

## Póster

## Diagnóstico genético de paciente con enfermedad mitocondrial



Cortés, A (1), Alcázar M, Navas P, Rodríguez-Hernández MA y Asencio C (1,\*)

(1)Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, Universidad Pablo de Olavide-CSIC y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, E-41013 Sevilla, España

*Palabras clave:* PDC; PDHE1 B; PDHB; diagnóstico genético

### RESUMEN

**Motivación:** Dentro de las enfermedades mitocondriales existen síndromes clínicos perfectamente definidos, presentando los pacientes una gran variedad y asociación de signos y síntomas que pueden ir desde hipotonías hasta la muerte. Además, estos signos y síntomas pueden aparecer y modificarse a lo largo de la vida. Por todo ello, el estudio y diagnóstico de la enfermedad mitocondrial puede ser muy complejo. El diagnóstico final ha de realizarse uniendo datos clínicos, bioquímicos, genéticos y anatomopatológicos.

Las deficiencias en el complejo de la piruvato deshidrogenasa (PDC) son unas de las patologías mitocondriales más comunes, sobre todo alteraciones en la subunidad PDHE1(a). En este caso trabajamos con un paciente con signos clínicos que apuntaban a un defecto en este complejo.

**Métodos:** El diagnóstico genético ha sido realizado en base a los siguientes métodos:

- Secuenciación masiva del exoma del paciente a partir de ADN extraídos de fibroblastos de piel en cultivo.
- PCR: gracias a ella se han amplificado las regiones del genoma en las que se cree que se encuentran las mutaciones.
- Secuenciación convencional para la detección de las mutaciones encontradas en la secuenciación masiva del exoma del paciente, además de la detección de dichas mutaciones en sus progenitores.
- Base de datos de los 1000 genomas para poder comparar con secuencias de personas sanas con el fin de encontrar variantes patogénicas en el paciente.

**Resultados:** Se han encontrado dos mutaciones en heterocigosis en el gen PDHB que codifica la subunidad PDHE1B del PDC. Además, se ha comprobado que dichas mutaciones han sido aportadas por los padres, la madre es heterocigota para la mutación M101V y el padre es heterocigoto para una mutación que afecta a la maduración del primer intrón, afectando así al mensajero resultante.

**Conclusiones:** El diagnóstico genético es muy útil en el diagnóstico de las enfermedades mitocondriales. Además, la base de datos de los 1000 genomas es una herramienta de gran utilidad durante el diagnóstico, te permite comparar tu secuencia con multitud de controles publicados gracias a lo cual se gana fiabilidad en las conclusiones y se evitan problemas económicos y técnicos derivados de enviar a secuenciar controles propios. Sin embargo, los resultados expuestos en la base de datos pertenecen a personas de diferentes etnias y lugares geográficos que tendrán importantes variaciones genéticas.

### BIBLIOGRAFIA

- Suzanne D. DeBrosse (2012) Spectrum of neurological and survival outcomes in pyruvate dehydrogenase complex (PDC) deficiency: Lack of correlation with genotype. *Molecular Genetics and Metabolism* 107 (2012) 394–402.
- E. Quintana (2009) PDH E1b deficiency with novel mutations in two patients with Leigh syndrome. *J Inher Metab Dis* (2009) 32 (Suppl 1):S339–S343
- Suzanne D. DeBrosse (2012) Spectrum of neurological and survival outcomes in pyruvate dehydrogenase complex (PDC) deficiency: Lack of correlation with genotype. *Molecular Genetics and Metabolism* 107 (2012) 394–402
- A. Imbard (2011) Molecular characterization of 82 patients with pyruvate dehydrogenase complex deficiency. Structural implications of novel amino acid substitutions in E1 protein. *Molecular Genetics and Metabolism* 104 (2011) 507–516
- Gamero de Luna, Gamero Estévez (2012) Enfermedades mitocondriales. *Med fam Andal* Vol. 13, Nº. 3, diciembre 2012.