

# RESUMEN

## **Título: Aplicación de Medicina Personalizada en Patología Mitocondrial: tratamiento con nucleósidos pirimidínicos en el déficit de Timidina quinasa 2.**

Doctorando: Cristina Domínguez González

La timidina quinasa 2, codificada en el ADN nuclear, es una proteína implicada en la síntesis intramitocondrial de nucleótidos pirimidínicos (desoxitimidina monofosfato y desoxicitidina monofosfato), imprescindible en el mantenimiento del ADN mitocondrial (ADNmt). Mutaciones recesivas en el gen *TK2* causan depleción y deleciones múltiples del ADNmt que se manifiestan en forma de miopatía progresiva con edad de inicio y gravedad variable. Se desconocen las características clínicas y el pronóstico de las formas de inicio tardío (después de los 12 años), que son las menos frecuentes (con menos de 17 casos publicados en la literatura hasta el año 2019). No se dispone de ningún tratamiento para este trastorno y su mortalidad es muy alta; sólo un 27.3% de pacientes con la forma de inicio infantil sobreviven al menos 2 años después del comienzo de los síntomas.

Los objetivos de este trabajo, cuyos resultados se han publicado en los tres artículos incluidos en la tesis fueron: i) Describir la historia natural y gravedad de una serie de pacientes adultos con mutaciones en el gen *TK2*, ii) Evaluar la seguridad y eficacia de la administración de deoxinucleósidos como tratamiento del déficit de *TK2* y iii) Analizar la utilidad de los niveles plasmáticos del factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF-15), una citoquina cuya expresión es

inducida por disfunción del sistema de fosforilación oxidativa mitocondrial, como posible biomarcador tanto del pronóstico como de la respuesta al tratamiento.

Los pacientes con déficit de TK2 de inicio tardío presentaban un fenotipo clínico homogéneo y reconocible caracterizado por una miopatía progresiva, con o sin ptosis y oftalmoparesia, con afectación selectiva, precoz, intensa y progresiva del músculo diafragma y por tanto con mal pronóstico clínico. El tratamiento con desoxinucleósidos consiguió una clara mejoría clínica que se mantiene con el tiempo, o al menos, una estabilización de la enfermedad, sin efectos tóxicos relevantes, en todas las formas clínicas. El beneficio obtenido es mayor en el grupo de pacientes más graves donde este tratamiento puede detener e incluso revertir la enfermedad. Bajo tratamiento, todos los pacientes sobrevivieron y en algunos casos recuperaron la capacidad para caminar e incluso a algunos se les pudo retirar la asistencia respiratoria. Aunque la respuesta es mayor cuando el tratamiento se inicia en la edad pediátrica, los pacientes adultos también experimentaron una mejoría significativa en las pruebas funcionales respiratorias y en las pruebas cronometradas de la marcha. Los niveles de GDF-15 mostraron correlación con la gravedad de la enfermedad; estaban incrementados 60 veces en las formas de inicio temprano y rápida progresión, y 6 veces en las formas de inicio tardío, respecto a controles. En todos los pacientes tratados, los niveles de GDF-15 se redujeron de manera sostenida a medida que los pacientes mejoraban, y llegaron a valores control tras varios meses de tratamiento.

En conclusión, los resultados de esta tesis han demostrado la eficacia y seguridad del tratamiento con desoxinucleósidos en todas las formas clínicas asociadas a déficit de TK2, y la utilidad de los niveles de GDF-15 para evaluar la gravedad de la enfermedad y monitorizar la respuesta al tratamiento. Basados

en estos resultados, una empresa farmacéutica ha diseñado un ensayo clínico actualmente en marcha, con el objetivo de conseguir la aprobación por parte de las agencias reguladoras del primer fármaco capaz de modificar la historia natural de una enfermedad mitocondrial.

## **PUBLICACIONES:**

1. Domínguez-González C, Madruga-Garrido M, Mavillard F, Garone C, Aguirre-Rodríguez FJ, Donati MA, Kleinsteuber K, Martí I, Martín-Hernández E, Morealejo-Aycinena JP, Munell F, Nascimento A, Kalko SG, Sardina MD, Álvarez Del Vayo C, Serrano O, Long Y, Tu Y, Levin B, Thompson JLP, Engelstad K, Uddin J, Torres-Torronteras J, Jimenez-Mallebrera C, Martí R, Paradas C, Hirano M. Deoxynucleoside Therapy for Thymidine Kinase 2-Deficient Myopathy. *Ann Neurol*. 2019 Aug;86(2):293-303. doi: 10.1002/ana.25506. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31125140; PMCID: PMC7586249.
2. Dominguez-Gonzalez C, Badosa C, Madruga-Garrido M, Martí I, Paradas C, Ortez C, Diaz-Manera J, Berardo A, Alonso-Pérez J, Trifunov S, Cuadras D, Kalko SG, Blázquez-Bermejo C, Cámara Y, Martí R, Mavillard F, Martin MA, Montoya J, Ruiz-Pesini E, Villarroya J, Montero R, Villarroya F, Artuch R, Hirano M, Nascimento A, Jimenez-Mallebrera C. Growth Differentiation Factor 15 is a potential biomarker of therapeutic response for TK2 deficient myopathy. *Sci Rep*. 2020 Jun 22;10(1):10111. doi: 10.1038/s41598-020-66940-8. PMID: 32572108; PMCID: PMC7308386.
3. Domínguez-González C, Hernández-Lain A, Rivas E, Hernández-Voth A, Sayas Catalán J, Fernández-Torrón R, Fuiza-Luces C, García García J, Morís G, Olivé M, Miralles F, Díaz-Manera J, Caballero C, Méndez-Ferrer B, Martí R, García Arumi E, Badosa MC, Esteban J, Jimenez-Mallebrera C, Encinar AB, Arenas J, Hirano M, Martin MÁ, Paradas C. Late-onset thymidine kinase 2 deficiency: a review of 18 cases. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 May 6;14(1):100. doi: 10.1186/s13023-019-1071-z. PMID: 31060578; PMCID: PMC6501326.