

BASES MOLECULARES DE LOS DEFECTOS EN EL COMPLEJO MITOCONDRIAL ETF/ETF-QO

Hugo Rocha¹, Célia Nogueira¹, Esmeralda Martins², Esmeralda Rodrigues³, Miguel Leão⁴, Carmen Sousa¹, Helena Fonseca¹, Ana Marcão¹, Ana Gaspar⁵, Otilia Brandão⁶, Helena Santos⁷, Teresa Coelho⁸, J. Miguel Ribeiro⁹ y Laura Vilarinho¹.

1-Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge – Porto, Portugal; 2- Unidade de Doenças Metabólicas do Centro Materno Infantil do Norte, Centro Hospitalar do Porto, Portugal; 3- Unidade de Doenças Metabólicas do Hospital Pediátrico Integrado do Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal; 4- Serviço de Neuropediatria do Hospital Pediátrico Integrado do Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal; 5 - Unidade de Doenças Metabólicas do Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal; 6 – Serviço de Anatomía Patológica do Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal; 7 – Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar V.N.Gaia/Espinho, Portugal; 8 – Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar do Porto, Portugal; 9 – Serviço de Medicina Intensiva do Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

Defectos en el complejo mitocondrial ETF/ETF-QO (ETF - flavoproteína transferidora de electrones; ETF-QO - flavoproteína transferidora de electrones ubiquinona oxidorreductasa), resultan en la disfunción secundaria de 11 deshidrogenasas que utilizan este complejo para transferir los electrones a la cadena de transporte electrónico, bloqueando la β -oxidación de los ácidos grasos, de aminoácidos y de la colina. Defectos en el funcionamiento del complejo resultan en una deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasas (MADD; aciduria glutárica tipo II; OMIM 231680) que representa un grupo muy heterogéneo de enfermedades metabólicas tanto desde el punto de vista clínico como molecular. Pueden tener como causa mutaciones en los genes que codifican para las subunidades del complejo (*ETF*, *ETFB* y *ETFDH*), genes que codifican los transportadores de riboflavina, del transporte ó de la síntesis del FAD. Bioquímicamente, las MADD se caracterizan por la acumulación de acilcarnitinas de cadena corta, media y larga, siendo su detección la abordaje primaria al diagnóstico, incluso en cribado neonatal. La multiplicidad de defectos genéticos que pueden cursar por una disfunción del complejo ETF/ETF-QO (creyéndose que siguen sin estar identificados todos), el hecho de que no siempre están presentes los marcadores bioquímicos evidentes (acumulación de las acilcarnitinas características) y la grande variabilidad clínica son factores que conducen a una dificultad aumentada en de diagnóstico de este grupo de errores congénitos del metabolismo. En este panorama el conocimiento de la epidemiología molecular es fundamental. Los autores presentaran las bases moleculares de los trastornos en el funcionamiento del complejo ETF/ETF-QO en Portugal.

Del total de los 13 pacientes identificados, seis se han detectado con alteraciones en el cribado neonatal, siendo el resto anteriores a la implementación del cribado expandido en Portugal y se presentaran de forma sintomática. Un total de 11 pacientes presenta mutaciones en el gen *ETFDH*, uno con mutaciones en el *ETFB* y otro con mutaciones en el transportador de riboflavina *SLC52A2*. La mayoría de los pacientes tienen mutaciones en el gene *ETFDH*, siendo la mutación p.P534L la más frecuente, estando presente en 9 de los alelos mutados.

En conclusión, a pesar de que el cribado neonatal haya revolucionado el diagnóstico de la mayoría de las formas de MADD, para otras donde los marcadores bioquímicos no se encuentran alterados, el diagnóstico sigue basado en tests moleculares. La multiplicidad de genes implicados hace de la

secuenciación de nueva generación un abordaje de elección para la identificación de mutaciones en este grupo de errores congénitos del metabolismo.