



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

RESUMEN

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

ABSTRACT

Keywords:

adCPEO
arCPEO
Clinical phenotypes
Mitochondrial disorders
MIRAS

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.

*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 heterotímero compuesto por una subunidad principal (subunidad catalítica) y dos subunidades accesoria 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 accesoria 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 delecciones 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 accesoria, 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 recessivas 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 recessivas, aunque se han

descrito formas CPEO de inicio tardío de tipo autosómico dominante²³.

Existen ciertos polimorfismos que no ejercerían cambios funcionales en la proteína (p. ej., p.P18S o p.P241L). Sin embargo, hay otro grupo de polimorfismos que podrían ejercer un rol modulador frente a la presencia de otras mutaciones, disminuyendo la actividad catalítica de la enzima. Tal es el caso de c.3428A>G p.E1143G, un polimorfismo frecuentemente hallado en la población caucásica pero exageradamente asociado con otras mutaciones²⁴. No se han descrito patologías vinculadas a cambios en homocigosis de E1143G, reforzando la idea de su falta de patogenicidad per se. Sin embargo, se han hallado numerosas condiciones donde la misma se encuentra en *trans* o *cis* junto a otras mutaciones²⁵. Es decir, podría modificar la expresión de otras mutaciones.

Finalmente se han descrito mutaciones en POLG y (p.R579W+p.A889T) que, de forma excepcional, pueden asociarse a formas esporádicas de CPEO²⁶.

Actualmente existe una base de datos online que describe las mutaciones halladas en POLG y los fenotipos asociados a ellas (<http://tools.niehs.nih.gov/polg/>).

Aspectos clínicos de las mutaciones en POLG

POLG y sus fenotipos

Desde un punto de vista clínico, las mutaciones en POLG se pueden agrupar en formas de inicio infantil que incluyen: a) el síndrome de Alpers-Huttenlocher, y b) síndromes miohepatocerebrales de inicio infantil (MCHS, *childhood myocerebrohepatopathy spectrum*). Las formas de inicio más tardío incluyen: a) cuadros con afectación predominantemente ocular, con las llamadas oftalmoplejía crónica progresiva autosómica dominante o recesiva (adCPEO o arCPEO, *autosomal dominant or recessive chronic progressive external ophthalmoplegia*); b) cuadros de ataxia-neuropatía, que incluyen el síndrome de ataxia recesiva mitocondrial (MIRAS, *mitochondrial recessive ataxia syndrome*) y la ataxia sensorial, neuropatía, disartria y oftalmoplejía (SANDO, *sensory ataxic neuropathy with dysarthria and ophthalmoparesis*), y c) síndromes combinados a otros cuadros (ataxia sensorial y elementos clínicos de la entidad MERRF (*myoclonic encephalopathy and ragged red fibers*) acuñado MEMSA (*myoclonic epilepsy myopathy sensory ataxia*) (tabla 1).

Síndrome de Alpers-Huttenlocher (SAH)

El síndrome de Alpers-Huttenlocher representa, en su forma completa, el extremo de severidad del espectro clínico correspondiente a mutaciones en POLG (OMIM#203700). Es una entidad clínica caracterizada por el compromiso hepatocerebral donde la forma de inicio más frecuente es la infantil (2 a 4 años)²⁷⁻²⁸, aunque se han descrito casos de inicio en el estado adulto²⁹⁻³¹. Las crisis epilépticas son la manifestación inicial en el 50% de los pacientes. Pueden presentarse como convulsiones refractarias, habitualmente de inicio focal, que evolucionan a epilepsia parcial continua^{32,33}. El retraso psicomotor, las crisis migrañas y la ceguera cortical son otros elementos frecuentes de hallar. El compromiso hepático es típicamente desencadenado tras el tratamiento con ácido

valproico, en el intento de controlar las crisis epilépticas³⁴⁻³⁶. La biopsia presenta rasgos histológicos característicos que permiten diferenciarla de las producidas por causas tóxicas o farmacológicas^{34,37,38}.

Los pacientes se pueden presentar desde el nacimiento con dificultades en el desarrollo psicomotor, un desarrollo normal con posterior evolución subaguda a algún gatillo ambiental o desarrollo normal con posterior pérdida de las pautas psicomotrices ya adquiridas. No es infrecuente hallar una severa neuropatía, coreoatetosis o incluso ceguera cortical como síntomas agregados. Los estudios de imágenes (RM) pueden mostrar compromiso cortical posterior simétrico (lóbulo occipital) en el cerebelo y el tálamo, a diferencia del síndrome de Leigh, en el que las lesiones se localizan con mayor frecuencia en los ganglios basales y en el tronco encefálico³⁹. Las mutaciones más frecuentemente halladas son A467T y W748S^{31,33}. No es habitual el hallazgo de fibras rojas rasgadas en la biopsia muscular, pero sí la presencia de deplección mitocondrial (disminución en el número de copias de ADNmt) por técnicas moleculares como la Real Time PCR (RT-PCR). El hallazgo de múltiples delecciones es menos frecuente, e inclusive en estadios precoces de la enfermedad ambas condiciones pueden estar ausentes.

Síndromes miohepatocerebrales de inicio infantil (MCHS)

Incluyen un espectro de casos con inicio entre los primeros meses de vida y los tres años que incluye retraso psicomotriz o pérdida de pautas del desarrollo, acidosis láctica y miopatía con retraso en el crecimiento. A diferencia del síndrome de Alpers, no presentan los hallazgos histopatológicos característicos en la biopsia hepática y pueden no presentar convulsiones en estadios iniciales. Otros síntomas que pueden agregarse son vómitos cílicos, hipoacusia, acidosis tubular renal, pancreatitis e insuficiencia hepática⁴⁰.

adCPEO y arCPEO

La oftalmoparesia es un elemento predominante en la patología mitocondrial, pudiendo seguir distintos patrones de herencia. Los casos esporádicos habitualmente son producidos por grandes delecciones en el ADNmt⁴¹, mientras que las formas heredadas vía materna son debidos a mutaciones⁴² o delecciones puntuales del ADNmt (véase www.mitomap.org). A pesar de ello, se han descrito formas con un patrón de tipo mendeliano, ya sea autosómico recesivo (arCPEO)⁴³ o dominante (adCPEO)^{44,45}. Mutaciones en POLG1 constituyen el 45% de las formas mendelianas de CPEO. Otros genes descritos son PEO1 y ANT1^{43,46}. Estas formas por mutaciones nucleares con patrón recesivo se asocian habitualmente a un mayor compromiso multisistémico, especialmente la afectación cardiaca, la cual puede ser un elemento dominante, a diferencia de las formas esporádicas, donde los síntomas se restringen al compromiso ocular. La oftalmoparesia puede constituir un elemento más dentro de la encefalopatía mioneuropatología (MNGIE, *myoneuropatología encefalopatía*)^{47,48} o estar asociado a cuadros de parkinsonismo⁴⁹, no así con la enfermedad de Parkinson idiopática⁵⁰. En otros casos, la ataxia sensitiva puede preceder en años la aparición de la oftalmoparesia, evolucionando a un cuadro compatible con el síndrome SANDO (véase más adelante).

Tabla 1 – Cuadro esquemático que muestra los elementos característicos de las tres entidades clínicas más frecuentes asociadas a mutaciones en POLG

	adCPEO-arCPEO	SANDO	Alpers-Huttenlocher
Manifestaciones clínicas	Ptosis + oftalmoparesia asimétrica Pueden asociar intolerancia al ejercicio Distintos grados de debilidad muscular predominantemente proximal Asociación con hipogonadismo Dismotilidad gastrointestinal (símil encefalopatía mioneuromotilidad [MNGIE]) Edad de inicio en el estado adulto, aunque hay casos de comienzo en la infancia	Puede iniciarse con CPEO o neuropatía de forma aislada y agregar el otro componente posteriormente. Sordera en algunos casos Disartria con voz tipo nasal o escandida Neuropatía de fibras largas, signo de Romberg presente. Arreflexia Edad de inicio: promedio 20 años, aunque hay casos descritos en adultos mayores	Trastornos del desarrollo (niño hipotónico) Crisis epilépticas (epilepsia parcial continua) Severa hepatopatía con características histológicas definidas. Frecuentes crisis migrañas Ceguera cortical y hallazgo de gliosis en la corteza occipital (RM) Edad de inicio promedio: 2 a 4 años
Hallazgos en EMG	Tipo miopático Puede presentar características neurogénicas en algunos casos	Frecuentemente se presenta como axonopatía sensitiva o ganglionopatía (caída de amplitud de los nervios sensitivos, con velocidades normales, respuestas motoras normales) El EMG puede presentar elementos miopáticos, así como descargas miotónicas	Todos los pacientes desarrollan algún grado de neuropatía evidenciable en estudios electrofisiológicos
Mutaciones frecuentes	Penetrancia variable, algunos casos fenómeno de anticipación p.Y955C, p.S511N, p.G923D, p.R943H, p.Y831C (adCPEO) p.A467T, p.T251I, p.Y955C, p.P587L (arCPEO)	p.A467T Mutación más frecuente en POLG p.G11D, p.W748S p.Q497H en cis p.W748S-p.E1143G p.G763R en homocigosis	p.A467T, p.W748S, p.E873X, p.G848S
Biopsia muscular	Ragged red fibers, COX-. Múltiples delecciones por Southern Blot o LR-PCR	Habitualmente normal, pero puede mostrar ragged red fibers y COX-. Múltiples delecciones por Southern Blot o LR-PCR Alpers-Huttenlocher	No es frecuente hallar <i>ragged red</i> . Pueden hallarse sólo fibras COX-. Presencia de depleción mitocondrial por RT-PCR en el músculo y el hígado

LR-PCR: long range PCR; RT-PCR: real time PCR.

Habitualmente los cuadros clínicos de adCPEO se presentan con un curso relativamente más benigno que los descritos, aunque existe marcada variabilidad en su penetrancia, lo que podría estar vinculado con el tipo de mutación patogénica. Tal es el caso de Y955C, pues se ha visto que posee penetrancia completa con un fenotipo más severo, a diferencia de G923D, A957S, donde la expresión clínica es más variable y leve⁴³. Además de la ptosis, puede observarse en estos pacientes compromiso de la deglución, debilidad muscular en las extremidades y cuadros severos de depresión.

En ambos casos es frecuente el hallazgo de fibras rojas rasgadas, COX negativas y múltiples delecciones a través de la técnica de Southern Blot.

Síndromes de ataxia sensitiva-neuropatía

Dentro de este grupo se han incluido dos fenotipos en los cuales la manifestación predominante es la ataxia de la marcha producida por una severa neuropatía sensitiva y/o ganglionopatía, por el compromiso cerebeloso o una combinación de los previos. La ataxia sensorial producida por el compromiso neuropático y del ganglio de la raíz dorsal puede prece-

der en años a la instalación de las manifestaciones oculares (ptosis-oftalmoparesia)⁵¹. Si a ello se agrega disartria, conforma el síndrome SANDO. En 1997 Fadic et al⁵² realizaron la primera descripción de 4 pacientes con la tríada descrita y el hallazgo de múltiples delecciones en músculo y nervio. Clínicamente la neuropatía atáxica se debe a una severa disminución de la batiestesia y palestesia asociada al signo de Romberg y pérdida de reflejos miotáticos⁵³. Algunos pacientes pueden presentar debilidad muscular sobreagregada.

La biopsia de nervio puede mostrar en estos casos pérdida mixta de fibras finas no mielinizadas y gruesas mielinizadas. La RM de encéfalo ocasionalmente presenta lesiones hiperintensas en T2 a nivel talámico bilateral⁵⁴. Existe gran variabilidad en la edad de presentación del síndrome SANDO, con algunos casos que inician sus síntomas más allá de los 70 años⁵⁵.

El síndrome MIRAS es una entidad inusual vinculada con mutaciones en POLG (W748S en cis con E1143G), la cual fue descrita inicialmente en pacientes finlandeses⁵⁶. Consiste en una forma de ataxia recesiva que clínicamente combina el compromiso neuropático y lesiones en cerebro sin oftalmoparesia, haciéndola en algunos casos indistinguible de las

Tabla 2 – Características clínicas de las ataxias recesivas

Características clínicas	MIRAS	Ataxia de Friedrich	IOSCA
Edad de inicio (años)	5-50	<25	2-3
Ataxia	+	+	+
Disartria cerebelosa	+	+	+
Arreflexia en miembros inferiores	+	+	+
Neuropatía axonal sensitiva	+	+	+
Deterioro cognitivo	+	(+)	+
Pie cavo	(+)	+	+
Movimientos involuntarios:			
Atetosis	(+)	-	+
Mioclonia	+	(+)	-
Signo de Babinski	(+)	+	+
Debilidad muscular	(+)	+	+
Epilepsia	+	-	+
Oftalmoplejía	(+)	-	+
Atrofia óptica	-	(+)	+

MIRAS: mitochondrial recessive atactic syndrome; IOSCA: infantile onset spinocerebellar ataxia.

ataxias espinocerebelosas (SCA), aunque la edad de presentación es más tardía (tabla 2).

Es de destacar que el cambio de aminoácido p.E1143G es considerado habitualmente un polimorfismo (~3% de la población caucásica), aunque en MIRAS se encontró siempre presente en asociación con p.W748S. Para establecer el efecto de este polimorfismo sobre otras mutaciones son necesarios estudios funcionales.

Asimismo, existen reportes aislados de casos los cuales describen mutaciones en POLG vinculados a otras manifestaciones. Harrower et al⁵⁷ describieron un paciente con un cuadro típico de Charcot Marie Tooth tipo 2 (CMT2) y la presencia de tres mutaciones en POLG1 (c.191C>T en el exón 2, c.695G>A en el exón 3 y c.2209G>C en el exón 13), apoyando la idea de la variabilidad en la expresión fenotípica de las mutaciones en este gen.

Van Goethem et al⁵⁸ describieron un paciente con ataxia sensorial y elementos clínicos del MERRF aunque sin el hallazgo típico de fibras rojas rasgadas en las fibras musculares ni de ptosis palpebral. Este fenotipo abarcaría a las previamente nombradas ataxias espinocerebelosas con epilepsia (SCAE, spinocerebellar ataxia with epilepsy) y el síndrome MIRAS.

Recomendaciones respecto al diagnóstico

Frente al desafío que impone para el médico la sospecha de encontrarse frente a una enfermedad mitocondrial, existen ciertos elementos que pueden ser tenidos en cuenta a fin de orientar el estudio genético en búsqueda de mutaciones en POLG1.

- En los pacientes con ptosis palpebral y oftalmoplejía que presentan agregación familiar con un patrón autosómico dominante o recesivo debería sospecharse en primera instancia una mutación en POLG1.

- En caso de ser negativo el estudio de este gen, debería considerarse la secuenciación de otros genes, como PEO1, ANT1 o incluso OPA1.
- En formas de CPEO esporádicas donde no se hallaron delecciones únicas o mutaciones puntuales en el ADNmt (habitualmente ARNt) debería secuenciarse POLG1 a fin de descartar mutaciones nucleares.
- La asociación de una severa neuropatía axonal mixta, ptosis - oftalmoplejía más diferentes grados de disartria, debe hacer sospechar un síndrome SANDO y, por ende, descartar mutaciones en POLG1.
- Mutaciones en POLG1 deberían incluirse como parte del cribado genético de ataxias recesivas.
- Mutaciones en POLG1 frecuentemente se asocian al hallazgo de múltiples delecciones por técnicas moleculares como Southern Blot o Long Range PCR, por lo que estas técnicas, junto con la clínica, pueden orientar el análisis de este gen.
- La ausencia de fibras rojas rasgadas en la biopsia muscular no descarta el diagnóstico, más aún en los casos pediátricos donde su hallazgo es infrecuente.
- Se recomienda la secuenciación del gen de forma completa, ya que —como se ha mencionado— no existe una correlación geno-fenotípica estrecha y la distribución de las mutaciones no está restringida a una región específica de gen.
- La tríada de encefalopatía hepática severa desencadenada tras un evento agudo como un síndrome febril o la introducción del ácido valproico, crisis epilépticas de inicio parcial y retardo psicomotor o pérdida de pautas de desarrollo debe sugerir SAH. El hallazgo de depleción mitocondrial por estudios genéticos apoya el diagnóstico, aunque se han descrito otros genes (DGUOK y MPV17).

Conclusiones

POLG γ es una de las enzimas que conforman el aparato de replicación mitocondrial, y sus componentes están codificados por los genes POLG1 y POLG2. Las mutaciones del gen POLG1 constituyen una causa frecuente de defectos en el funcionamiento mitocondrial, abarcando un espectro de diversos fenotipos no descritos previamente o la reclasificación de otras entidades en síndromes comunes (SCA). Además, existen escasos reportes de mutaciones en POLG2, que codifican para las subunidades accesorias de la enzima. A pesar de la frecuencia de defectos en POLG1, no es posible establecer por el momento una clasificación desde un punto de vista genético-estructural ni cuál es el rol funcional de algunas sustituciones encontradas en el gen y la interacción de las mismas junto a otras mutaciones. Mutaciones en POLG1 deberían ser consideradas en pacientes con adCPEO, arCPEO, ataxia-neuropatía o síndrome de Alpers tras el hallazgo de múltiples delecciones o depleción mitocondrial, mediante técnicas moleculares como el Southern Blot o la Long Range PCR.

Financiación y Conflicto de intereses

No se recibió financiación para la realización del presente trabajo. No existen conflictos de intereses.

Agradecimientos

Se agradece a los miembros de la sección de Enfermedades Neuromusculares del Hospital Británico por la corrección del manuscrito.

B I B L I O G R A F Í A

1. Smeitink J, van den Heuvel L, DiMauro S. The genetics and pathology of oxidative phosphorylation. *Nat Rev Genet.* 2001;2:342-52.
2. Noji H, Yoshida M. The rotary machine of the cell, ATP synthase. *J Biol Chem.* 2001;276:1665-8.
3. Berardo A. Enfermedades mitocondriales de inicio en el adulto: Aproximación a su diagnóstico y tratamiento. *Neurol Arg.* 2009;2:133-41.
4. Copeland WC. Inherited mitochondrial diseases of DNA replication. *Annu Rev Med.* 2008;59:131-46.
5. Spinazzola A, Zeviani M. Disorders of nuclear-mitochondrial intergenicomic signaling. *Biosci Rep.* 2007;27:39-51.
6. Birk C W Jr. The inheritance of genes in mitochondria and chloroplasts: laws, mechanisms, and models. *Annu Rev Genet.* 2001;35:125-48.
7. Copeland WC. The mitochondrial DNA polymerase in health and disease. *Subcell Biochem.* 2010;50:211-22.
8. Korhonen JA, Pham XH, Pellegrini M, Falkenberg M. Reconstitution of a minimal mtDNA replisome in vitro. *Embo J.* 2004;23:2423-29.
9. Brown TA, Cecconi C, Tkachuk AN, Bustamante C, Clayton DA. Replication of mitochondrial DNA occurs by strand displacement with alternative light-strand origins, not via a strand-coupled mechanism. *Genes Dev.* 2005;19:2466-76.
10. Kaguni LS. DNA polymerase gamma, the mitochondrial replicase. *Annu Rev Biochem.* 2004;73:293-320.
11. Longley MJ, Ropp PA, Lim SE, Copeland WC. Characterization of the native and recombinant catalytic subunit of human DNA polymerase gamma: identification of residues critical for exonuclease activity and dideoxynucleotide sensitivity. *Biochemistry.* 1998;37:10529-39.
12. Lim SE, Longley MJ, Copeland WC. The mitochondrial p55 accessory subunit of human DNA polymerase gamma enhances DNA binding, promotes processive DNA synthesis, and confers N-ethylmaleimide resistance. *J Biol Chem.* 1999;274:38197-203.
13. Wang Y, Farr CL, Kaguni LS. Accessory subunit of mitochondrial DNA polymerase from *Drosophila* embryos. Cloning, molecular analysis, and association in the native enzyme. *J Biol Chem.* 1997;272:13640-6.
14. Van Goethem G, Dermaut B, Lofgren A, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Mutation of POLG is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nat Genet.* 2001;28:211-2.
15. Taanman JW, Schapira AH. Analysis of the trinucleotide CAG repeat from the DNA polymerase gamma gene (POLG) in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2005;376:56-9.
16. Luoma PT, Eerola J, Ahola S, Hakonen AH, Hellström O, Kivistö KT, et al. Mitochondrial DNA polymerase gamma variants in idiopathic sporadic Parkinson disease. *Neurology.* 2007;69:1152-9.
17. Blomberg Jensen M, Leffers H, Petersen JH, Daugaard G, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E. Association of the polymorphism of the CAG repeat in the mitochondrial DNA polymerase gamma gene (POLG) with testicular germ-cell cancer. *Ann Oncol.* 2008;19:1910-4.
18. Amaral A, Ramalho-Santos J, St John JC. The expression of polymerase gamma and mitochondrial transcription factor A and the regulation of mitochondrial DNA content in mature human sperm. *Hum Reprod.* 2007;22:1585-96.
19. Spelbrink JN, Toivonen JM, Hakkaart GA, Kurkela JM, Cooper HM, Lehtinen SK, et al. In vivo functional analysis of the human mitochondrial DNA polymerase POLG expressed in cultured human cells. *J Biol Chem.* 2000;275:24818-28.
20. Nuti F, Krausz C. Gene polymorphisms/mutations relevant to abnormal spermatogenesis. *Reprod Biomed Online.* 2008;16:504-13.
21. Longley MJ, Clark S, Yu Wai Man C, Hudson G, Durham SE, Taylor RW, et al. Mutant POLG2 disrupts DNA polymerase gamma subunits and causes progressive external ophthalmoplegia. *Am J Hum Genet.* 2006;78:1026-34.
22. Copeland WC. Inherited mitochondrial diseases of DNA replication. *Annu Rev Med.* 2008;59:131-46.
23. Ashley N, Adams S, Slama A, Zeviani M, Suomalainen A, Andreu AL, et al. Defects in maintenance of mitochondrial DNA are associated with intramitochondrial nucleotide imbalances. *Hum Mol Genet.* 2007;16:1400-11.
24. Chan SSL, Longley MJ, Copeland WC. Modulation of the W748S mutation in DNA polymerase γ by the E1143G polymorphism in mitochondrial disorders. *Hum Mol Genet.* 2006;15:3473-83.
25. Winterthun S, Ferrari G, He L, Taylor RW, Zeviani M, Turnbull DM. Autosomal recessive mitochondrial ataxic syndrome due to mitochondrial polymerase γ mutations. *Neurology.* 2005;64:1204-8.
26. Filosto M, Mancuso M, Nishigaki Y, Pancrudo J, Harati Y, Gooch C, et al. Clinical and genetic heterogeneity in progressive external ophthalmoplegia due to mutations in polymerase gamma. *Arch Neurol.* 2003;60:1279-84.
27. Naviaux RK, Nyhan WL, Barshop BA, Poulton J, Markusic D, Karpinski NC, et al. Mitochondrial DNA polymerase gamma deficiency and mtDNA depletion in a child with Alpers' syndrome. *Ann Neurol.* 1999;45:54-8.
28. Ferrari G, Lamantea E, Donati A, Filosto M, Briem E, Carrara F, et al. Infantile hepatocerebral syndromes associated with mutations in the mitochondrial DNA polymerase gamma. *Brain.* 2005;128:723-31.
29. Gauthier-Villars M, Landrieu P, Cormier-Daire V, Jacquemin E, Chrétien D, Rötig A, et al. Respiratory chain deficiency in Alpers syndrome. *Neuropediatrics.* 2001;32:150-2.
30. Naviaux RK, Nguyen KV. POLG mutations associated with Alpers syndrome and mitochondrial DNA depletion. *Ann Neurol.* 2005;58:491.
31. Nguyen KV, Sharief FS, Chan SS, Copeland WC, Naviaux RK. Molecular diagnosis of Alpers syndrome. *J Hepatol.* 2006;45:108-16.
32. Horvath R, Hudson G, Ferrari G, Fütterer N, Ahola S, Lamantea E, et al. Phenotypic spectrum associated with mutations of the mitochondrial polymerase gamma gene. *Brain.* 2006;129:1674-84.
33. Tzoulis C, Engelsen BA, Telstad W, Aasly J, Zeviani M, Winterthun S, et al. The spectrum of clinical disease caused by the A467T and W748S POLG mutations: a study of 26 cases. *Brain.* 2006;129:1685-92.
34. Nguyen KV, Østergaard E, Ravn SH, Balslev T, Danielsen ER, Vardag A, et al. POLG mutations in Alpers syndrome. *Neurology.* 2005;65:1493-5.
35. Bicknese AR, May W, Hickey WF, Dodson WE. Early childhood hepatocerebral degeneration misdiagnosed as valproate hepatotoxicity. *Ann Neurol.* 1992;32:767-75.
36. Mancuso M, Filosto M, Bellan M, Liguori R, Montagna P, Baruzzi A, et al. POLG mutations causing ophthalmoplegia, sensori-

- motor polyneuropathy, ataxia, and deafness. *Neurology*. 2004; 62:316-8.
37. Simonati A, Filosto M, Savio C, Tomelleri G, Tonin P, Dalla Bernardina B, et al. Features of cell death in brain and liver, the target tissues of progressive neuronal degeneration of childhood with liver disease (Alpers-Huttenlocher disease). *Acta Neuropathol*. 2003;106:57-65.
38. Boyd SG, Harden A, Egger J, Pampiglione G. Progressive neuronal degeneration of childhood with liver disease ("Alpers' disease"): characteristic neurophysiological features. *Neuropediatrics*. 1986;17:75-80.
39. Wolf NI, Rahman S, Schmitt B, Taanman JW, Duncan AJ, Harting I, et al. Status epilepticus in children with Alpers' disease caused by POLG1 mutations: EEG and MRI features. *Epilepsia*. 2009;50:1596-607.
40. Wong LJ, Naviaux RK, Brunetti-Pierri N, Zhang Q, Schmitt ES, Truong C, et al. Molecular and clinical genetics of mitochondrial diseases due to POLG mutations. *Hum Mutat*. 2008;29:150-72.
41. Zeviani M, Moraes CT, DiMauro S, Nakase H, Bonilla E, Schon EA, et al. Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology*. 1988;51:1525.
42. Berardo A, Coku J, Kurt B, DiMauro S, Hirano M. A novel mutation in the tRNA (Ile) gene (MTTI) affecting the variable loop in a patient with chronic progressive external ophthalmoplegia. *Neuromuscul Disord*. 2010;20:204-6.
43. Lamantea E, Tiranti V, Bordoni A, Toscano A, Bono F, Servidei S, et al. Mutations of mitochondrial DNA polymerase gammaA are a frequent cause of autosomal dominant or recessive progressive external ophthalmoplegia. *Ann Neurol*. 2002;52: 211-9.
44. Van Goethem G, Dermaut B, Lofgren A, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Mutation of POLG is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nat Genet*. 2001;28:211-2.
45. Zeviani M, Servidei S, Gellera C, Bertini E, DiMauro S, DiDonato S. An autosomal dominant disorder with multiple deletions of mitochondrial DNA starting at the D-loop region. *Nature*. 1989;339:309-11.
46. Virgilio R, Ronchi D, Hadjigeorgiou GM, Bordoni A, Saladino F, Moggio M, et al. Novel Twinkle (PEO1) gene mutations in mendelian progressive external ophthalmoplegia. *J Neurol*. 2008;255:1384-91.
47. Hirano M, Nishigaki Y, Martí R. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): a disease of two genomes. *Neurologist*. 2004;10:8-17.
48. Martí R, Verschuur J, Buchman A, Hirano I, Tadesse S, van Kuilenburg AB, et al. Late-onset MNGIE due to partial loss of thymidine phosphorylase activity. *Ann Neurol*. 2005;58:649-52.
49. Luoma P, Melberg A, Rinne JO. Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase gamma mutations: clinical and molecular genetic study. *Lancet*. 2004;364:875-82.
50. Tiangyou W, Hudson G, Ghezzi D. POLG1 in idiopathic Parkinson disease. *Neurology*. 2006;67:1698-700.
51. Milone M, Brunetti-Pierri N, Tang L-Y, Kumar N, Mezei MM, Josephs K, et al. Sensory ataxic neuropathy with ophthalmoplegia caused by POLG mutations. *Neuromuscul Disord*. 2008;18:626-32.
52. Fadic R, Russell JA, Vedanarayanan VV, Lehar M, Kuncl RW, Johns DR. Sensory ataxic neuropathy as the presenting feature of a novel mitochondrial disease. *Neurology*. 1997;49:239-45.
53. Van Goethem G, Luoma P, Rantamaki M, Al Memar A, Kaakkola S, Hackman P, et al. POLG mutations in neurodegenerative disorders with ataxia but no muscle involvement. *Neurology*. 2004;63:1251-57.
54. Van Goethem G, Martin JJ, Dermaut B, Lofgren A, Wibail A, Verkeren D, et al. Recessive POLG mutations presenting with sensory and ataxic neuropathy in compound heterozygote patients with progressive external ophthalmoplegia. *Neuromuscul Disord*. 2003;13:133-42.
55. Weiss MD, Saneto RP. Sensory ataxic neuropathy with dysarthria and ophthalmoplegia (SANDO) in late life due to compound heterozygous POLG mutations. *Muscle Nerve*. 2010;41:882-5.
56. Hakonen AH, Heiskanen S, Juvonen V, Lappalainen I, Luoma PT, Rantamaki M, et al. Mitochondrial DNA polymerase W748S mutation: a common cause of autosomal recessive ataxia with ancient European origin. *Am J Hum Genet*. 2005;77:430-41.
57. Harrower T, Stewart JD, Hudson G, Houlden H, Warner G, O'Donovan DG, et al. POLG1 mutations manifesting as autosomal recessive axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Arch Neurol*. 2008;65:133-6.
58. Van Goethem G, Mercelis R, Löfgren A, Seneca S, Ceuterick C, Martin JJ, et al. Patient homozygous for a recessive POLG mutation presents with features of MERRF. *Neurology*. 2003;61:1811-3.