

Mécanismes de l'apparition tardive des mitochondriopathies de l'adulte

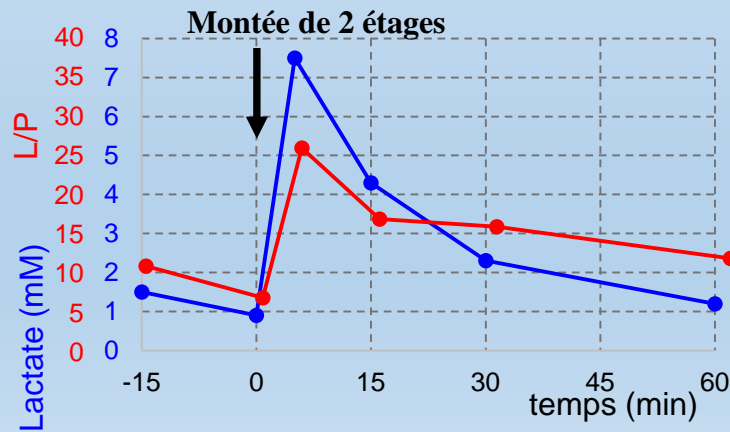
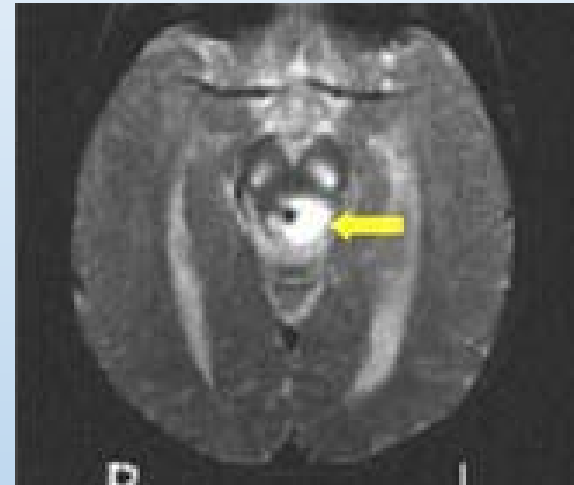
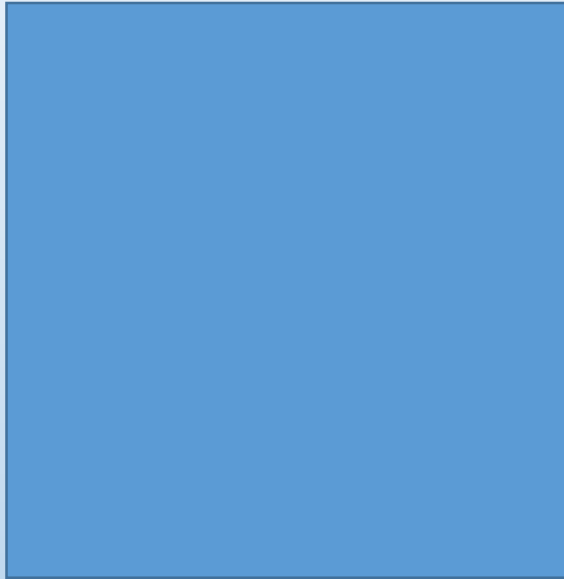
Anne Lombès

Unité Inserm 1016, Institut Cochin

Journée de la SFEIM, 17 novembre 2014

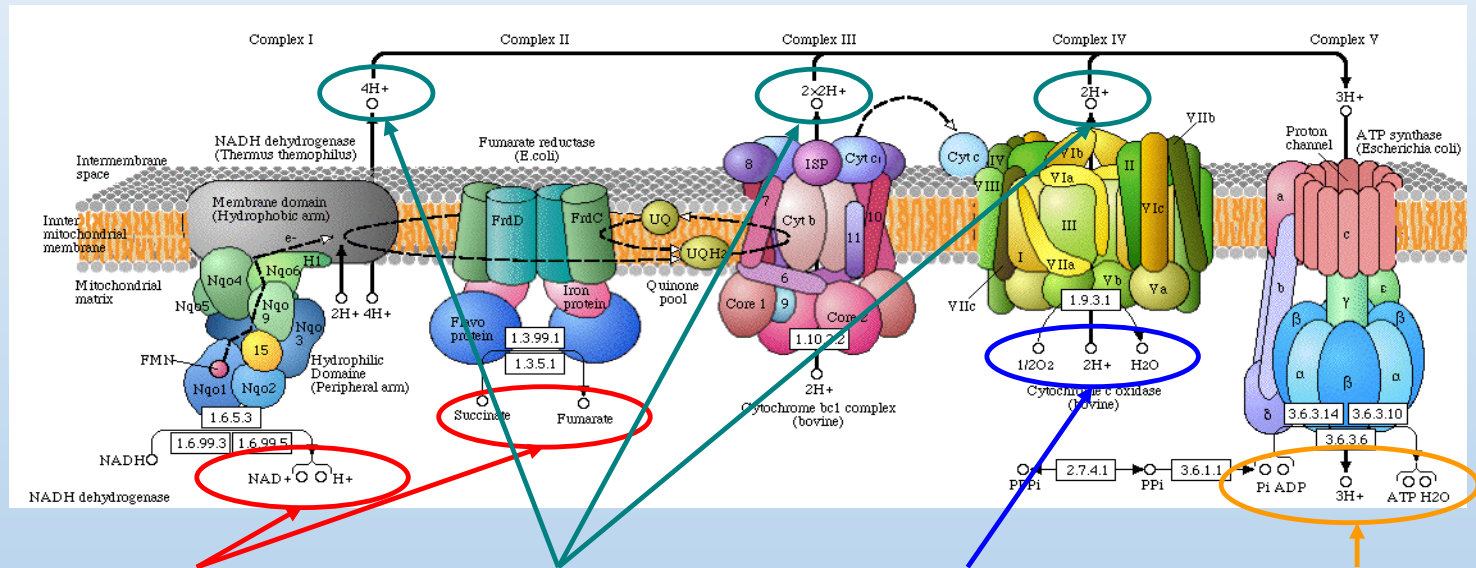


« Les maladies mitochondriales sont le cauchemar du thérapeute »...



Images fournies par le Dr H el ene Ogier

« comme attendu de leurs fonctions absolument essentielles »...



Ré-oxydation des
substrats du
métabolisme
intermédiaire
(NADH⁺⁺)

Génération du
potentiel de
membrane
mitochondrial
($\Delta\psi$)

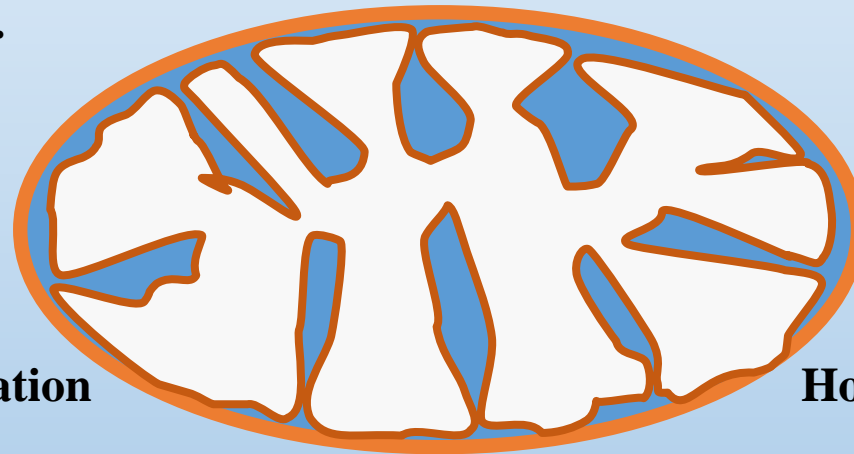
Détoxication
de l'O₂

Production de
>90% de l'ATP
(1 kg/kg de
poids et jour)

« sans compter que la chaîne des OXPHOS est au carrefour des métabolismes et de la décision de mort cellulaire »...

**Synthèse des hormones stéroïdes,
des cytochromes, des centres Fer-
Soufre...**

**Homéostasie des lipides et des glucides
 β oxydation, PDH, Krebs, néoglucogénèse**



**Production/Détoxification
des ROS**

**Homéostasie ionique
 H^+ , K^+ , Ca^{++}**

**Apoptose
Bcl2, Bax, cyt c...**

Et d'ailleurs aucun traitement efficace ...

G Pfeffer et al: [Cochrane Database Syst Rev](#) (2012)

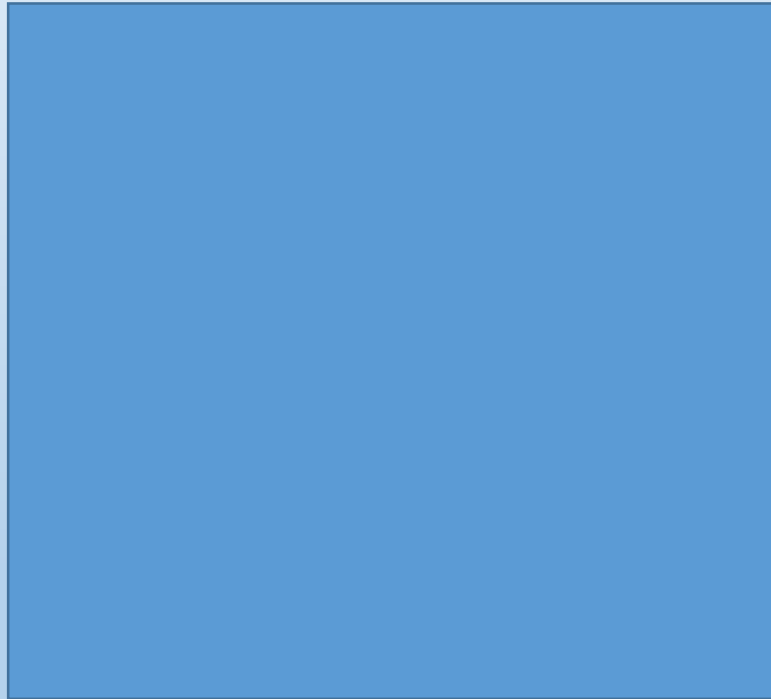
“The authors reviewed 1335 abstracts, and from these identified 21 potentially eligible abstracts. Upon detailed review, 12 studies fulfilled the entry criteria...” [randomisation, maladie mitochondriale définie (déficit, anomalie génétique)] and did not demonstrate any therapeutic efficacy

DS Kerr: [Review of Clinical Trials for Mitochondrial Disorders: 1997–2012](#) (Neurotherapeutics 2013)

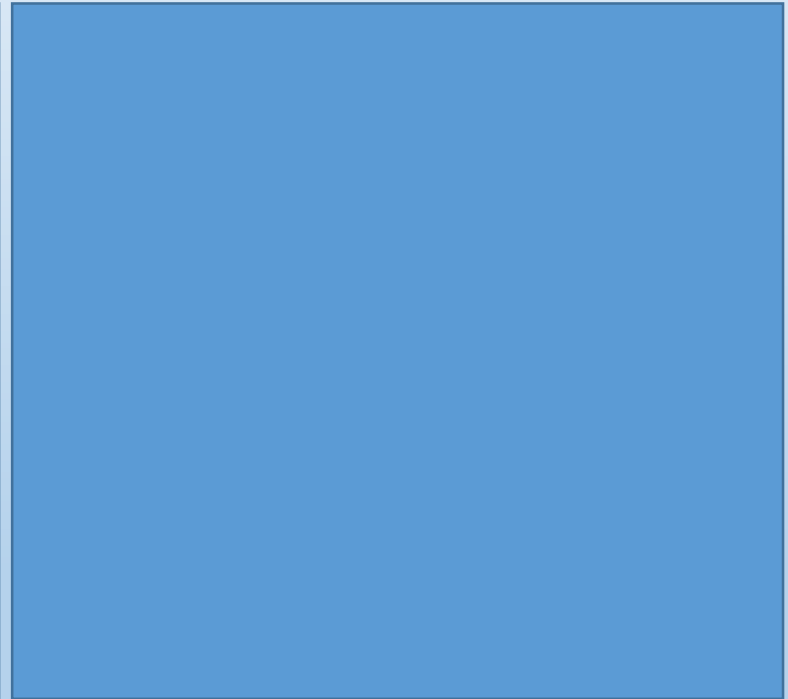
“Difficult to organize and fund as clinical trials may be for rare and heterogeneous mitochondrial disorders, there really is no alternative in the future to bring new potentially more effective and safe therapy...”

**« Et pourtant les maladies mitochondriales
de l'adulte sont fréquentes »**

→ mécanismes de la moindre sévérité ?
→ stratégies thérapeutiques ?



70 ans: mutation *MT-TL1*



43 ans: mutation *TYMP*


Maladies mitochondriales enfants vs adultes

1) Différentes situations pour des sévérités différentes

- Gènes différents
- Mutations différentes d'un même gène
- *Mutations identiques*
 - ADN nucléaire
 - ADN mitochondrial

2) Biais considérable de recrutement diagnostique

- Cadre clinique prédéfini
- Investigations génétiques non biaisées (pathogénie ?)

 Seuls sont utiles les gènes suffisamment étudiés et avec mutations récurrentes

Mutations nucléaires identiques
associées à des sévérités
cliniques très différentes

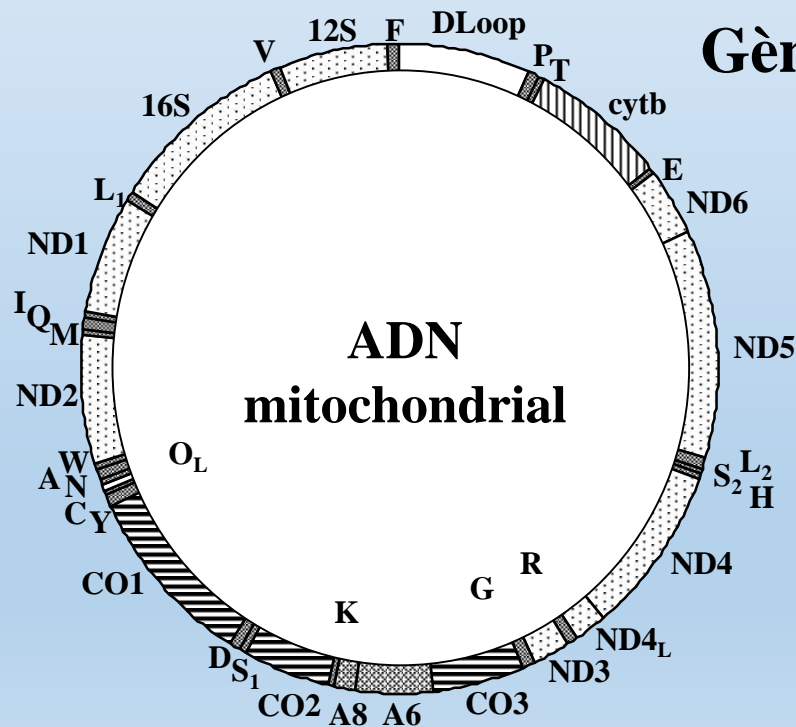
Mutation nucléaire identique et sévérité différente : Maintenance de l'ADN mitochondrial

37 Gènes de l'ADN mitochondrial

13 gènes de structure

22 ARNt

2 ARNr



Gènes nucléaires de « maintenance »

Réplication

(*DNA2, MGME1, MPV17, PEO1, POLG, POLG2*)

Transcription

(*LRPPRC, MTPAP, ELAC2*)

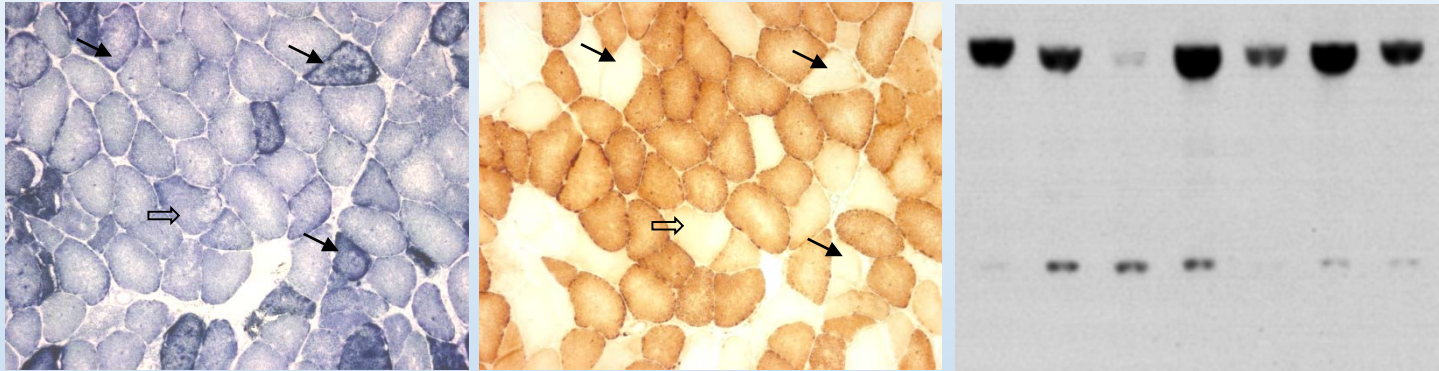
Traduction

(*TACO1, GFM1, TRMU, TSFM, TUFM, C12ORF65, MTFMT, MTO1, PUS1, RMND1, MRPL3, MRPL12, MRPL44, MRPS16, MRPS22, AARS2, DARS2, EARS2, FARS2, HARS2, MARS2, RARS2, SARS2, YARS2*)

Pool des nucléotides intramitochondriaux

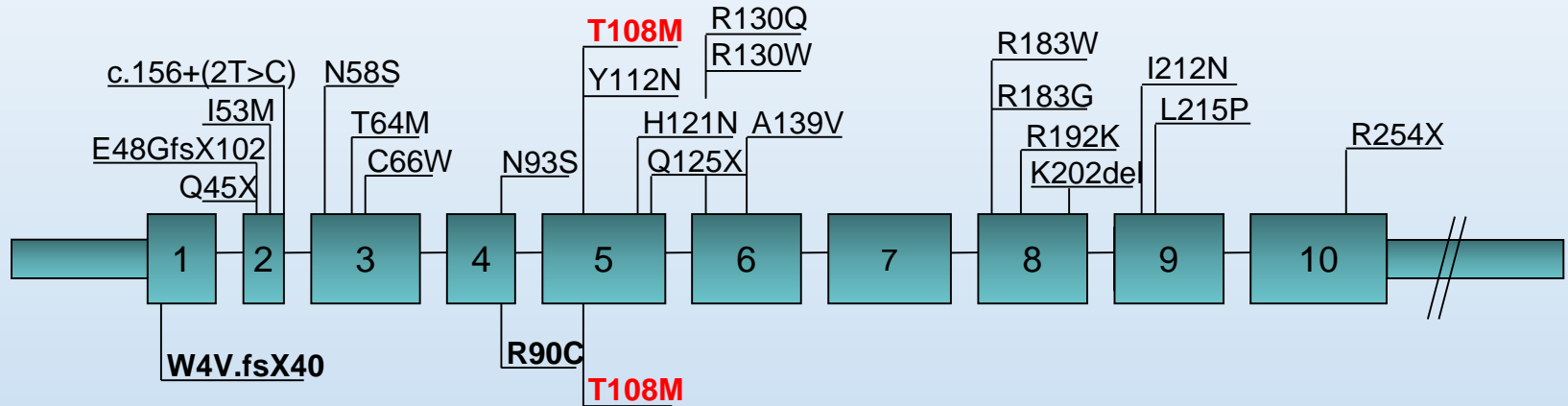
(*DGUOK, RRM2B, SLC25A4, SUCLA2, SUCLG1, TYMP, TK2*)

Déficits en Thymidine kinase 2 (*TK2*)

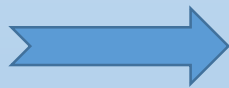


- **Littérature** : ~ 40 cas (23 familles, 16 articles)
- **Clinique** : *Myopathie progressive du nouveau-né ou du jeune nourrisson avec atteinte diaphragmatique, Décès précoce (moyenne=32 mois)*
- **Biologie** : *Histologie mitochondriale typique, CK élevée
Lactate normal à modérément élevé
Déplétion profonde de l'ADN mit musculaire
Activité TK2 résiduelle entre 10 à 40% (fibroblastes)*

Mutations p.Thr108Met du gène *TK2*



- *Deux adultes avec mutation p.T108M homozygote : Faiblesse musculaire (adolescence), insuf. respiratoire, en vie à 36 et 50 ans*
- *Enfants avec même mutation (n=7) : Faiblesse musculaire entre 7 et 16 mois; décès entre 19 et 40 mois*



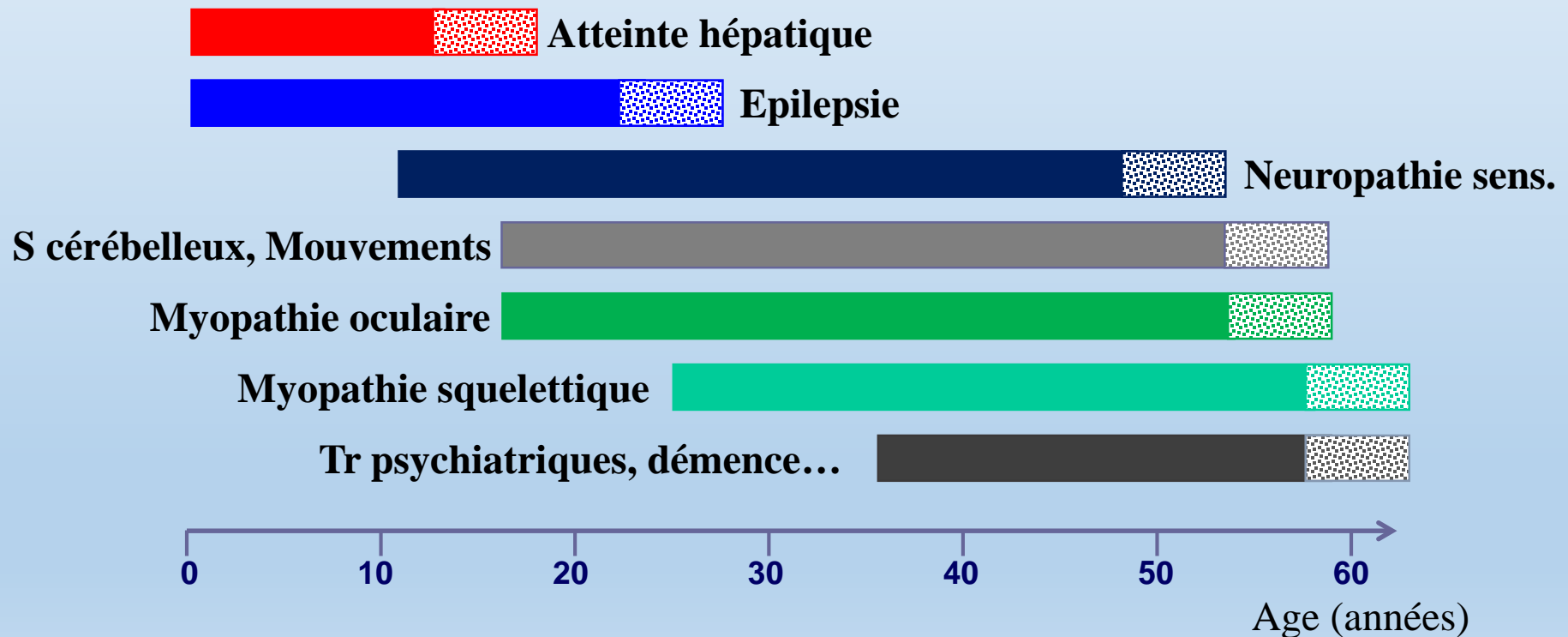
Activité TK2 identique (~35% résiduels)
Sévérité corrélée avec l'ADN mit résiduel

(~30% chez les adultes contre 11±7%)

Mécanismes?

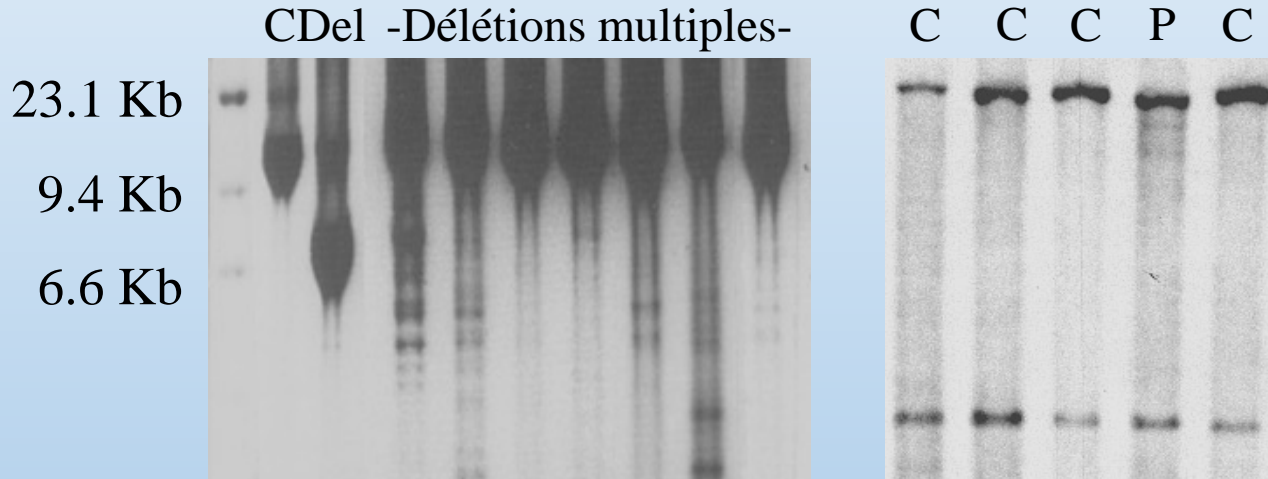
Déficits en ADN polymérase γ (*POLG*)

- *Littérature* : ~ >300 cas (>70 articles)
- *Nombreux syndromes* :
MCHS, Alpers, MEMSA, MIRAS, MSCAE, SANDO, PEO...
- *Symptômes* :



Déficits en ADN polymérase γ (*POLG*)

- **Biologie :** *Lactate normal à modérément élevé*
Muscle: délétions multiples de l'ADN mit, anomalies mitochondriales histologiques, activités ~ normales
Cerveau : déplétion de l'ADN mit (Hakonen HMG 2008)



- **Génétique :** *>150 mutations pathogènes,*
Le plus souvent récessives, parfois dominantes
Quelques mutations récurrentes, récessives :
p.Ala467Thr, p.Trp748Ser, p.Gly848Ser

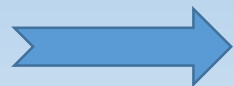
Mutation p.Ala467Thr de *POLG*

*68 patients avec mutation p.A467T homozygote
(58 familles)*

- *Syndrome d'Alpers*
14 patients, début 13,2±5,6 ans
70% décès à 18,1±7,5 ans
- *Epilepsie, neuropathie, ataxie*
27 patients, début 17,2±8,9 ans
55% décès à 40,0 ±14,4 ans
- *Pas d'épilepsie mais neuropathie et ataxie*
27 patients, début 24,2±9,3 ans
3,7% décès à 46 ans

Homogénéité de la sévérité dans les fratries

Neeve et al Brain 2012



Facteurs génétiques modificateurs

Mutation p.Ala467Thr de *POLG*

Facteurs génétiques modificateurs (44 patients)

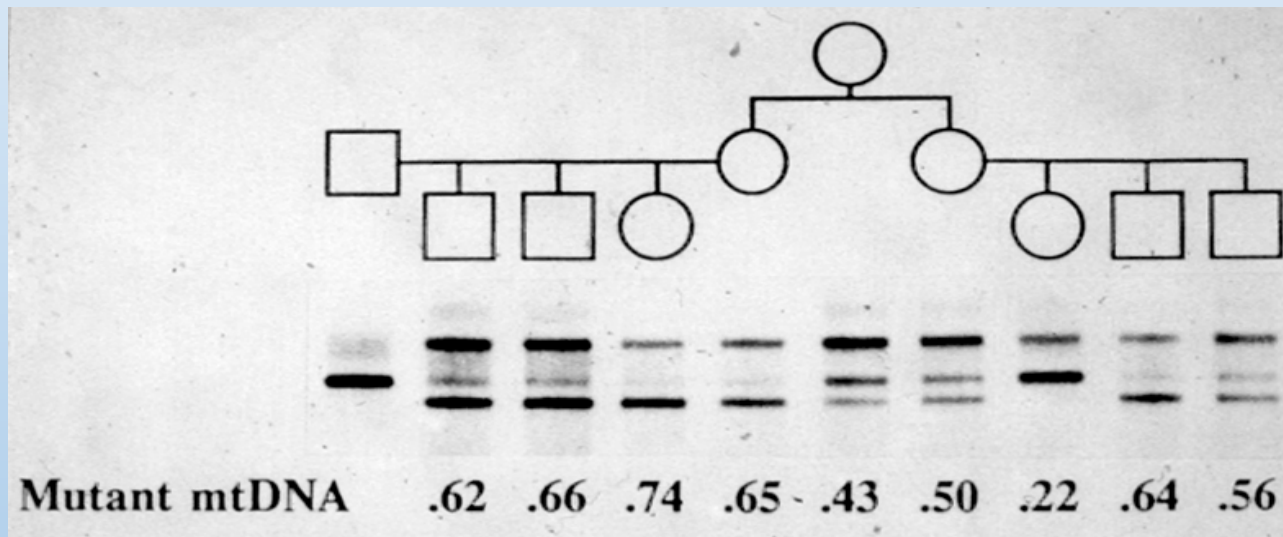
- *Région codante de POLG*
- *Promoteur de POLG*
- *Marqueurs microsatellites flanquant*
 - ➔ **mutation p.Ala467Thr fondatrice**
liaison D15S127 et épilepsie (?)
- *Autres gènes de maintenance de l'ADN mitochondrial*
POLG2 (4 variants), PEO1 (4 variants), ANT1 (1 variant)
 - ➔ **pas de différence / population ctrl ou**
sévérité
- *Haplotype de l'ADN mitochondrial*
 - ➔ **Haplotype U ± K protecteur (épilepsie)**

**Mutations mitochondriales
identiques associées à des
sévérités cliniques très
différentes**

Mutation identique mais quantité différente: mutations hétéroplasmiques de l'ADN mit

Mutation m.8344A>G « MERRF »

- % de mutation est corrélé avec - sévérité clinique
- déficit biochimique (cellules)



Lombès et al NMD 1992



« Effet seuil » très abrupt

Traitement = modulation de hétéroplasmie

Présentations associées aux mutations *MT-ATP6*

8993T>C/G

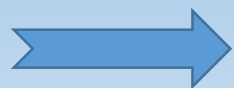
- **NARP** (*Holt Am J Hum Genet 1990*)
- **S de Leigh** (*De Vries Ann Neurol 1993*)

9176T>C/G

- **S de Leigh** (*Thyagarajan Ann Neurol 1995*)
- **Paraplégie spastique** + (*Verny Mitochondrion 2010*) **100%**
- **CMT** (*Synofzik Eur J Neurol 2012*) **100%**

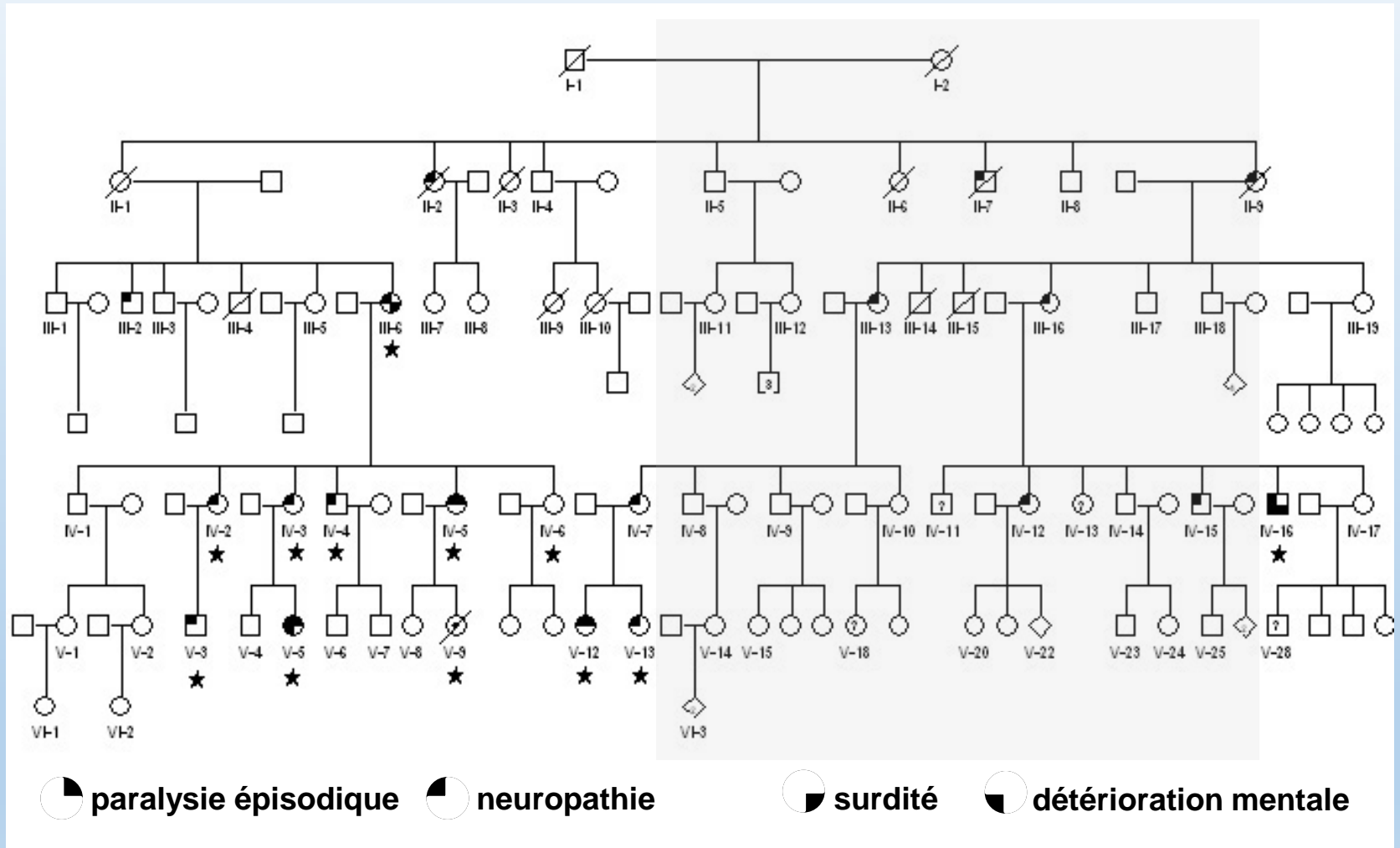
9185T>C

- **S de Leigh** (*Moslemi Neuropediatrics 2005*)
- **CMT** (*Pitceathly Brain 2012*) **100%**



Corrélation sévérité clinique/% mutation?

Paralysie périodique et neuropathie dues à mutation m.9185T>C *MT-ATP6*

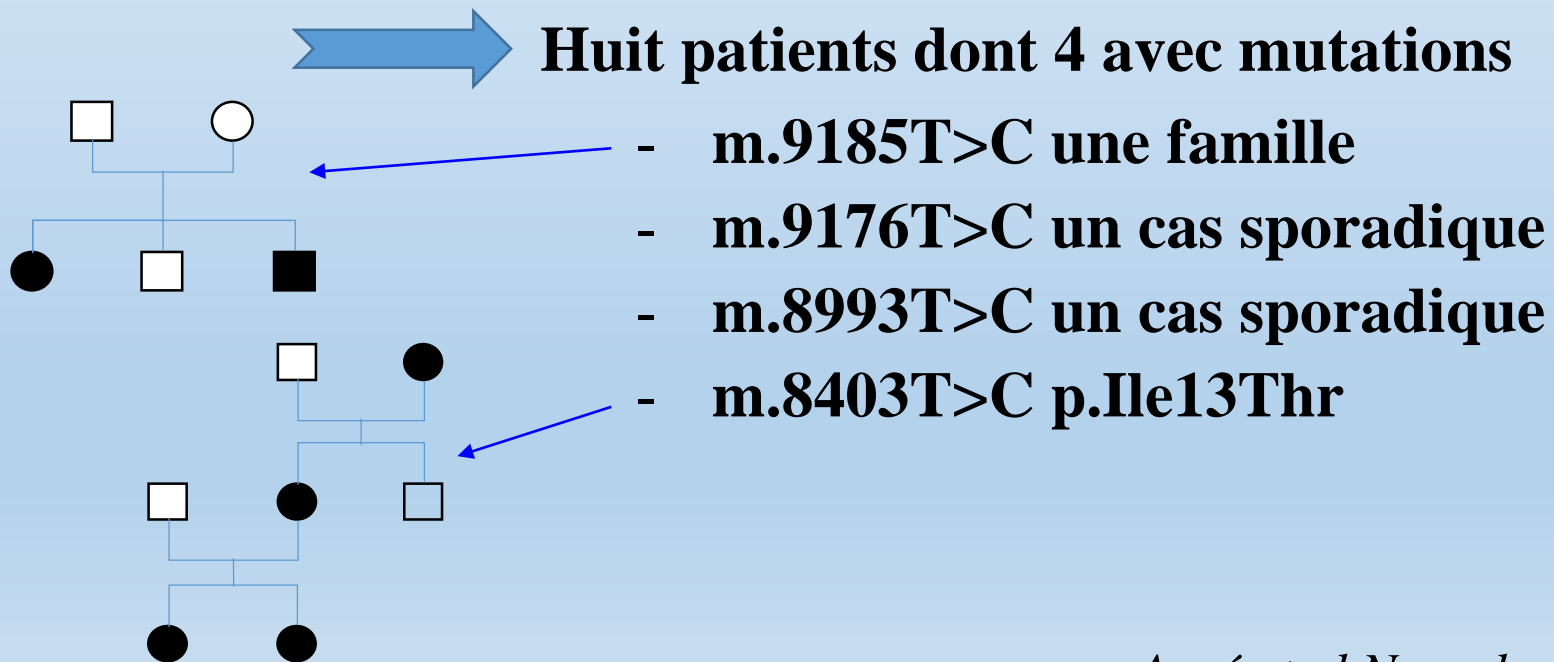


Réccurrence du tableau

Recherche par mots-clés :

- accès de paralysie (\pm acétazolamide)
- Charcot Marie Tooth « axonal »
- épisodes oculo-moteurs

+ Séquence N^{ale} des gènes *CACNL1A3*, *SCN4A* or *KCNJ2*



Mutations T>C (Leu>Pro) de *MT-ATP6*

Homoplasmie associée à :

- Myélonéuropathie (adolescence à >40ans) (~ 50%)
- Episodes de paralysie (adolescence) (~ 30%)
- Atteinte cérébrale (~ 5%)
- Nombreux atteints/famille

Hétéroplasmie associée à :

- Encéphalopathie progressive type Leigh
- Peu d'atteints/famille



Facteurs modificateurs

- sur l'ADN nucléaire
- augmentant la sévérité

Conclusions

La comparaison adultes/enfants apporte la possibilité de reconnaître :

- l'existence de facteurs génétiques modificateurs
- la possibilité de modulation fonctionnelle

Pour avancer dans l'identification des mécanismes :

- ne pas s'arrêter au diagnostic génétique
- colliger les relations génotype/phénotype
- développer les modèles cellulaires (fibroblastes)
- stocker l'ADN des patients (et leur consentement)

MERCI!

- **Aux cliniciens pour leur confiance**
- **À Claude Jardel, Sandrine Fillaut et Isabelle Lemière pour leur collaboration**
- **À vous pour votre attention**

