPOX SFXN4 SLC25A38  <b>CoA metabolism and transport</b> COASY PANK2 SLC25A42  <b>Copper transport</b> COA6* SCO1* SCO2*  <b>NADPH metabolism</b> NADK2 NAXD NAXE			



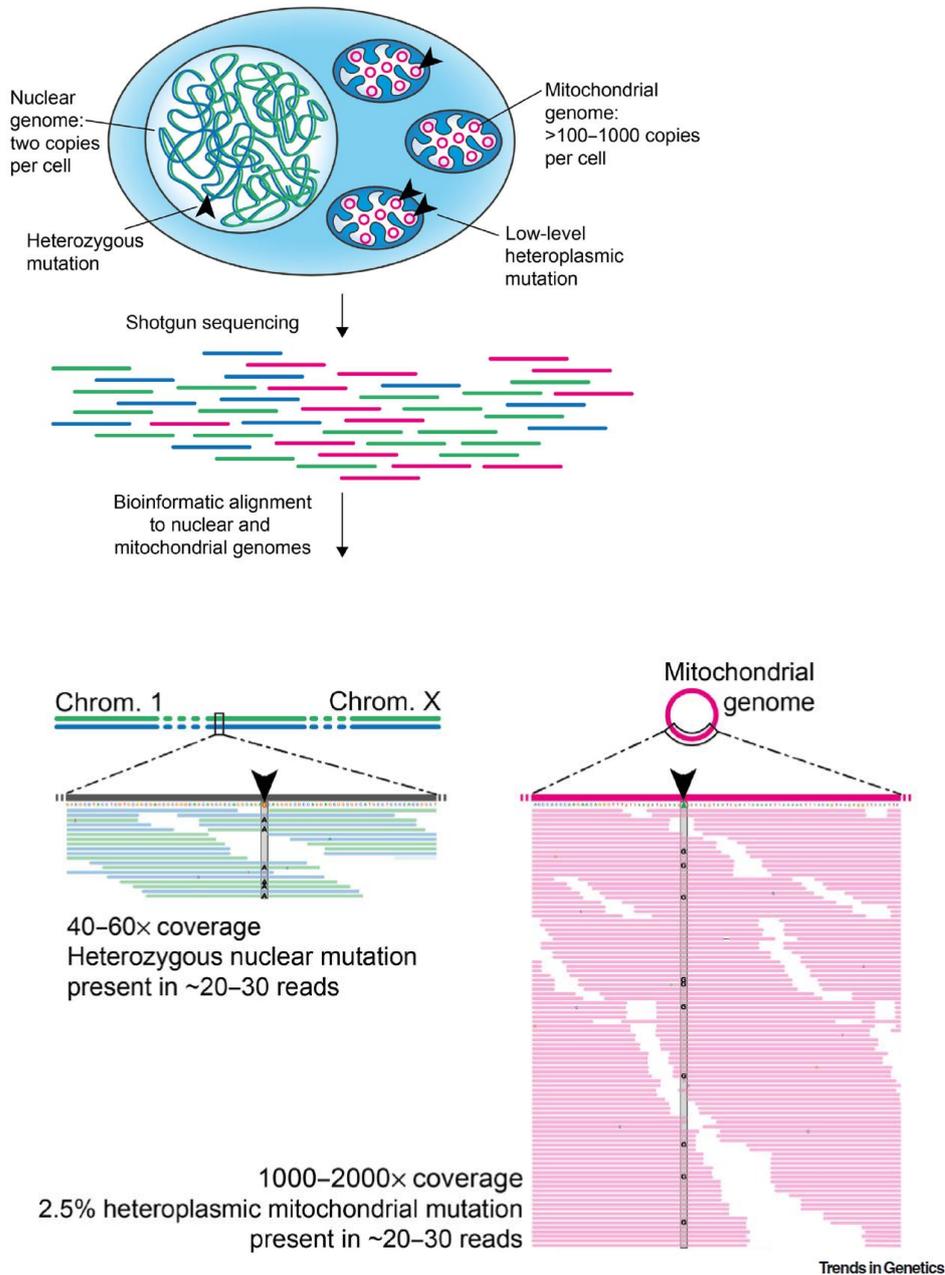
**Genes de EM.** Los genes de las EM se clasifican en seis subgrupos en base a sus funciones: 1) subunidades de la fosforilación oxidativa, factores de ensamblaje, y transportadores de electrones. 2) Mantenimiento, expresión y traducción del DNA mitocondrial. 3) Dinámica mitocondrial, homeostasis y control de calidad. 4) Metabolismo de sustratos, 5) cofactores y 6) compuestos tóxicos. Algunos genes tienen varias funciones pertenecientes a distintos subgrupos (indicados por \*). El patrón hereditario es autosómico recesivo en 262 genes, de herencia materna en 36, autosómico dominante en 8, dominante ligado al X en 6, recesivo ligado al X en 4, y 22 genes que se heredan por combinación de herencia AR y AD. (15)

### ANEXO III. EJEMPLO DE LHON.



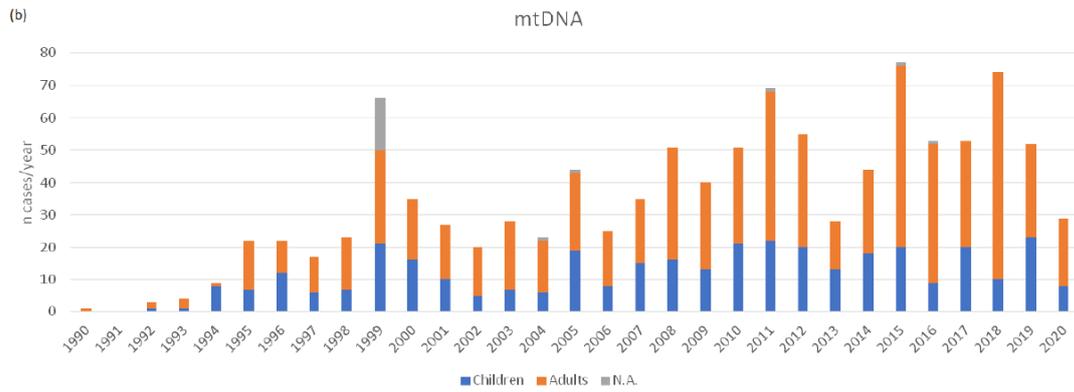
**Ejemplo de LHON** en un paciente varón de 29 años con pérdida visual en el ojo izquierdo seguida de pérdida en el derecho un mes más tarde. En la campimetría se mostraron dos escotomas centrales bilaterales muy densos. En "a" se muestra la apariencia de la papila del nervio óptico en el examen de fondo de ojo. Se observan dos nervios ópticos densos con mayor palidez en la papila del ojo izquierdo. En "b" y "c" se muestran imágenes de tomografía de coherencia óptica (OCT) de la cabeza del nervio óptico y de la mácula. Se mostró edema segmentario de la capa de fibras del nervio de la retina alrededor del disco óptico en los cuadrantes nasal y superior del ojo derecho. También se observó adelgazamiento significativo del complejo de células ganglionares en ambas máculas. (26)

## ANEXO IV. SECUENCIACIÓN COMPLETA DEL GENOMA (WGS)



**El diagnóstico de alteraciones mitocondriales mediante la secuenciación completa del genoma (WGS).** Los leucocitos tienen muchas más copias de mtDNA que de nDNA, por lo que la secuenciación tipo shotgun necesita una mayor cobertura para analizar el mtDNA. (23)

**ANEXO V. GRÁFICA DE ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE EM EN ESPAÑA.**



**Casos recogidos producidos por mutaciones en el mtDNA. En azul los casos en niños, en naranja en adultos. (25)**

# ENFERMEDADES RARAS: ENFERMEDADES MITOCONDRIALES. RETOS EN SU DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

Autora: Yara Gómez González de Lena

Tutora: : Mayte Montero Zoccola/ Dpto de Bioquímica y Biología Molecular y Fisiología. Universidad de Valladolid.

## RESUMEN/ABSTRACT

Las enfermedades raras (ER) son generalmente enfermedades crónicas, graves e invalidantes, que suelen sufrir un importante retraso en su diagnóstico y una ausencia de tratamientos específicos. Las enfermedades mitocondriales (EM) son un grupo importante dentro de las ER, multisistémicas y heterogéneas, cuya genética posee características especiales. En los últimos años, se ha producido un cambio paradigmático en su enfoque diagnóstico, en el que el estudio genético ha pasado a ser una prueba esencial.

## INTRODUCCIÓN

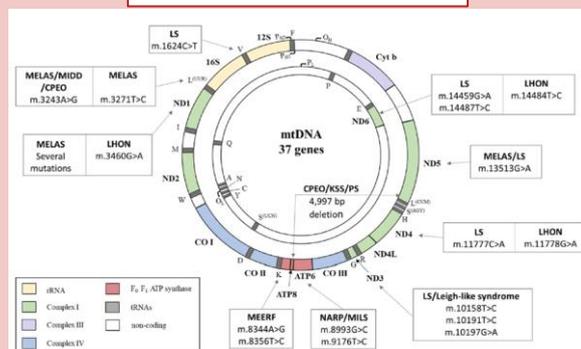
**Enfermedades raras (ER):** aquellas que afectan a menos de 1/2000 personas en Europa. **9.603 ER ⇒ 6.2% de la población**

Aproximadamente el 40% de los pacientes ⇒ diagnóstico inicial incorrecto. Iniciativas que pretenden mejorar el diagnóstico:

- **Internacional:** IRDiRC: Metas para la década 2017-2027.
- **En Europa:** Solve-RD (2018-2022): proyecto de investigación.
- **En España:** proyecto FINEERR (Enero 2022): plan "Rare 2030": estrategias de financiación terapéutica.



## Genética mitocondrial:



**Genoma mitocondrial:** DNA extracromosómico circular de doble cadena, libre de histonas y de intrones. 16.569 pares de bases ⇒ 37 genes. 2-10 copias en cada mitocondria.



## CONCLUSIONES

- Las ER, aunque individualmente son raras por definición, analizadas de forma conjunta tienen una gran repercusión sobre una proporción significativa de personas. Las EM se enfrentan a los principales problemas que sufren todas las ER: el retraso en el diagnóstico y la ausencia de tratamientos específicos disponibles.
- La agrupación de las ER y la búsqueda de tratamientos comunes a varias de ellas es fundamental para la financiación de grupos de investigación.
- Es imprescindible para avanzar en el conocimiento científico de las ER el intercambio de información entre diferentes países. Con este objetivo han surgido importantes iniciativas internacionales.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica. Base de datos: Pubmed, dos búsquedas principales:

- Sobre enfermedades raras: Se seleccionaron 6 trabajos.
  - Sobre enfermedades mitocondriales: Se seleccionaron 13 trabajos.
- Se consultaron FEDER y Orphanet, la revista *Isanidad, Genética Médica News* y el documento FINEERR.

## OBJETIVOS

Revisión del estado actual de las EM:

- ✓ General: Hacer una revisión general sobre los conocimientos y avances bioquímicos y genéticos implicados en las EM.
- ✓ Específicos: Descripción de la clínica de las formas más comunes de EM y cambios recientes en el enfoque diagnóstico de EM y posible tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA MÁS IMPORTANTE

Orphanet/ Ferreira, 2019/ Dard et al, 2020/ Schon et al, 2020

## EM más importantes:

<b>Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON)</b>	Presentación típica en adultos jóvenes como una <b>pérdida de agudeza visual bilateral, asintomática y subaguda</b> . Asocia alteraciones neurológicas como trastornos del movimiento, y arritmias cardíacas. Grandes avances en el tratamiento: Raxone (Idebenona) es el único autorizado. Otros aún en fase de estudio, como GS010.
<b>Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios pseudo-infarto (MELAS)</b>	Episodios recurrentes de <b>encefalopatía, miopatía, dolor de cabeza y déficit neurológico focal: "episodios pseudo ictus"</b> en niños y jóvenes.
<b>Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF)</b>	<b>Crisis mioclónicas durante la adolescencia acompañadas de sordera neurosensorial, atrofia óptica, neuropatía periférica o retraso en el crecimiento.</b> Biopsia muscular: fibras rojas rasgadas. Diagnóstico diferencial con MELAS.
<b>Diabetes de herencia materna y sordera (MIDD)</b>	<b>Diabetes</b> que suele simular un tipo II pero con normopeso, y <b>sordera neurosensorial, bilateral, progresiva, y afecta a las frecuencias altas.</b>
<b>Oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO)</b>	Debut en la edad adulta con <b>debilidad progresiva de los músculos oculares y del músculo elevador del párpado superior</b> . Asocia síntomas muy diversos: neurológicos, endocrinos, renales y cardíacos.
<b>Síndrome de Leigh (LS)</b>	Inicio muy precoz. Los síntomas más comunes son: <b>ataxia, hipotonía, retraso del desarrollo, convulsiones, dificultad para la alimentación por disfagia, vómitos persistentes y alteraciones oculares.</b>

## Cambio actual en el enfoque diagnóstico:

Disminución de costes del diagnóstico genético  
Desarrollo de técnicas de secuenciación nueva generación (NGS)

1º Diagnóstico genético

2º Diagnóstico histológico/ Bioquímico

- ✓ Acelera el proceso.
- ✓ Más seguro.
- ✓ Amplia el conocimiento ⇒ Posibilidad de desarrollar nuevos tratamientos

- El proceso diagnóstico de las EM ha experimentado una intensa transición: desde un enfoque histológico y bioquímico hasta un enfoque principalmente genético gracias al desarrollo de las técnicas de NGS y la disminución de su coste.
- Este cambio en el diagnóstico reafirma la importancia de reconocer la especialidad de genética clínica en España.
- España todavía no ha actualizado las valoraciones económicas a la singularidad de la innovación en el tratamiento en las ER.