

Nerfs, muscles, mitochondries...



Julien Cassereau

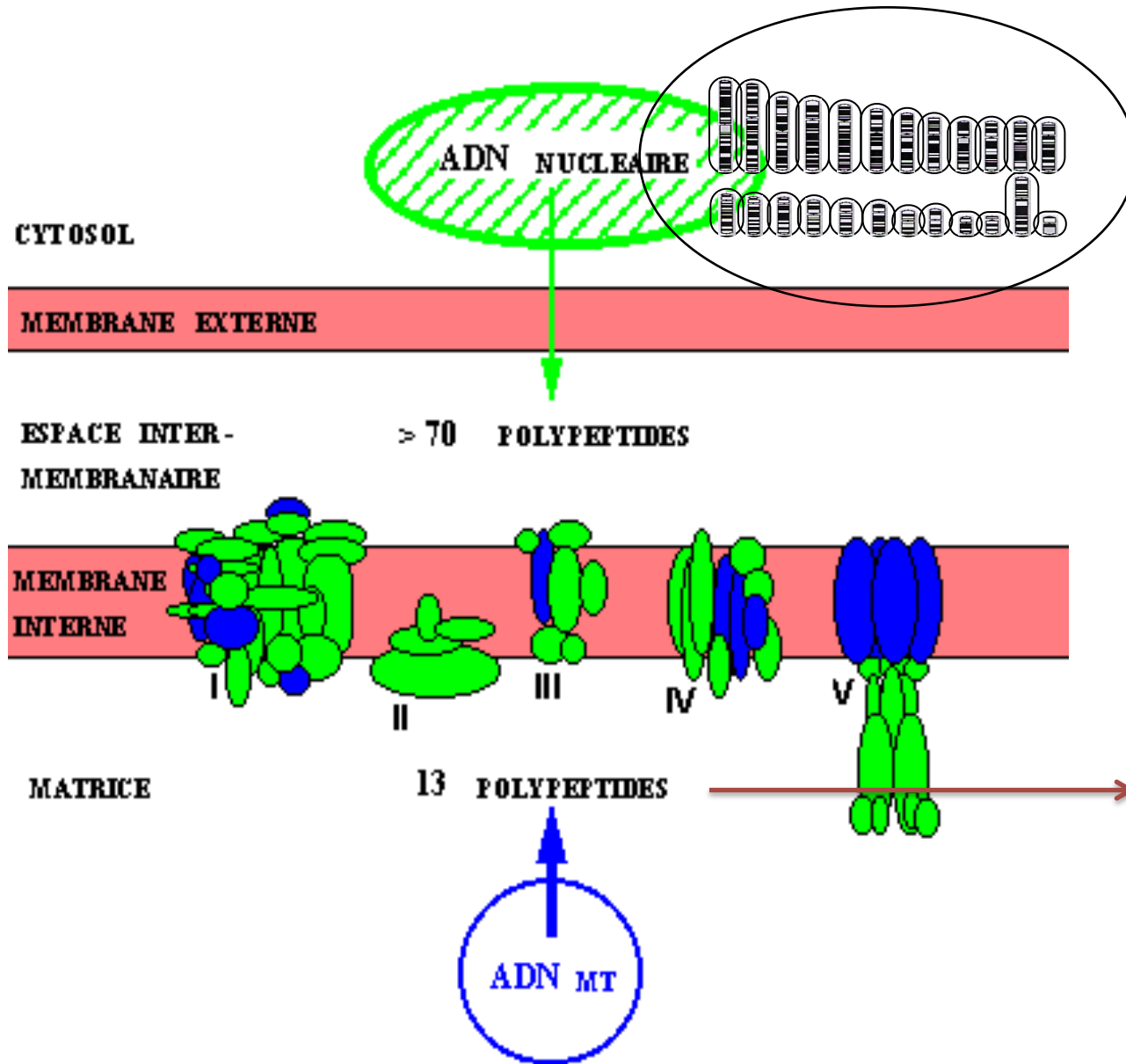
Département de Neurologie - CHU Angers

Centre de référence des Maladies Neuromusculaires Nantes-Angers

UMR CNRS 6214 - Inserm U1083

Mode de transmission

Complexité de la génétique mitochondriale



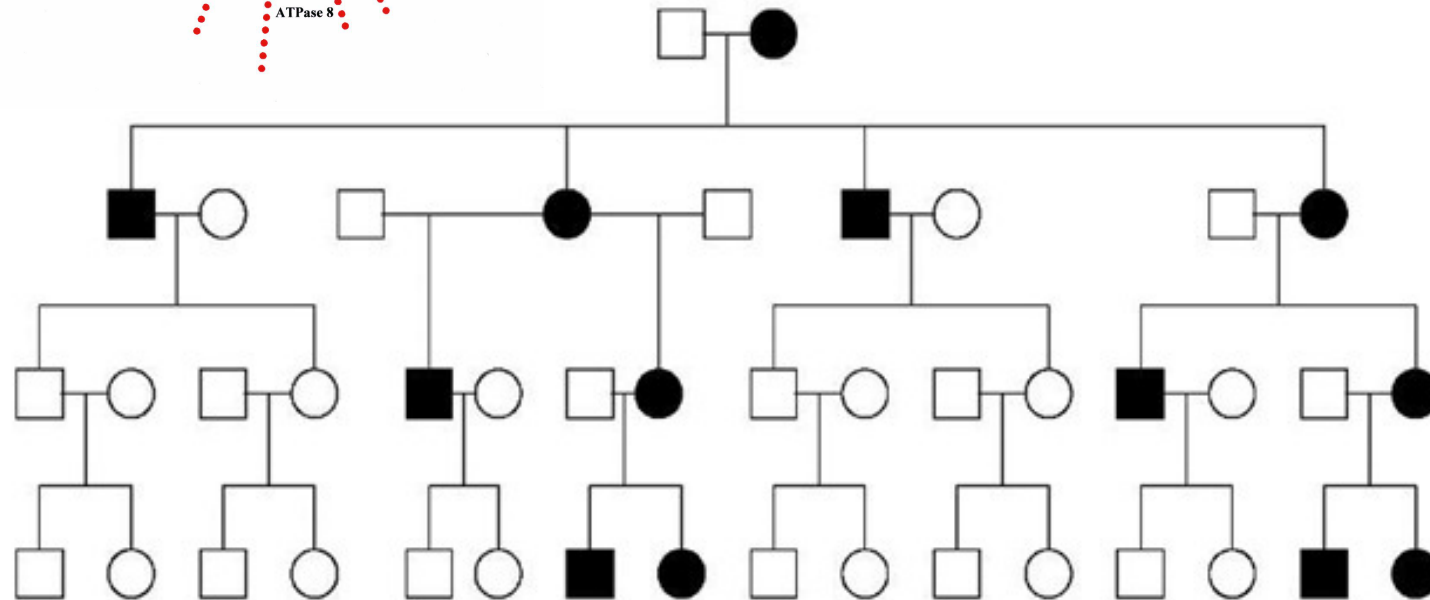
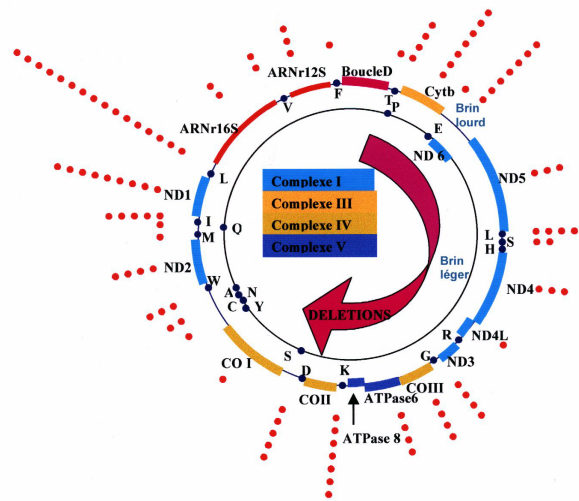
DOUBLE ORIGINE GENETIQUE DE LA CHAINE RESPIRATOIRE

CI: 7/39 SU
 CII: 0/4 SU
 CIII: 1/10 SU
 CIV: 3/13 SU
 CV: 2/12 SU

+ 22 ARNt,
 2 ARNr

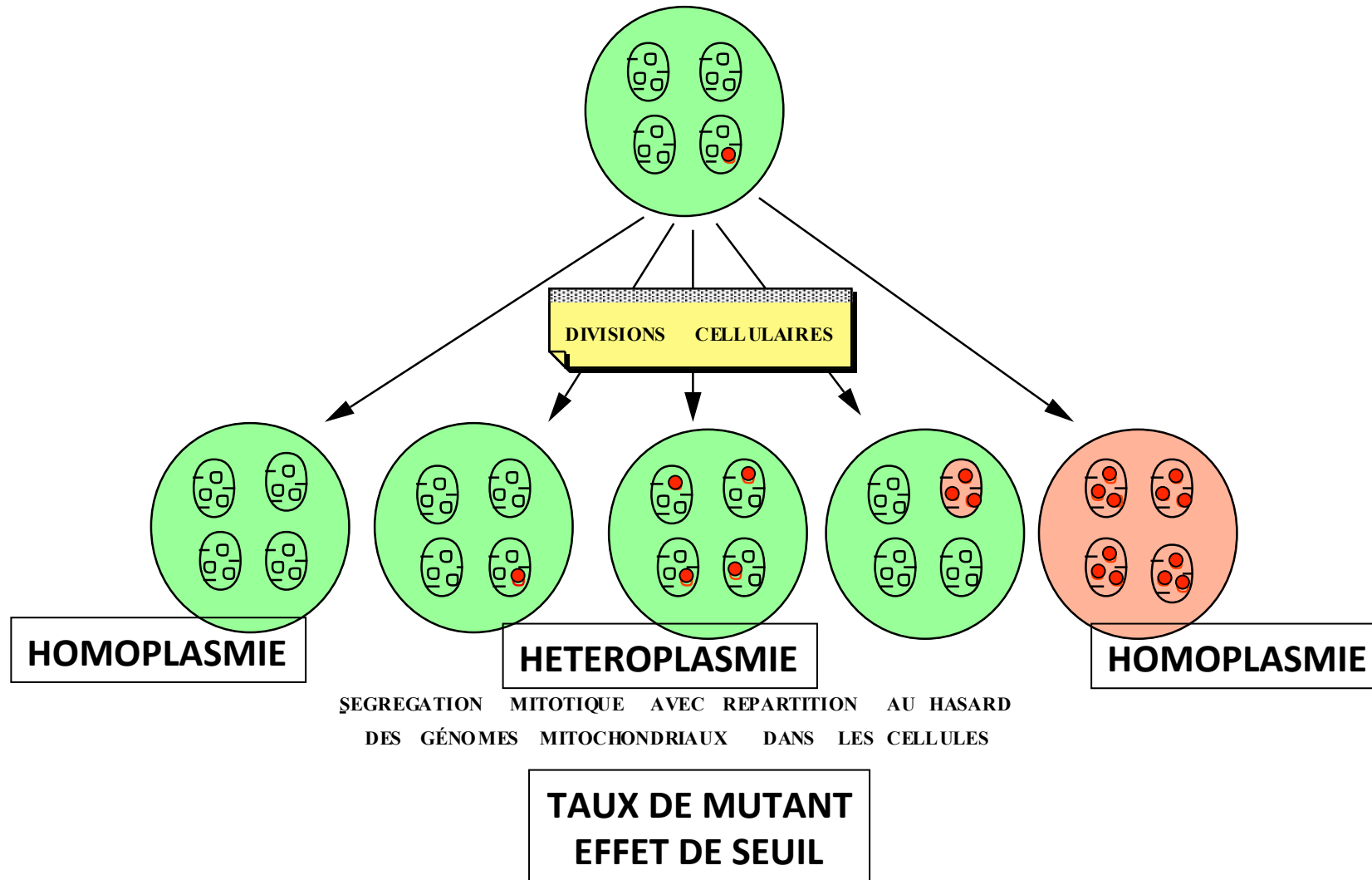
DOUBLE ORIGINE GÉNÉTIQUE DE LA CHAINE RESPIRATOIRE

TRANSMISSION MATERNELLE DE l'ADNmt

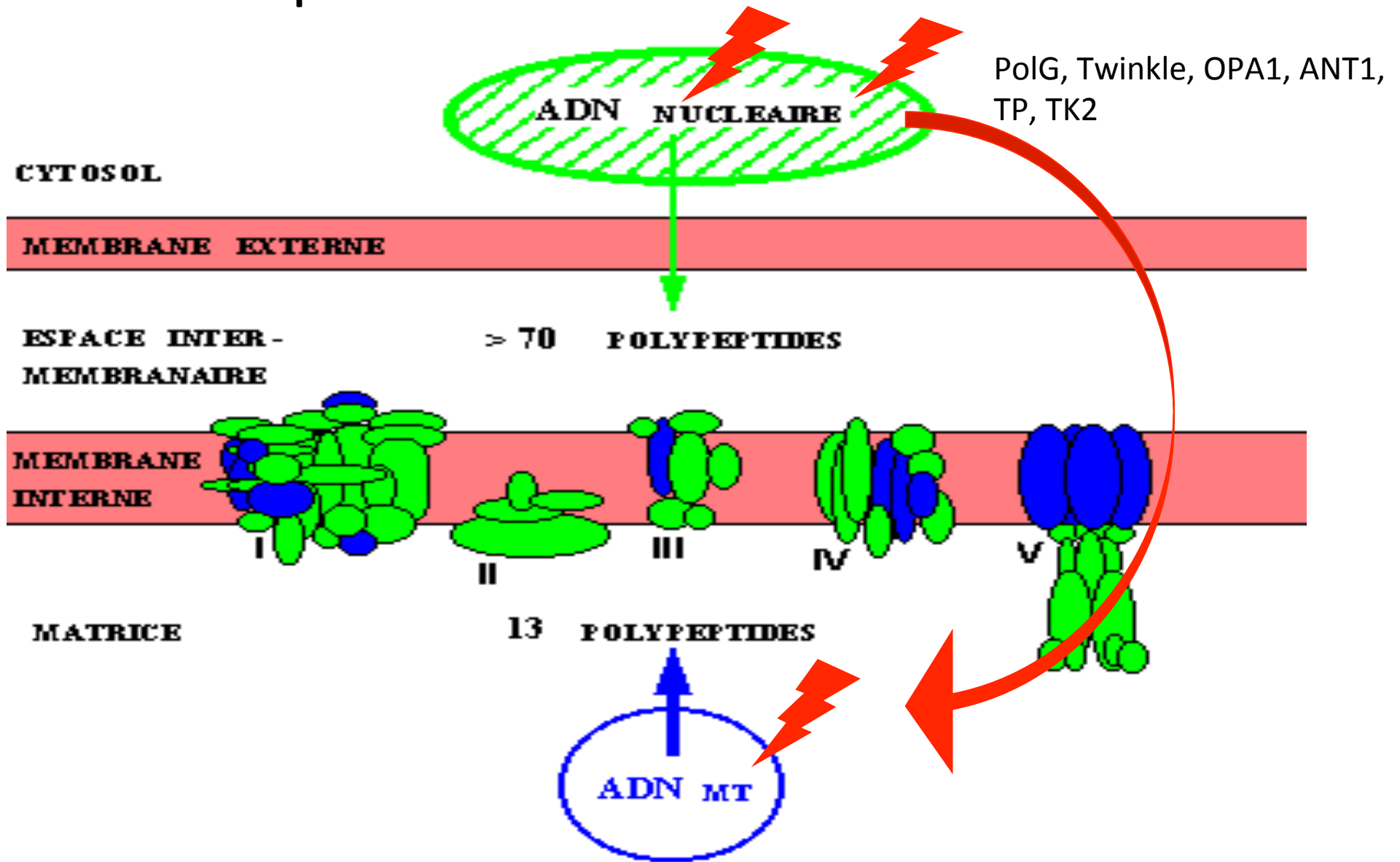


- Destruction spécifique (1995)
- Ubiquitination des mitochondries paternelles (1999)

SÉGRÉGATION MITOTIQUE



Concept de maintenance mitochondriale



DOUBLE ORIGINE GÉNÉTIQUE DE LA CHAÎNE RESPIRATOIRE

PRESENTATION CLINIQUE

**Les maladies mitochondriales =
affections dues à un dysfonctionnement
de la chaîne respiratoire mitochondriale**

Système nerveux : hypotonie, ataxie cérébelleuse, myoclonie, syndrome de Leigh, polyodystrophie progressive, spasticité, retard psychomoteur régression psychomotrice, retard mental, leucodystrophie, atrophie corticale, neuropathie périphérique

Cheveux secs et cassants

Atrophie optique de Leber

Rétinite pigmentaire ptosis, cataracte, ophtalmoplégie externe progressive

Défaillance hépatique, insuffisance hépatocellulaire, hépatomégalie,

Anémie sidéroblastique, neutropénie, thrombopénie

Diarrhée, atrophie villositaire, vomissements

Pigmentation anormal des régions de la peau exposées au soleil

Surdité de perception

Système endocrinien : déficit en hormone de croissance, hypéraldostéronisme, hypoparathyroïdisme

Myocardiopathie, bloc auriculoventriculaire

Insuffisance pancréatique externe, diabète

Tubulopathie proximale, insuffisance rénale

Myopathie, atrophie musculaire, myoglobinuries récurrentes, hypotonie, myalgie, intolérance à l'effort

Hétérogénéité clinique
Symptômes très divers

Associations illégitimes

Age de début

Aggravation avec l'âge

Symptômes évocateurs
(ptosis, surdité, diabète)

Toutes les cellules de l'organisme dépendent de leur chaîne respiratoire

SYMPTÔMES DES MALADIES MITOCHONDRIALES

- **MUSCLE** (Intolérance à l' exercice, PEO, Faiblesse surtout proximale)
- **CERVEAU** (Démence, Epilepsie, Ataxie...)
- **NERF PÉRIPHÉRIQUE** (Axonopathie, N démyélinisante....)
- **ORGANES DES SENS** (Rétinopathie, Surdité, A. optique)
- **COEUR** (Cardiomyopathie, Tr. de conduction...)
- **HORMONES** (Diabète, Insuf parathyroïde, Hypofertilité...)
- **REIN** (Tubulopathie, Glomérulopathie, Insuffisance rénale...)
- **FOIE** (Cirrhose, Insuffisance hépatique,...)
- **SANG** (Anémie sidéroblastique...)

> 300 entités cliniques
(Naviaux, Mitochondrion 2004)

MELAS
MERRF
MIDD
LHON
PEARSON disease
CPEO, arPEO, adPEO
KEARNS-SAYRE sd
Myopathies
Cardiomyopathies
Exercice intolerance
deafness
LEIGH sd
NARP sd
MLASA
BARTH sd
IOSCA
SANDO
SCAE
ALPERS sd
MOHR-TRANEBJAERG sd (DDP)
Sideroblastic anemia and ataxia
Paraganglioma
GRACILE sd
ADOA
CMT2A
FRIEDREICH ataxia
...

Place du système nerveux périphérique dans les mitochondriopathies

La neuropathie n'est en général pas parmi les symptômes prédominant du phénotype mitochondrial (Di Donato et al, 2009)

Fréquente mais souvent infraclinique (Mancuso et al., 2012)

La recherche d'une neuropathie est donc une étape souvent très utile dans l'enquête étiologique, intérêt de l'ENMG

En pratique, 3 situations cliniques:

1. La neuropathie périphérique est un symptôme parmi d'autres au cours d'un syndrome mitochondrial classique
2. La neuropathie périphérique est le symptôme prédominant ou révélateur
3. La neuropathie périphérique est apparemment isolée

1ère situation:

Neuropathie au cours d'un syndrome mitochondrial classique

- **MELAS** : Myopathie, Encéphalopathie, Acidose Lactique et des tableaux neurologiques aigus (pseudo AVC)
- **MERRF**: Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers

MELAS

Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and
Stroke-like episodes

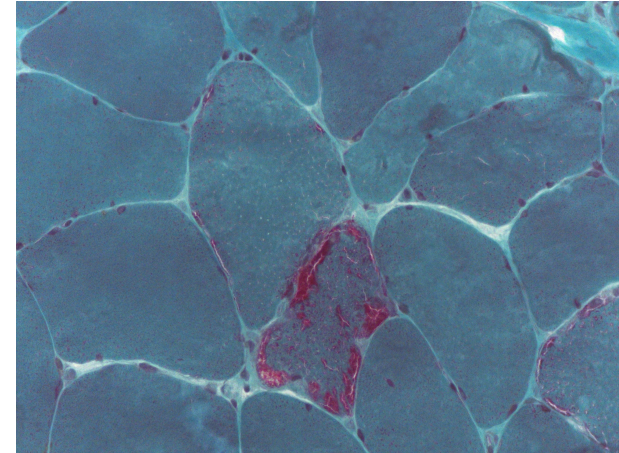
mutation 3243A>G

- **Clinique:**
- Début: entre 5 et 15 ans
- Hémiparésies à rechute (déficit modéré → hémiplégie)
- Hyperlactacidémie
- Epilepsie
- myopathie
- **ENMG:** Neuropathie retrouvée chez 20% des patients: axonale en général. 1 cas démyélinisant (Rusanen et al, 1995)

MERRF

Myoclonus Epilepsy and Ragged Red Fibers
mutation 8344A>G dans le gène (MT-TK) de l'ARN de transfert de la lysine
(ARNt Lys)

- **Clinique:**
- Début: enfance ou âge adulte
- Epilepsie myoclonique progressive
- Ataxie
- Surdité
- Myopathie
- lipomes
- **ENMG: Neuropathie sensitive axonale ou démyélinisante** (Nahashima et al, 2001):
mutation 3271 (T-C).



(Schoffer and Grant, 2002)

2ème situation:

**Neuropathie comme symptôme prédominant ou révélateur
d'un syndrome mitochondrial**

3 syndromes à évoquer:

1. NARP: neuropathie ataxiante, rétinite pigmentaire

2. MNGIE: Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy

3. SANDO: Sensory Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia

Syndrome NARP

Neurogenic weakness, ataxia, retinis pigmentosa

Mutation de la sous unité 6 de l'ATPase MT ATP6 (complexe V) de la chaîne respiratoire (ADN mt) (Holt et al, 1990)

Clinique: association inconstante

- une ataxie mixte (cérébelleuse et proprioceptive),
- d'une rétinite pigmentaire,
- faiblesse musculaire proximale,
- surdité,
- retard mental, crise d'épilepsie

ENMG: Neuropathie axonale à nette prédominance sensitive

Syndrome MNGIE

Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy

Mutation du gène thymidine phosphorylase (ADN nucléaire)

Clinique:

- troubles gastro intestinaux sévères,
- ophtalmoplégie chronique progressive, ptosis,
- +/- surdité, atteinte cérébelleuse
- neuropathie sensitivo motrice

ENMG: neuropathie démyélinisante ou mixte (Hirano et al, 1994; Nishino et al, 2000)



Syndrome SANDO

Sensory Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia

Mutation du gène POLG (nucléaire). Autosomique récessive

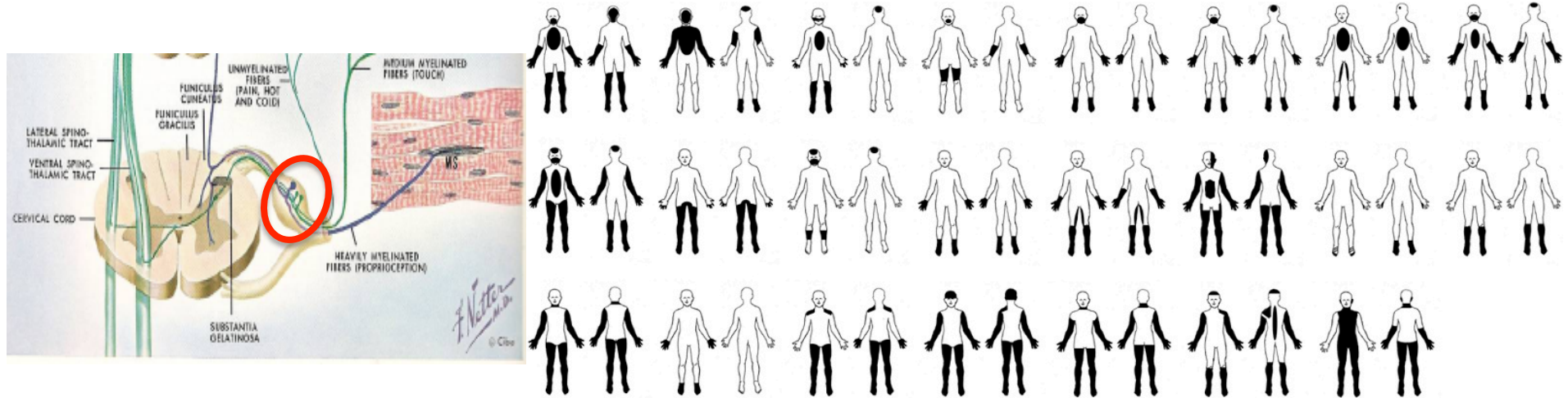
Multiples délétion de l'ADN mt (Fadic et al, 1997)

Clinique:

- neuropathie sensitive ataxiante,
- dysarthrie,
- ophthalmoparésie

ENMG: neuronopathie sensitive (ganglionopathie) (Fadic, 1997; Maisonobe et al, 1999; Van Goethem et al, 2003)

Ganglionopathie : et si c'était POLG?



Gorson et al JNNP 2008

Cliniquement:

troubles proprioceptifs+ ataxie

Non longueur dépendante

Sans déficit moteur

Abolition des ROT

Très lentement évolutif depuis plusieurs années

ENMG: diminution importante ou abolition des potentiels sensitifs

Pas d'atteinte des potentiels moteurs. Détection normale

NORMES				
MOTEUR			SENSITIF	
	AMPLITUDES	VITESSES		AMPLITUDES
	En mV	En m/s		En μ V
Fibulaire	> 2	> 42		> 8
Tibial	> 5	> 42	Sural	> 8
Median	> 5	> 48		> 8
Ulnaire	> 6	> 48		> 8
			Radial	> 15

MOTEUR			SENSITIF	
	AMPLITUDES	VITESSES		AMPLITUDES
	En mV	En m/s		En μ V
Fibulaire	4/4	41/42		NO/1
Tibial	7/8	42/44	Sural	2/1
Median	9/9	53/55		NO/NO
Ulnaire	8/10	50/52		NO/NO
			Radial	2/NO

Pas d'activité spontanée,
Tracés de contraction normaux.

Causes à Rechercher :

- Neuronopathie sensitive - paranéoplasique avec K pulmonaire, **anticorps anti Hu**,
- **Sd de Goujerot-Sjögren**, maladie coeliaque, cirrhose biliaire primitive,
- **Cisplatine**,
- Intoxication B6,
- cytopathie mitochondriale,

Sensory neuropathy in patients harbouring recessive polymerase γ mutations

Nichola Z. Lax,^{1,2} Roger G. Whittaker,^{1,3} Philippa D. Hepplewhite,¹ Amy K. Reeve,^{1,2} Emma L. Blakely,¹ Evelyn Jaros,^{4,5} Paul G. Ince,⁶ Robert W. Taylor,¹ Peter R. W. Fawcett³ and Doug M. Turnbull^{1,2}

SENSORY ATAXIC NEUROPATHY WITH DYSARTHRIA AND OPHTHALMOPARESIS (SANDO) IN LATE LIFE DUE TO COMPOUND HETEROZYGOUS *POLG* MUTATIONS

MICHAEL D. WEISS, MD,¹ and RUSSELL P. SANETO, DO, PhD²

¹Department of Neurology, University of Washington Medical Center, Box 356115, 1959 NE Pacific Street, Seattle, Washington 98195, USA

²Division of Pediatric Neurology, Seattle Children's Hospital, Seattle, Washington, USA

Accepted 24 November 2009

Muscle Nerve 41: 882–885, 2010

Phenotypic spectrum associated with mutations of the mitochondrial polymerase γ gene

Rita Horvath,¹ Gavin Hudson,⁷ Gianfrancesco Ferrari,¹¹ Nancy Fütterer,² Sofia Ahola,¹³ Eleonora Lamantea,¹¹ Holger Prokisch,⁵ Hanns Lochmüller,³ Robert McFarland,^{7,9} V. Ramesh,⁹ Thomas Klopstock,⁴ Peter Freisinger,² Fabrizio Salvi,¹² Johannes A. Mayr,¹⁵ Rene Santer,⁶ Marketa Tesarova,¹⁶ Jiri Zeman,¹⁶ Bjarne Udd,¹⁴ Robert W. Taylor,⁷ Douglass Turnbull,⁷ Michael Hanna,¹⁰ Doreen Fialho,¹⁰ Anu Suomalainen,¹³ Massimo Zeviani¹¹ and Patrick F. Chinnery^{7,8}



Contents lists available at ScienceDirect

Biochimica et Biophysica Acta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bbatio



Review

DNA polymerase gamma and mitochondrial disease: Understanding the consequence of *POLG* mutations

Sherine S.L. Chan*, William C. Copeland*

Neurol Sci (2012) 33:209–212
DOI 10.1007/s10072-011-0631-3

LETTER TO THE EDITOR

MELAS/SANDO overlap syndrome associated with *POLG1* mutations

Niels Hansen · Thomas Zwarg · Isabel Wanke ·
Stephan Zierz · Oliver Kastrup · Marcus Deschauer

Ophtalmoplégie externe
chronique
Neuropathie sensitive
Myopathie
Ataxie cérébelleuse
Insuffisance hépatocellulaire
(Alpers)
Epilepsie myoclonique
Sd parkinsonien
Sd MELAS like
Sd MNGIE like....

OBSERVATION

POLG1 Mutations Manifesting as Autosomal Recessive Axonal Charcot-Marie-Tooth Disease

Timothy Harrower, MRCP; Joanna D. Stewart, BSc; Gavin Hudson, PhD; Henry Houlden, MRCP(UK); Graham Warner, MRCP; Dominic G. O'Donovan, FRCPath; Leslie J. Findlay, FRCP; Robert W. Taylor, PhD; Rajith De Silva, FRCP; Patrick F. Chinnery, PhD, FRCP

(REPRINTED) ARCH NEUROL/VOL 65 (NO. 1), JAN 2008

WWW.ARCHNEUROL.COM

Quand penser à une ganglionopathie héréditaire par mutation POLG?

- Ptosis
- Surdité
- Syndrome c r belleux
- Diab te
-  pilepsie
- Atrophie optique



Autres gènes de la maintenance mitochondriale : twinkle (C10Orf2)

Sensory ataxic neuropathy due to a novel *C10Orf2* mutation with probable germline mosaicism

Abstract—The authors describe siblings with progressive external ophthalmoplegia (PEO) due to a novel heterozygous A to G transition at nucleotide 988 of *C10Orf2* (*Twinkle*). The mutation was not identified in parents' blood, hair follicles, buccal mucosa, or urinary epithelium, indicating germ line mosaicism. One sibling presented with sensory ataxic neuropathy, dysarthria, and ophthalmoparesis (SANDO), a phenotype previously associated with the *PCLG1* gene, highlighting the clinical overlap in autosomal PEO.

NEUROLOGY 2006;84:371–373

G. Hudson, BSc*; M. Deschauer, MD*; K. Busse, MD; S. Zierz, MD; and P.F. Chinnery, PhD MRCP

Autres gènes de la maintenance mitochondriale : OPA1 (atrophie optique dominante)

doi:10.1093/brain/awm272

Brain (2008), 131, 329–337

Mutation of *OPA1* causes dominant optic atrophy with external ophthalmoplegia, ataxia, deafness and multiple mitochondrial DNA deletions: a novel disorder of mtDNA maintenance

Gavin Hudson,¹ Patrizia Amati-Bonneau,² Emma L. Blakely,¹ Joanna D. Stewart,¹ Langping He,¹ Andrew M. Schaefer,¹ Philip G. Griffiths,³ Kati Ahlqvist,⁴ Anu Suomalainen,⁴ Pascal Reynier,² Robert McFarland,¹ Douglass M. Turnbull,^{1,5} Patrick F. Chinnery^{1,5} and Robert W. Taylor^{1,5}

doi:10.1093/brain/awq007

Brain 2010; 133; 771–786 | 771

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

Multi-system neurological disease is common in patients with *OPA1* mutations

P. Yu-Wai-Man,^{1,2} P. G. Griffiths,^{1,2} G. S. Gorman,¹ C. M. Lourenco,³ A. F. Wright,⁴ M. Auer-Grumbach,⁵ A. Toscano,⁶ O. Musumeci,⁶ M. L. Valentino,⁷ L. Caporali,⁷ C. Lamperti,⁸ C. M. Tallaksen,⁹ P. Duffey,¹⁰ J. Miller,¹¹ R. G. Whittaker,¹ M. R. Baker,^{11,12} M. J. Jackson,¹¹ M. P. Clarke,² B. Dhillon,¹³ B. Czermin,¹⁴ J. D. Stewart,¹ G. Hudson,¹ P. Reynier,^{15,16} D. Bonneau,^{15,16} W. Marques Jr,³ G. Lenaers,¹⁷ R. McFarland,¹ R. W. Taylor,¹ D. M. Turnbull,¹ M. Votruba,^{18,19} M. Zeviani,⁸ V. Carelli,⁷ L. A. Bindoff,^{20,21} R. Horvath,^{1,22} P. Amati-Bonneau^{15,16} and P. F. Chinnery^{1,23}

3ème situation:

Neuropathie comme symptôme en apparence isolé

Cadre des neuropathies héréditaires de type CMT

1. MFN2 (CMT2A):

- CMT axonal le plus fréquent , transmission dominante.
- Atrophie optique , Sd pyramidal (Zuchner et al, 2006)

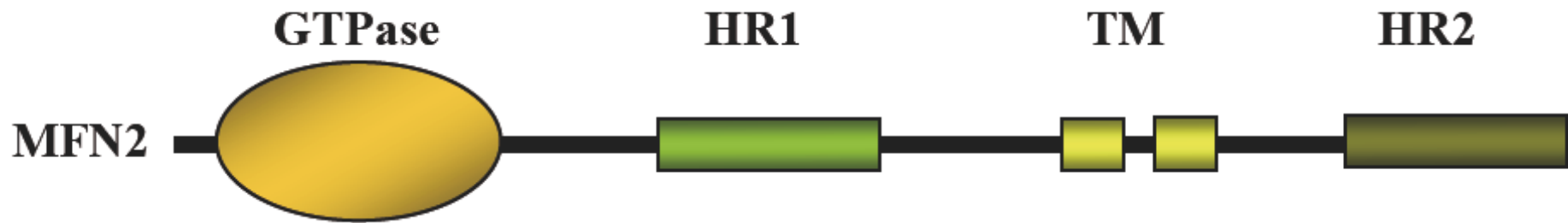
2. GDAP1(CMT4A/2K)

- CMT axonal mais qq formes dites démyélinisantes. Transmission récessive ou dominante (rares) (Cassereau et al, 2011).
- Paralysie des cordes vocales, diaphragmatiques

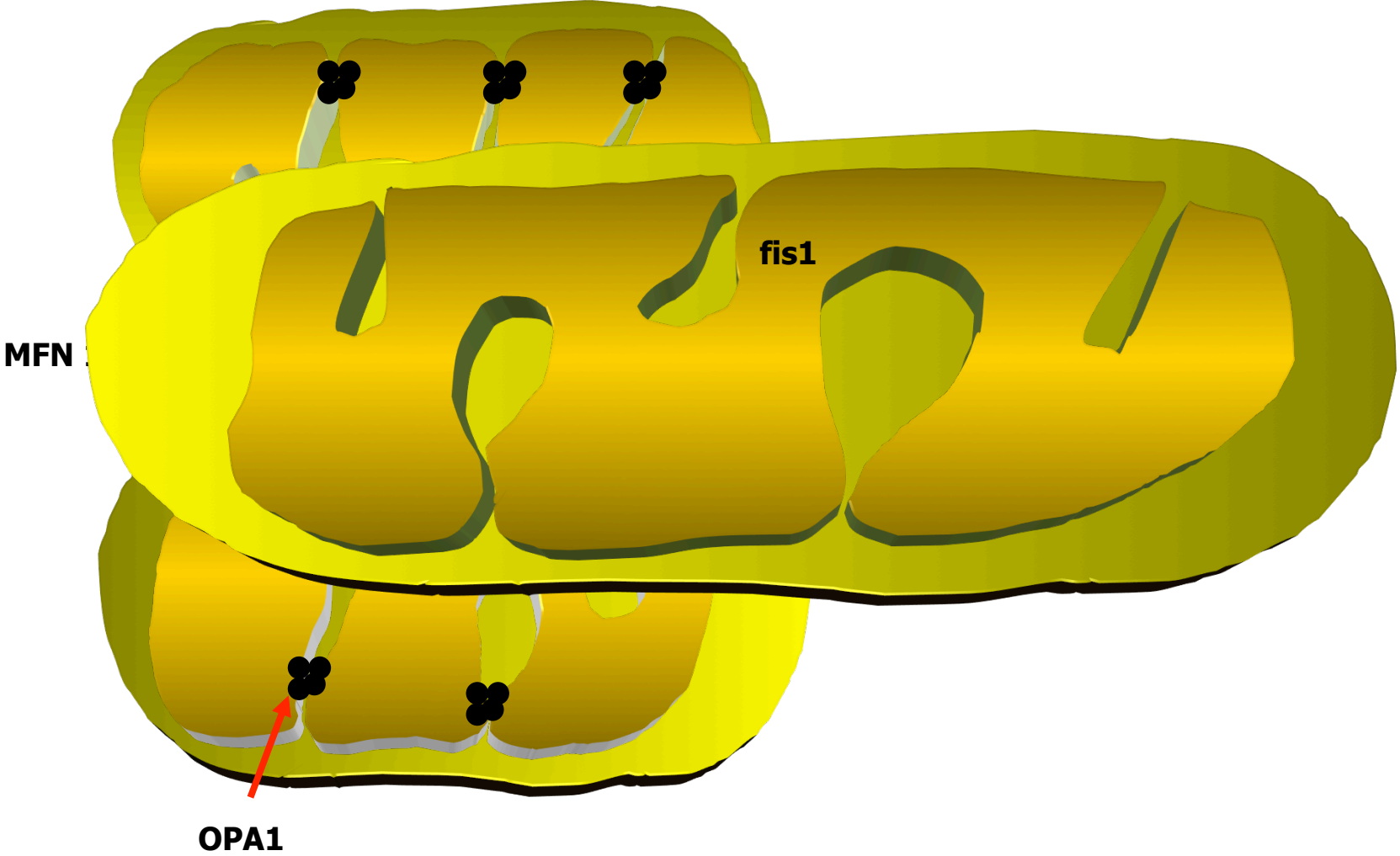
3. Nouveaux gènes des CMT: (Pareyson et al, 2013)

- PDK3 (CMTX6)
- MT-ATP6: transmission maternelle, moteur++
- SURF1 (CMT4): ataxie, nystagmus, surdité

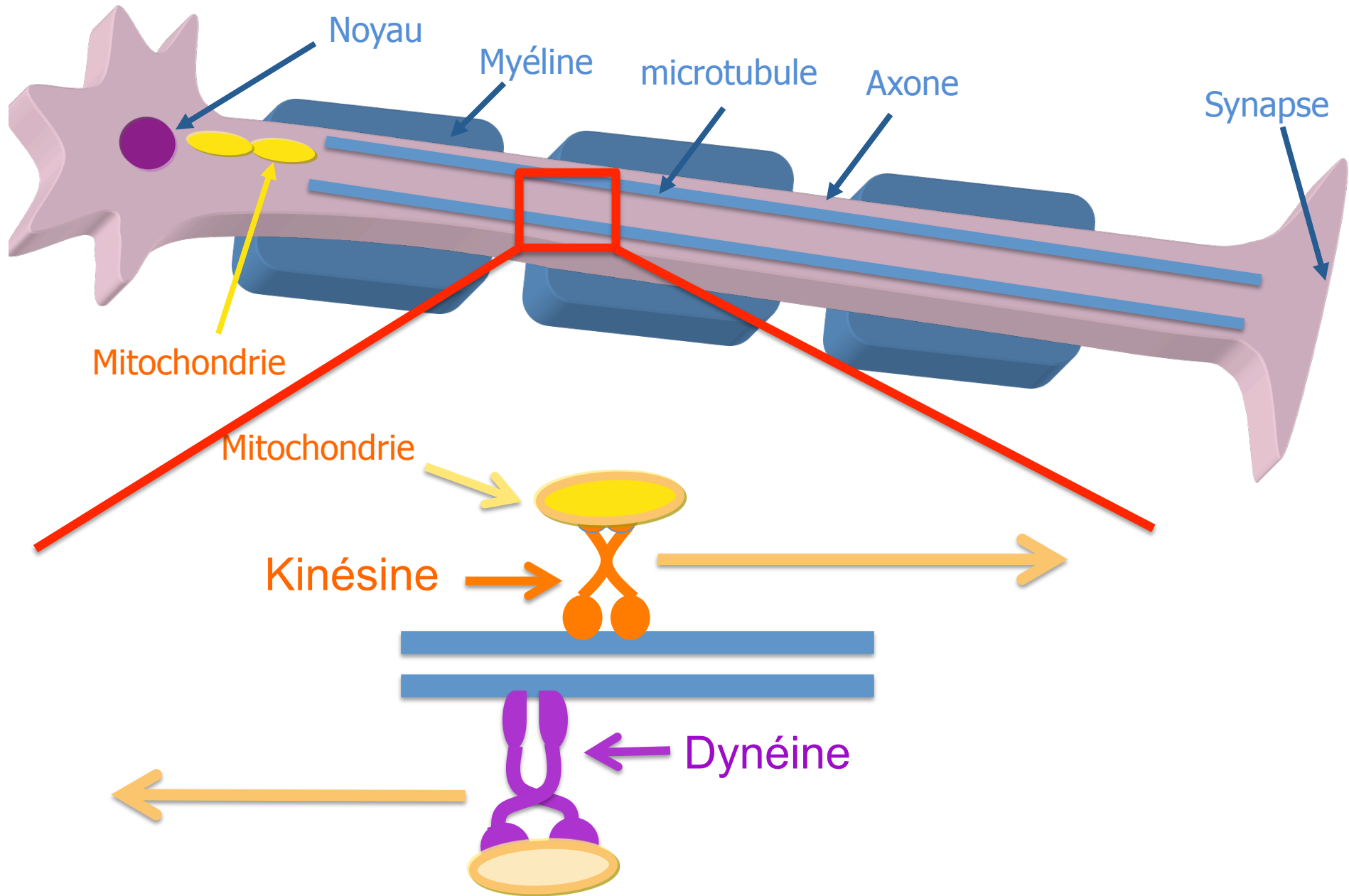
La protéine MFN2:



Fusion



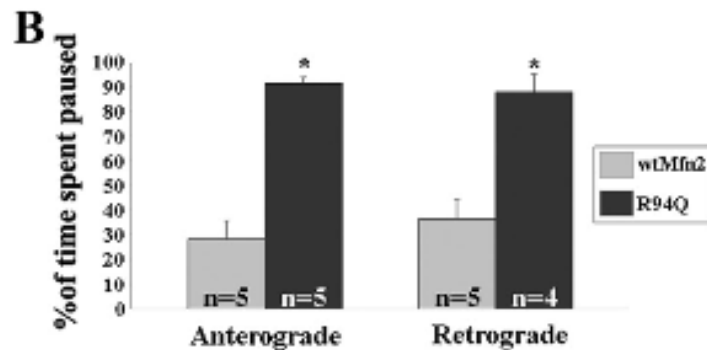
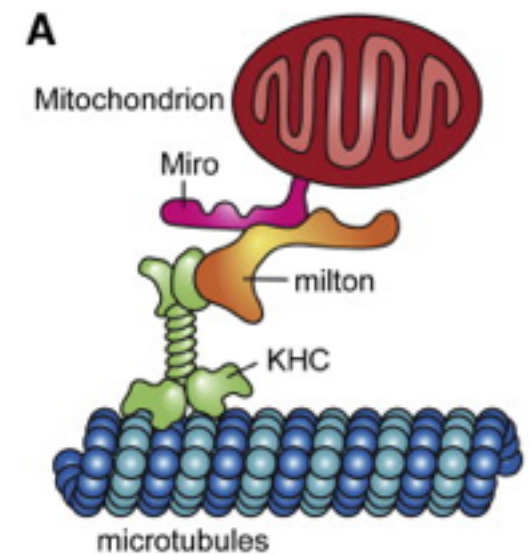
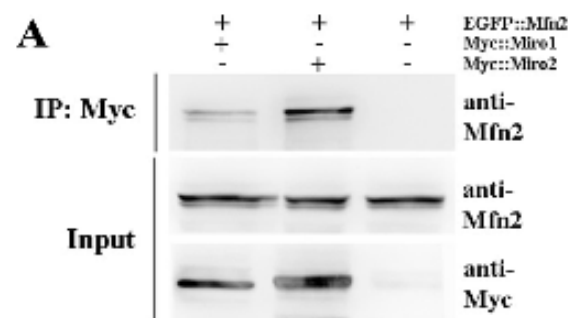
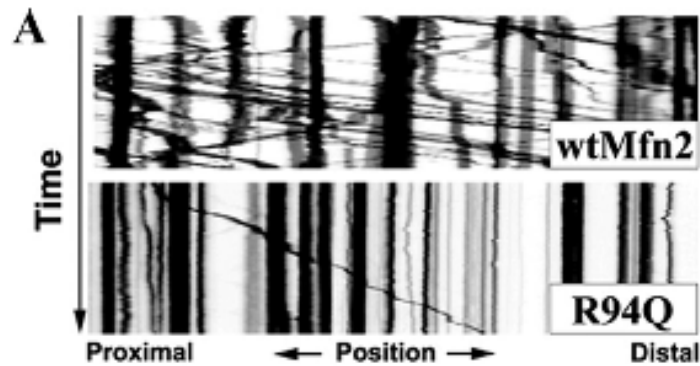
Transport axonal



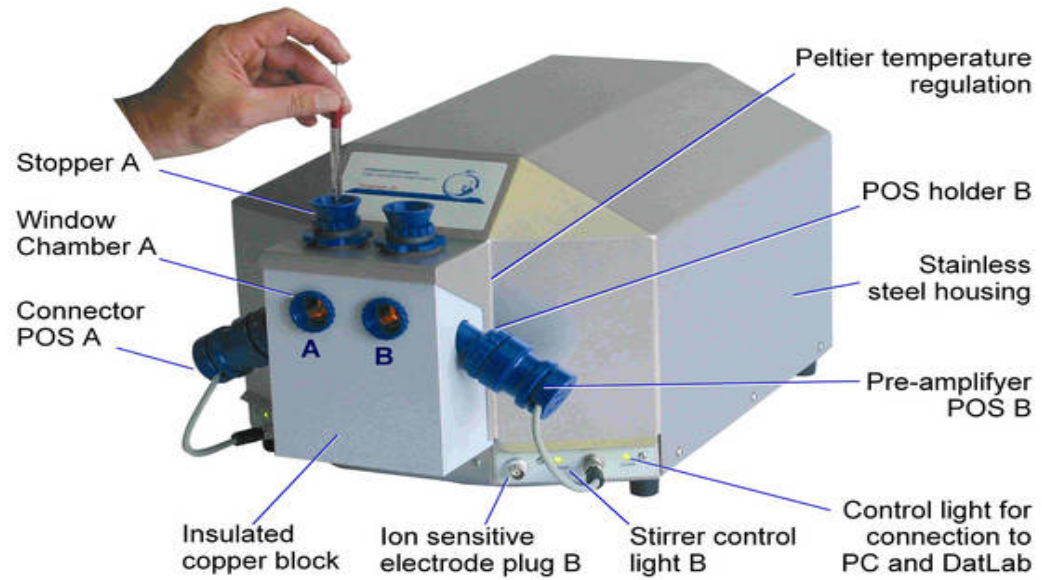
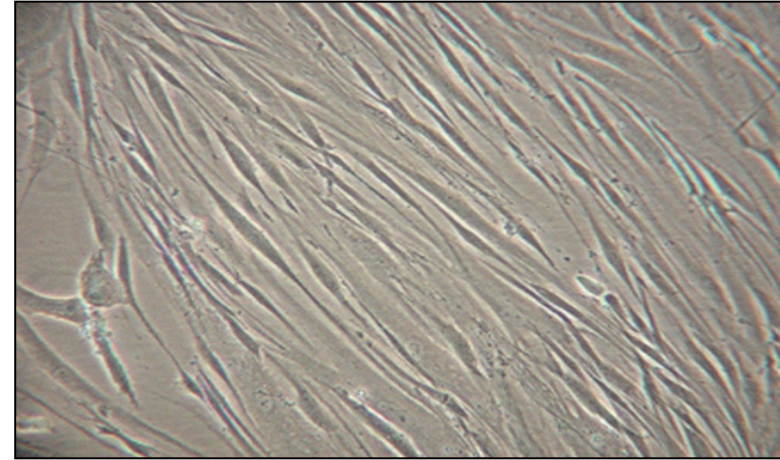
Mitofusin 2 Is Necessary for Transport of Axonal Mitochondria and Interacts with the Miro/Milton Complex

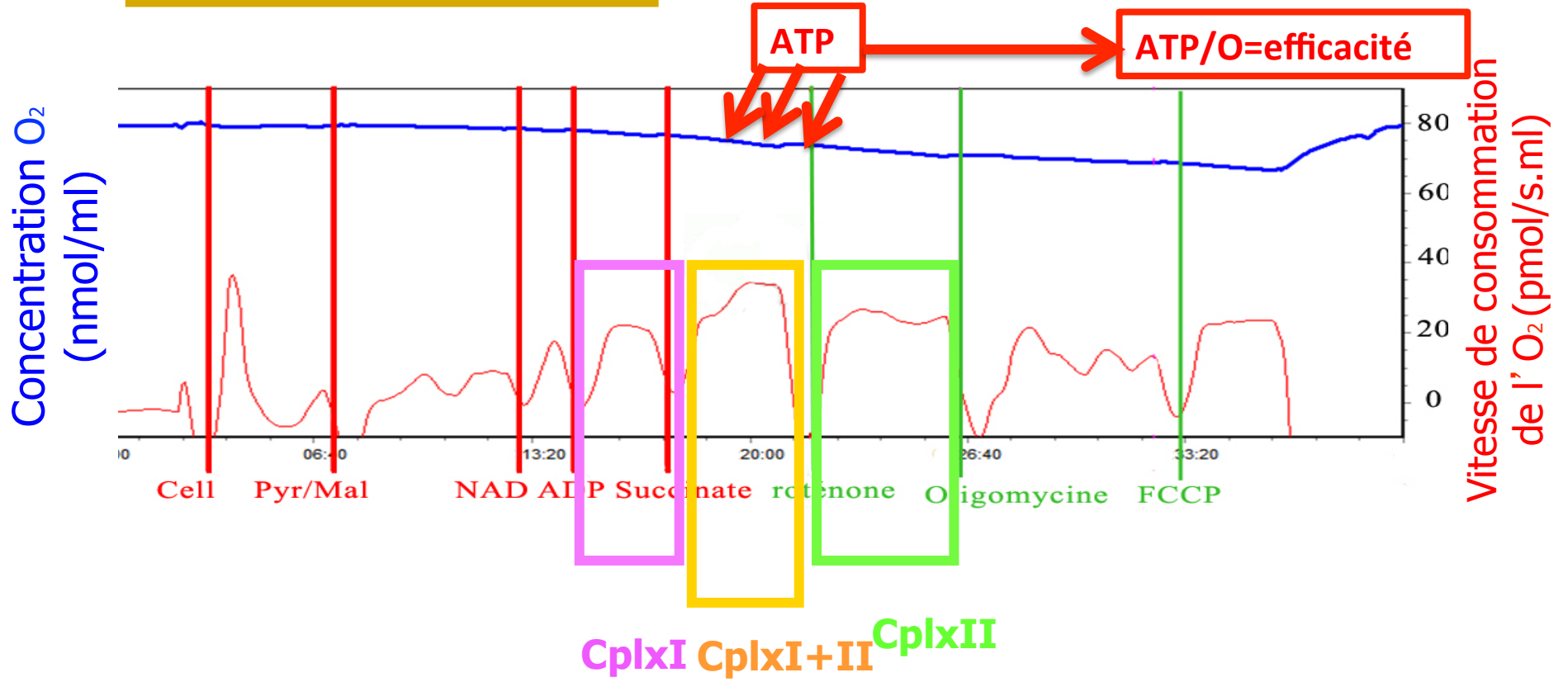
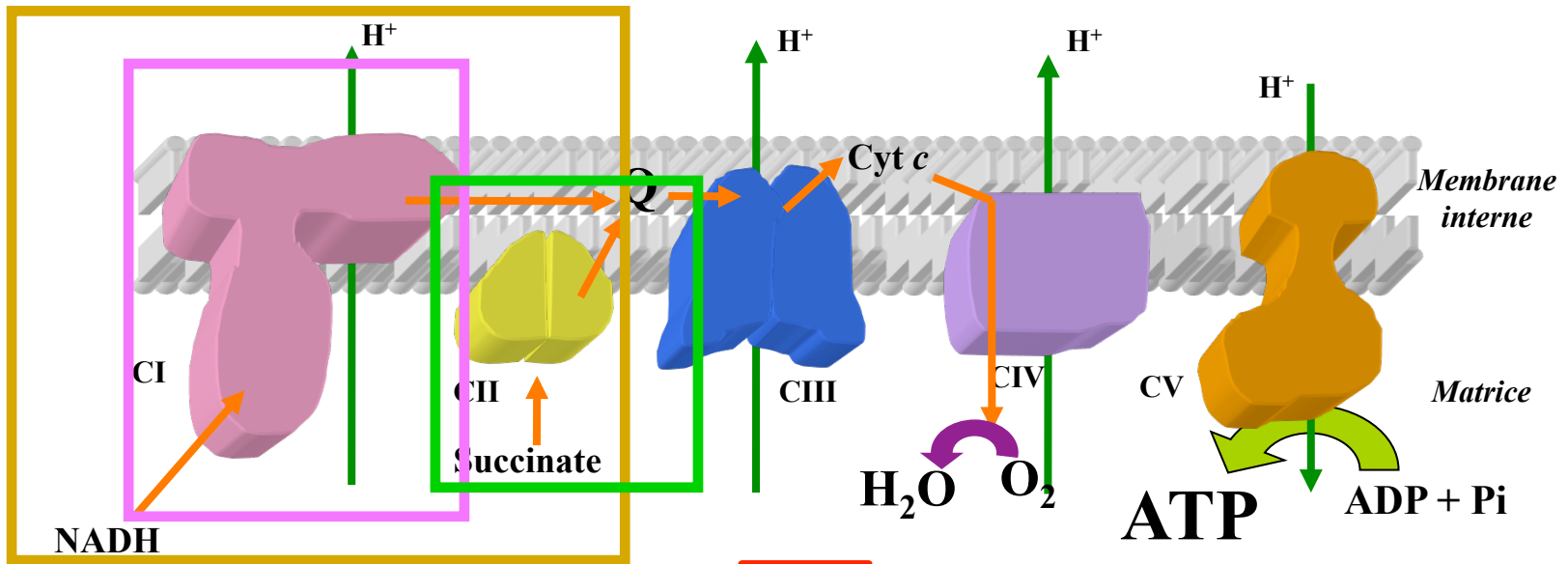
Albert Misko,¹ Sirui Jiang,¹ Iga Wegorzewska,¹ Jeffrey Milbrandt,^{1,2} and Robert H. Baloh^{1,2}

¹Department of Neurology and ²Hope Center for Neurological Diseases, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri 63110



MFN2 permet une interaction entre la mitochondrie et la tubuline via le complexe MIRO/MILTON

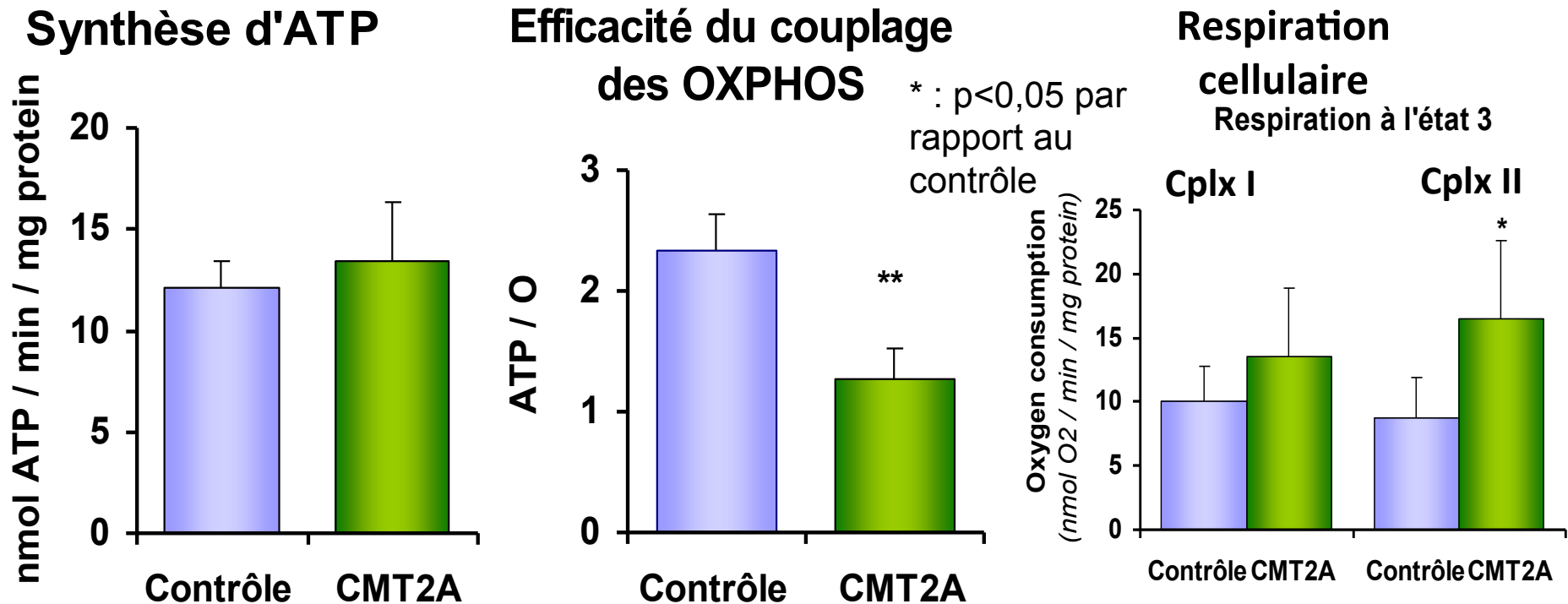




Mitochondrial Coupling Defect in Charcot–Marie–Tooth Type 2A Disease

Dominique Loiseau, PharmD,^{1,2} Arnaud Chevrollier, PhD,¹ Christophe Verny, MD,³ Virginie Guillet, BS,¹ Naïg Gueguen, PhD,^{1,4} Marie-Anne Pou de Crescenzo, PhD,^{1,2} Marc Ferré, Eng,^{1,4} Marie-Claire Malinge, PharmD,⁴ Agnès Guichet, MD,⁴ Guillaume Nicolas, MD, PhD,³ Patrizia Amati-Bonneau, MD,^{1,4} Yves Malthiery, MD, PhD,^{1,2,4} Dominique Bonneau, MD, PhD,^{1,2,4} and Pascal Reynier, MD, PhD^{1,2,4}

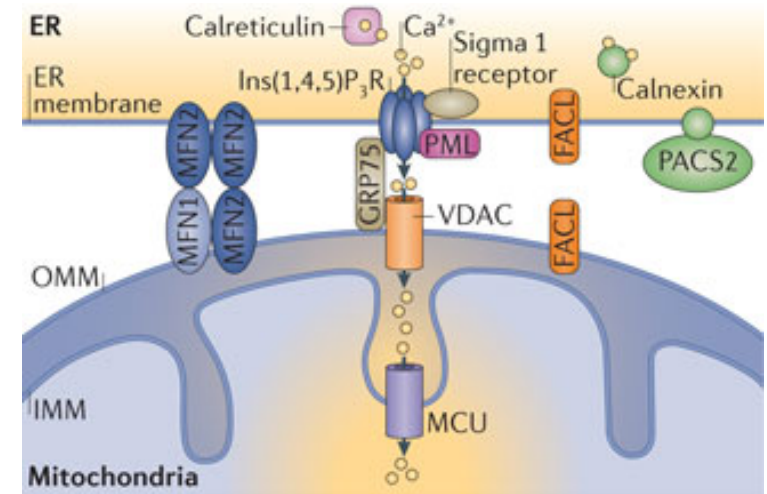
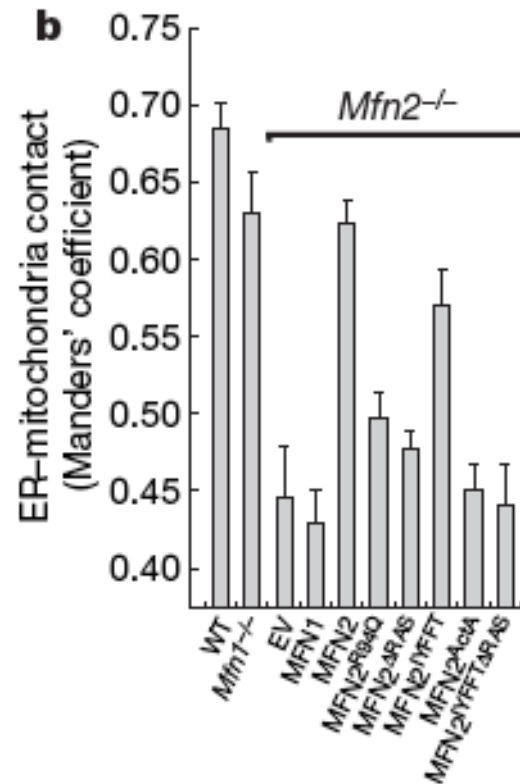
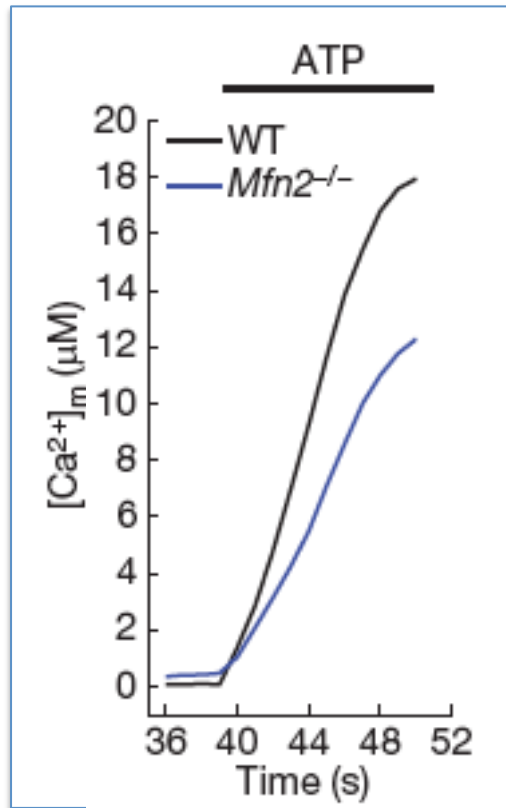
Ann Neurol 2007;61:315–323



Diminution de l'efficacité de la chaîne respiratoire

Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria

Olga Martins de Brito¹ & Luca Scorrano^{1,2}



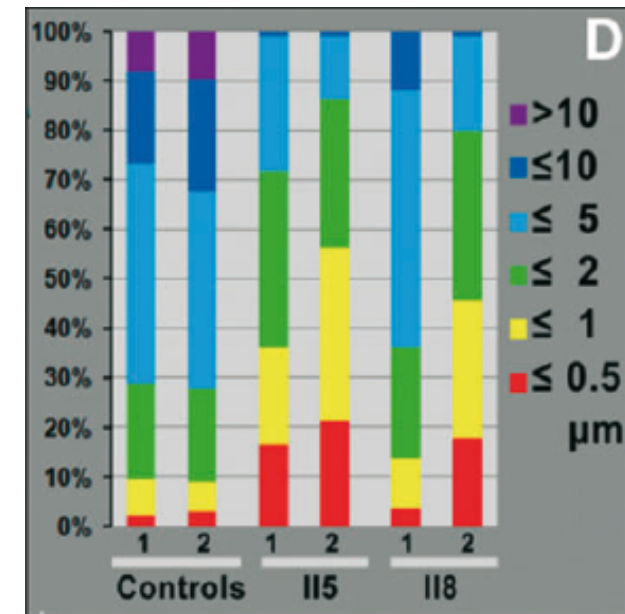
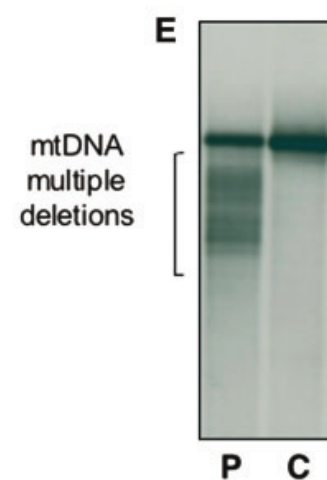
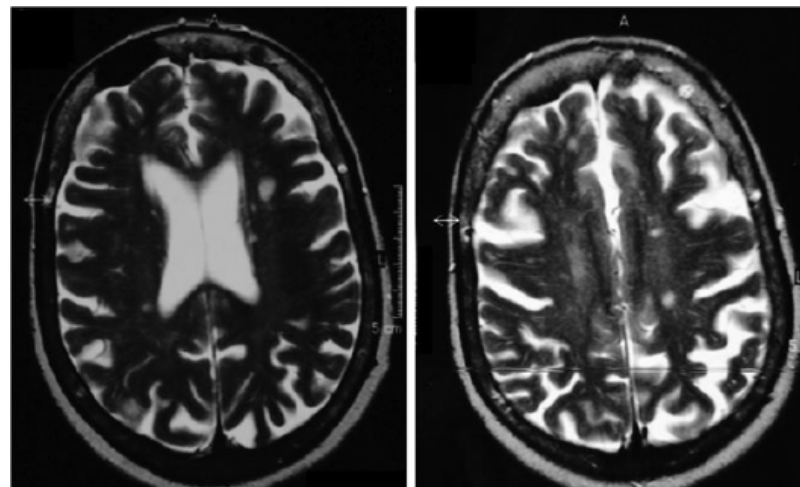
Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Rizzuto et al. 2012

Rôle de MFN2 dans l'homéostasie calcique
Interaction mitochondrie/RE

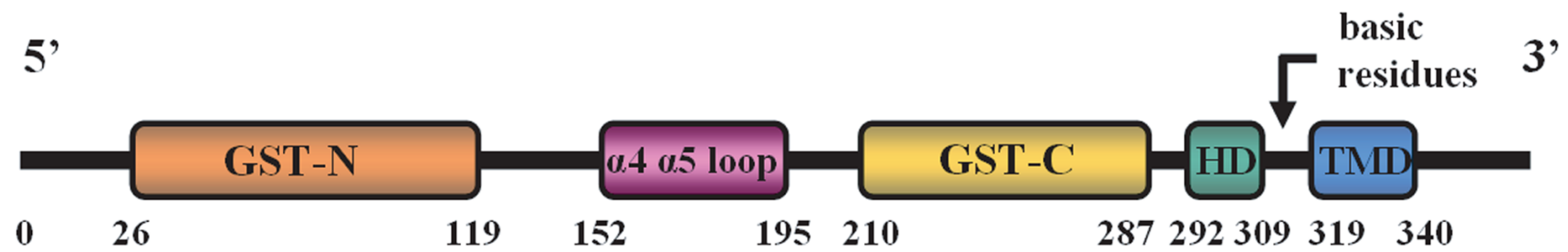
The *MFN2* gene is responsible for mitochondrial DNA instability and optic atrophy 'plus' phenotype

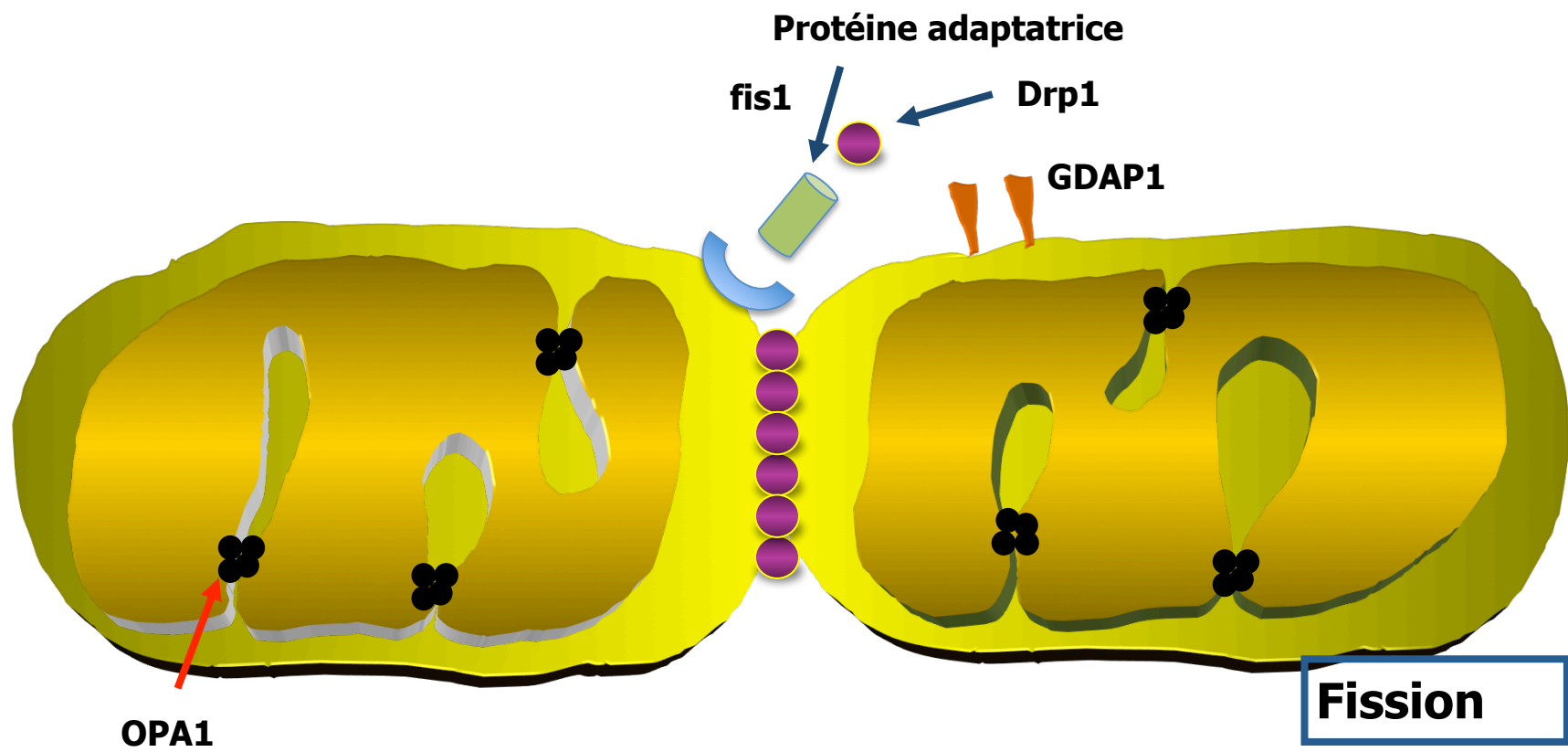
Cécile Rouzier,^{1,2} Sylvie Bannwarth,^{1,2} Annabelle Chaussonot,¹ Arnaud Chevrollier,^{3,4} Annie Verschueren,⁵ Nathalie Bonello-Palot,⁶ Konstantina Fragaki,^{1,2} Aline Cano,⁷ Jean Pouget,⁵ Jean-François Pellissier,⁸ Vincent Procaccio,^{3,4} Brigitte Chabrol⁷ and Véronique Paquis-Flucklinger^{1,2}



Ratios	IV / I	IV / II	IV / III	IV / V	IV / CS
Control values	5.02–21.78	3.09–9.60	0.98–3.76	2.83–7.98	1.04–2.71
Patient II-5	2.66	1.74	0.52	1.88	0.53
Patient II-8	3.64	2.52	0.29	2.12	0.49

La protéine GDAP1:

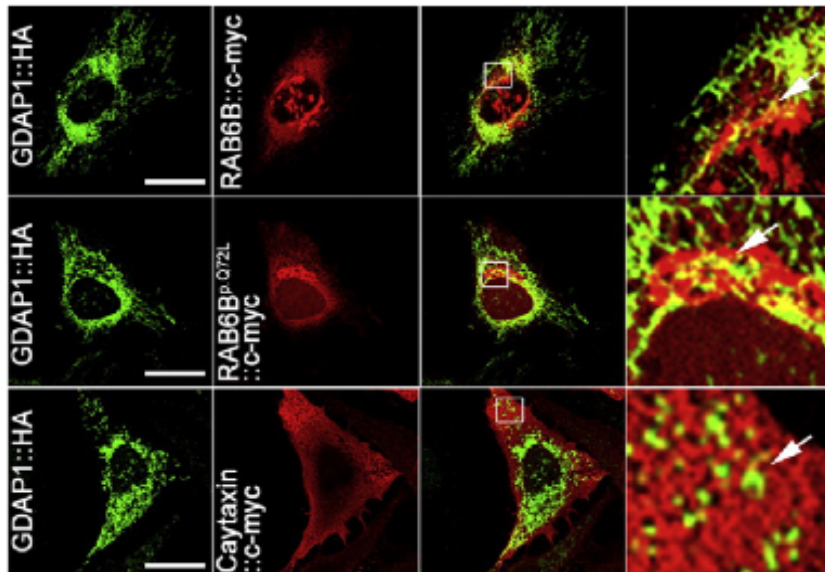
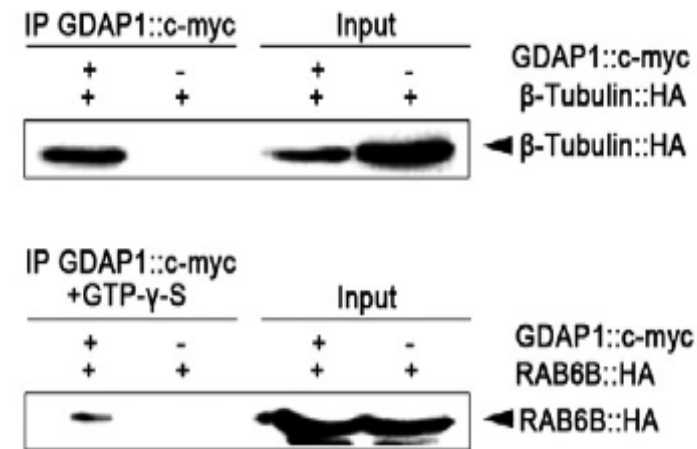
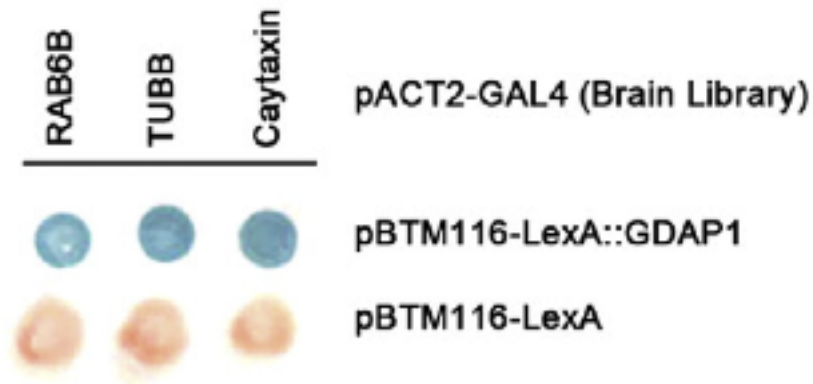




Silencing of the Charcot–Marie–Tooth disease-associated gene *GDAP1* induces abnormal mitochondrial distribution and affects Ca^{2+} homeostasis by reducing store-operated Ca^{2+} entry

David Pla-Martín ^{a,b,c,1}, Carlos B. Rueda ^{b,d,1}, Anna Estela ^{a,b,c}, Maribel Sánchez-Piris ^a, Paloma González-Sánchez ^{b,d}, Javier Traba ^{b,d}, Sergio de la Fuente ^e, Luca Scorrano ^{f,g}, Jaime Renau-Piqueras ^h, Javier Alvarez ^e, Jorgina Satrústegui ^{b,d,*}, Francesc Palau ^{a,b,c,i,**}

Neurobiology of Disease 55 (2013) 140–151

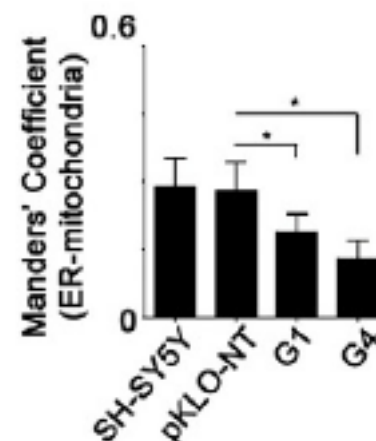
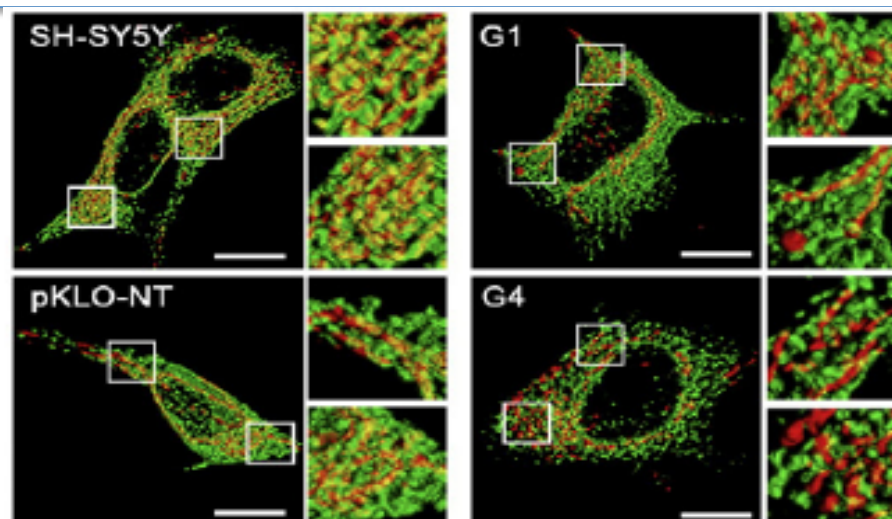
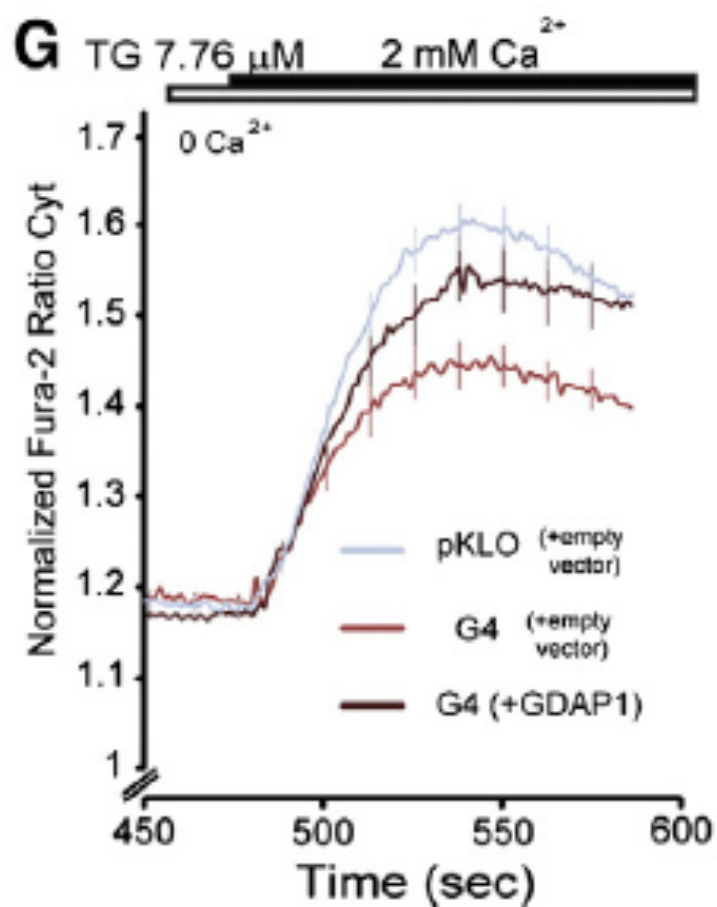


GDAP1 favoriserait l'interaction entre mitochondries et la tubuline
Rôle dans le transport rétrograde et antérograde.

Silencing of the Charcot–Marie–Tooth disease-associated gene *GDAP1* induces abnormal mitochondrial distribution and affects Ca^{2+} homeostasis by reducing store-operated Ca^{2+} entry

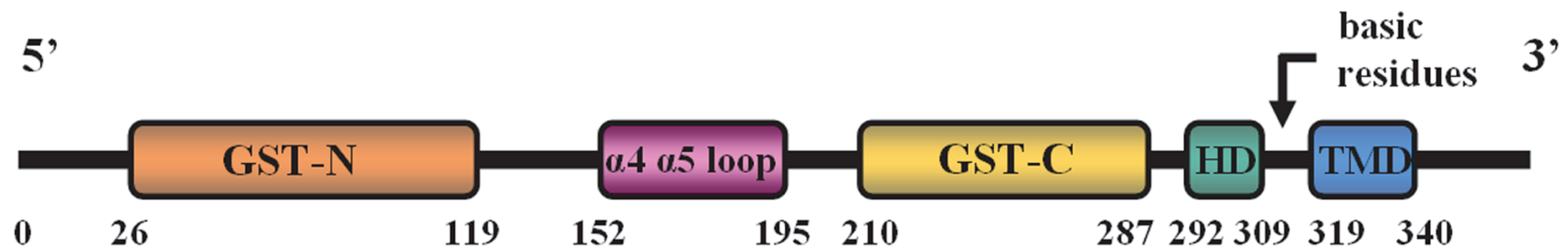
David Pla-Martín ^{a,b,c,1}, Carlos B. Rueda ^{b,d,1}, Anna Estela ^{a,b,c}, Maribel Sánchez-Piris ^a, Paloma González-Sánchez ^{b,d}, Javier Traba ^{b,d}, Sergio de la Fuente ^e, Luca Scorrano ^{f,g}, Jaime Renau-Piqueras ^h, Javier Alvarez ^e, Jorgina Satrústegui ^{b,d,*}, Francesc Palau ^{a,b,c,i,**}

Neurobiology of Disease 55 (2013) 140–151



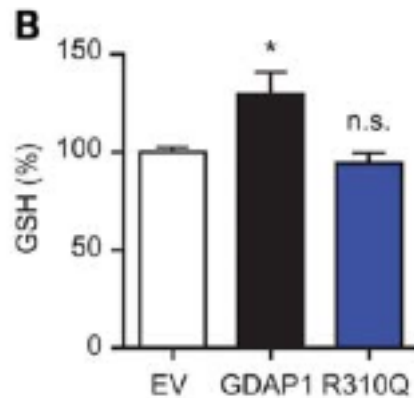
La protéine GDAP1: rôle anti-oxydant?

- Possède deux domaines Glutathion-S-transférases (*Marco et al., 2004; Wagner et al., 2009*)

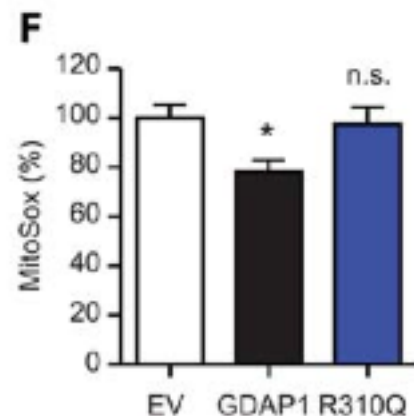


Charcot–Marie–Tooth disease CMT4A: GDAP1 increases cellular glutathione and the mitochondrial membrane potential

Rebecca Noack¹, Svenja Frede¹, Philipp Albrecht¹, Nadine Henke¹, Annika Pfeiffer^{1,4}, Katrin Knoll¹, Thomas Dehmel¹, Gerd Meyer zu Hörste¹, Mark Stettner¹, Bernd C. Kieseier¹, Holger Summer², Stefan Golz², Andrzej Kochanski³, Martina Wiedau-Pazos⁴, Susanne Arnold⁵, Jan Lewerenz⁵ and Axel Methner^{1,*}



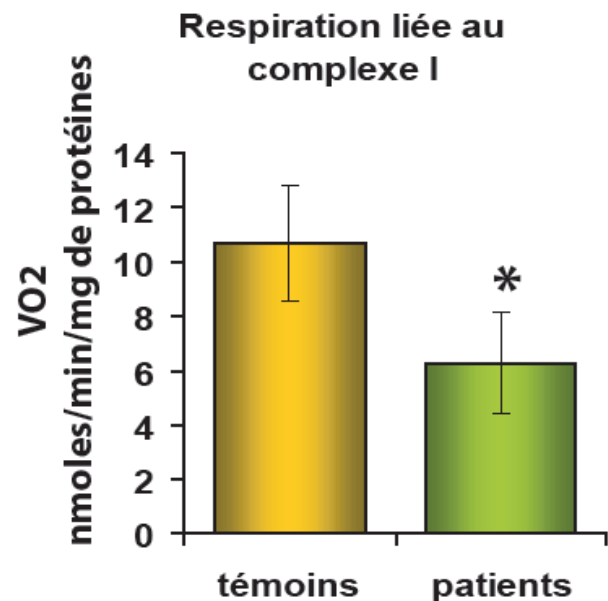
La surexpression de GDAP1 augmente le glutathion réduit



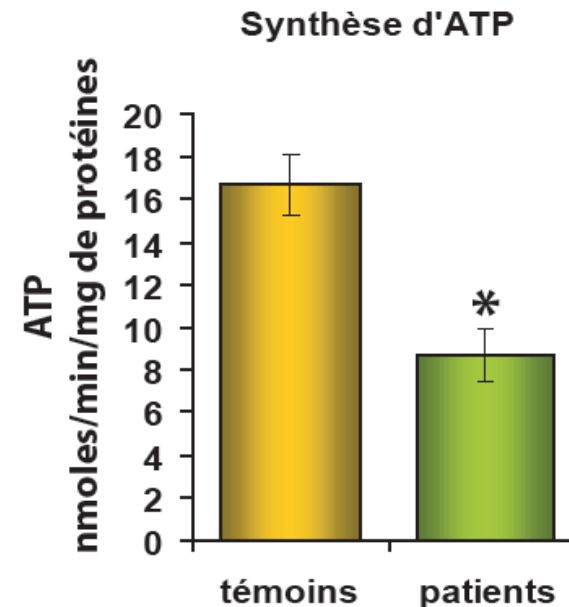
La surexpression de GDAP1 diminue la production de ROS

Mitochondrial complex I deficiency in *GDAP1*-related autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease (CMT2K)

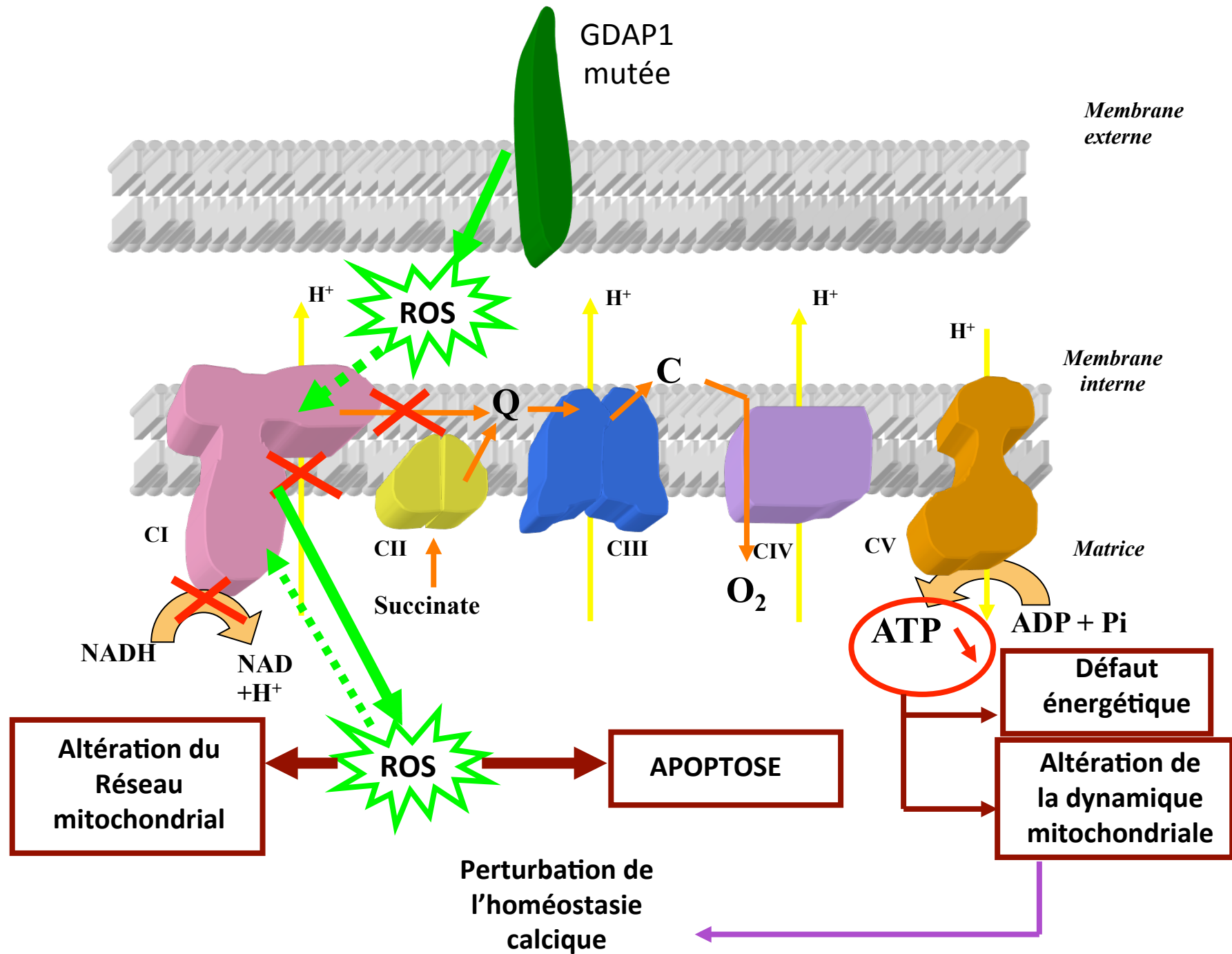
Julien Cassereau • Arnaud Chevrollier •
Naïg Gueguen • Marie-Claire Malinge •
Franck Letournel • Guillaume Nicolas •
Laurence Richard • Marc Ferre • Christophe Verny •
Frédéric Dubas • Vincent Procaccio •
Patrizia Amati-Bonneau • Dominique Bonneau •
Pascal Reynier



Diminution de la respiration liée au complexe I d' environ 50%



Diminution de la synthèse d' ATP liée au complexe I d' environ 40%



Autres principaux gènes impliqués
dans la bioénergetique mitochondriale

Genetic dysfunction of *MT-ATP6* causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease

Pitceathly et al

Neurology® 2012;79:1145-1154

- Gène: code pour la sous-unité ATP6 de l'ATP synthase mitochondriale (Complexe V)
- ROLE: production ATP mitochondriale.
- Type: CMT2 ou dHMN (moteur+++)
- Physiopathologie: défaut d'assemblage du CplxV, diminution de la production d'ATP. Conséquences: altération de la dynamique mito? Transport axonal?
- Particularités: transmission maternelle.
- Impliquée également dans le sd NARP (neuropathie, ataxie, rétinite pigmentaire)

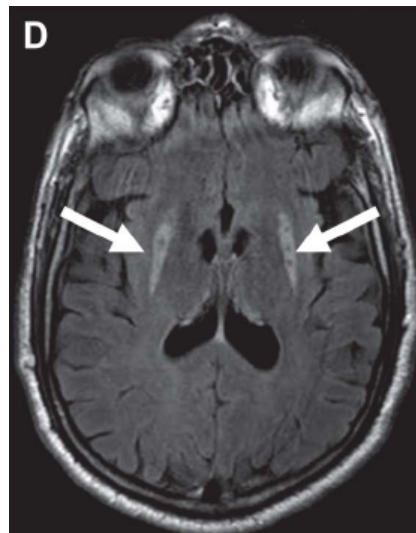
SURF1 deficiency causes demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease

Echaniz-Laguna et al.

Neurology® 2013;81:1-8

3 patients atteints d'un CMT démyélinisant, transmission récessive

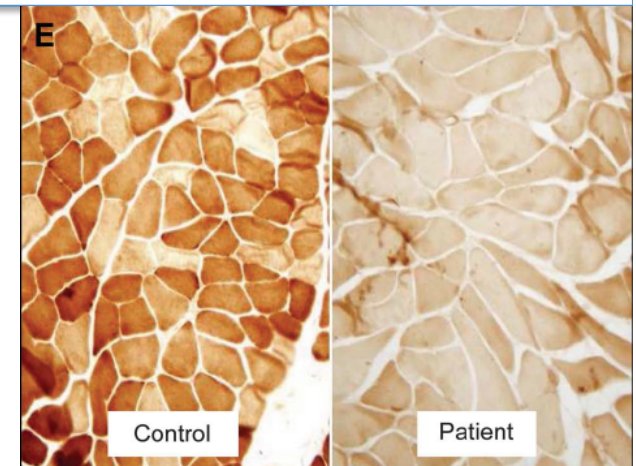
Signes associés: ataxie cérébelleuse, nystagmus, cyphoscoliose, surdité



Hypersignaux des putamen

Acidose lactique

Déficit de la COX (complexe IV)



	Muscle biopsy	
	Proband	Controls (n = 110)
Enzyme activities		
Complex I	13.9	14.1 (9.3-24.5)
Complex II + III	8.7	7.7 (4.5-12.5)
Complex II	19.7	18.7 (12.7-28.8)
Complex III	160.5	123.6 (71.0-182.9)
Complex IV	17.8^a	101.1 (64.5-143.9)
Citrate synthase	126.5	152.9 (73.9-311.3)

A new locus for X-linked dominant Charcot–Marie–Tooth disease (CMTX6) is caused by mutations in the pyruvate dehydrogenase kinase isoenzyme 3 (*PDK3*) gene

Marina L. Kennerson^{1,2,3,*}, Eppie M. Yiu^{4,5,6}, David T. Chuang⁸, Aditi Kidambi¹, Shih-Chia Tso⁸, Carolyn Ly¹, Rabia Chaudhry^{1,3}, Alexander P. Drew¹, Gary Rance⁷, Martin B. Delatycki^{5,6}, Stephan Züchner⁹, Monique M. Ryan^{4,5,6} and Garth A. Nicholson^{1,2,3}

CMT axonal à prédominance motrice,
lié à l’X (CMTX6)

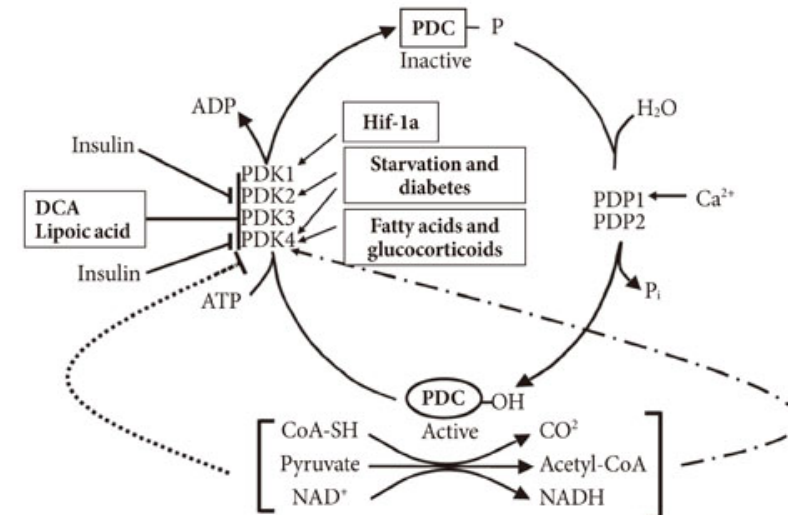
PDK3: enzyme de la matrice mitochondriale

isoenzyme de la pyruvate déshydrogénase

PDH catalyse la décarboxylation du pyruvate
en acétylCoA

PDK 3 régule négativement la PDH par phosphorylation

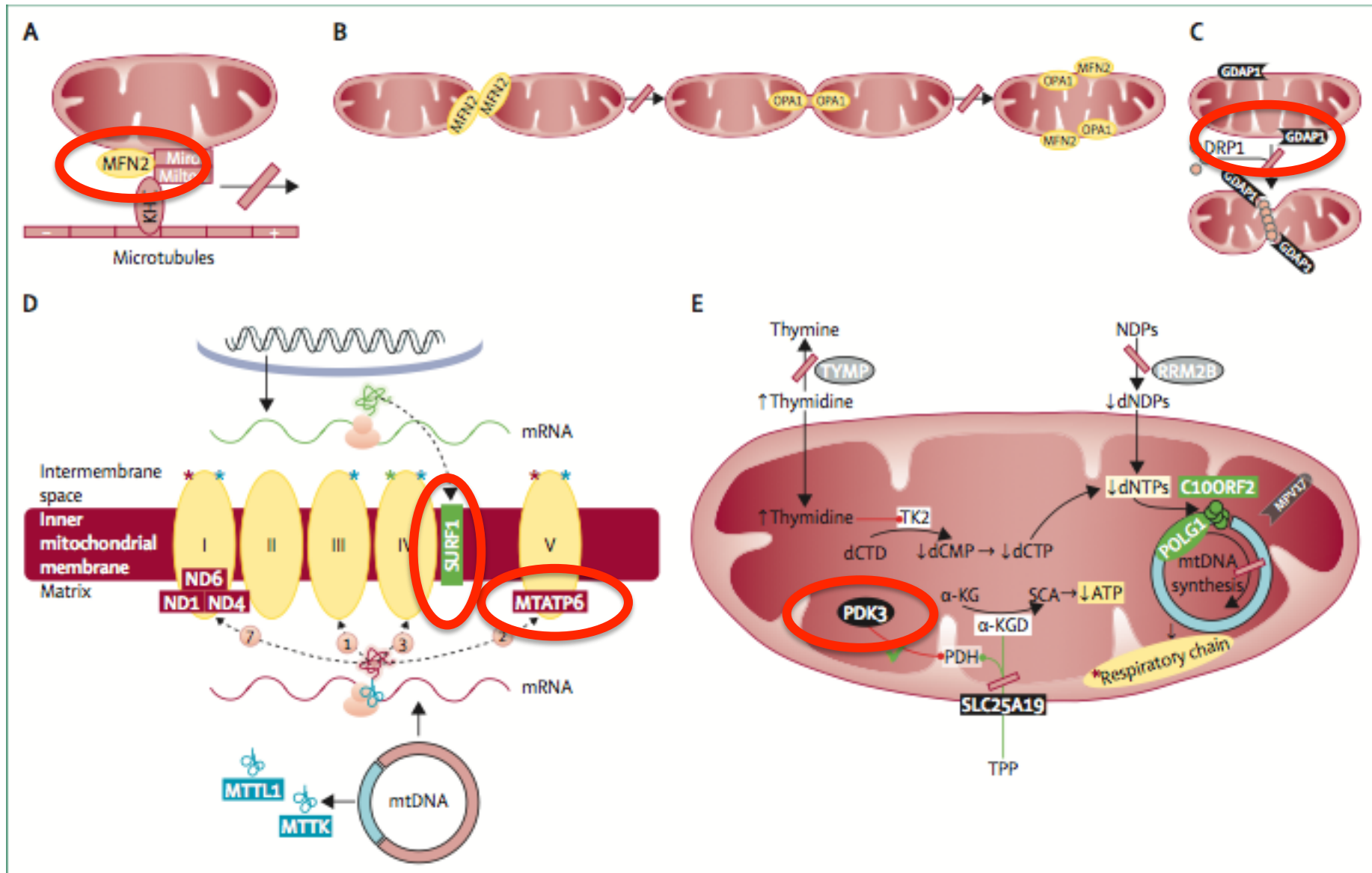
gain de fonction de PDK3: hyperphosphorylation de PDH : diminution de la
production d’ATP et accumulation de lactates



Peripheral neuropathy in mitochondrial disorders

Davide Pareyson, Giuseppe Piscosquito, Isabella Moroni, Ettore Salsano, Massimo Zeviani

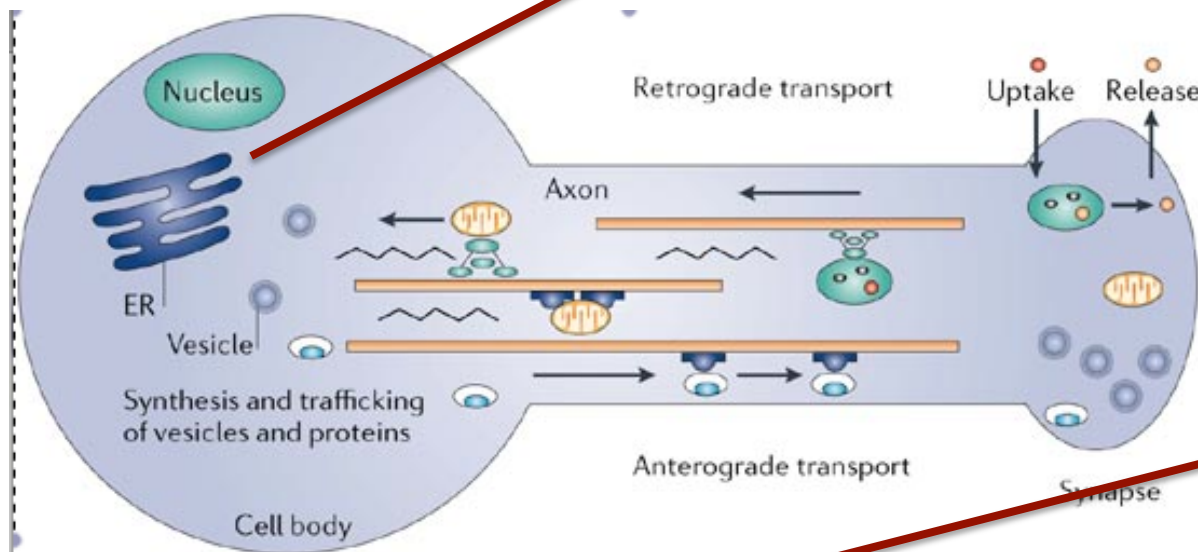
Lancet Neurol 2013; 12: 1011-24



Régulation du transport via l'homéostasie calcique

TRPV4: CMT2C

MPZ: CMT2I



Dynamique mitochondriale

MFN2: CMT2A2

GDAP1: CMT2K/AR-CMT2

Désorganisation du cyosquelette

NEFL: CMT2E

LMNA: AR-CMT2

HSPB1: CMT2F

HSPB8: CMT2L

Transport anterograde

KIF1B: CMT2A1

Transport retrograde

DYNC1H1: CMT2O

(Weddon et al, 2011)

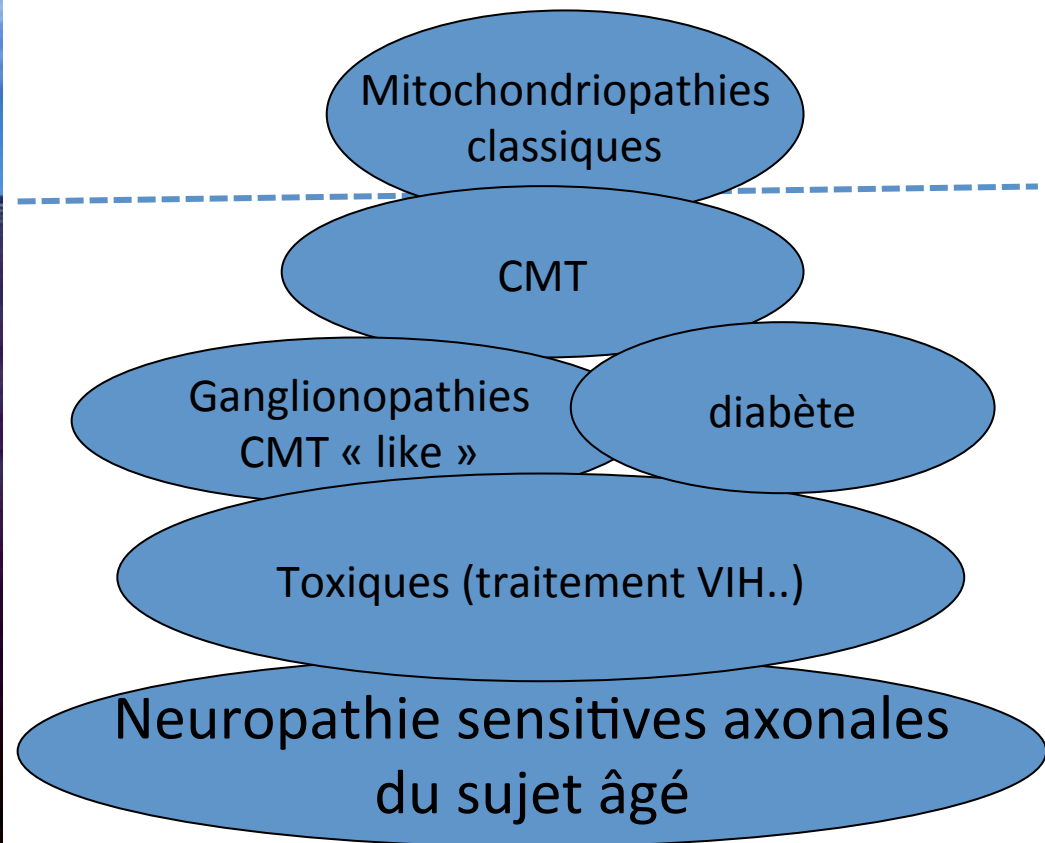
Pistes thérapeutiques dans le CMT2F

- Mutations du gène HSPB1 (protéine de choc thermique)
- diminution des taux de tubuline acétylée, ce qui entraîne une altération de la fixation des protéines motrices sur les microtubules
- Défaut de transport axonal
- Objectif: inhiber la désacétylation de la tubuline induite par la substance appelée «histone désacétylase 6» (HDAC6)
- Administration d'inhibiteurs de l'HDAC6 (ex tubastatine A) chez des souris transgéniques en intrapéritonéal
- Résultats: amélioration du phénotype clinique et rétablissement du transport axonal des mitochondries

Phénotype des principales neuropathies mitochondriales

	Gène	NP comme symptôme isolé ou principal	NP comme symptôme clé	NP comme symptôme mineur	NP AX	NP DM	NP motrice	NP sensitive	NP sensitivo-motrice	Atteinte myogène associée
MELAS	<i>MT-TL1</i>			X	X				X	X
MERRF	<i>MT-TK</i>			X	X	X			X	X
MNGIE	<i>TYMP</i>		X			X			X	X
NARP	<i>MT-ATP6</i>		X		X			X		
SANDO	<i>POLG</i>		X		X			X		
CMT4	<i>SURF1</i>	X				X			X	
CMT2A	<i>MFN2</i>	X			X				X	
CMT4A/2K	<i>GDAP1</i>	X			X				X	

La mitochondrie et les neuropathies



Quand suspecter une myopathie mitochondriale?

3 situations:

1. Syndrome mitochondrial classique.

ENMG: compléter les investigations (MELAS, MNGIE)

2. Signes isolés évocateurs: Ptosis bilatéral non fluctuant, ophtalmoplégie sans diplopie (OEP, Kearns).

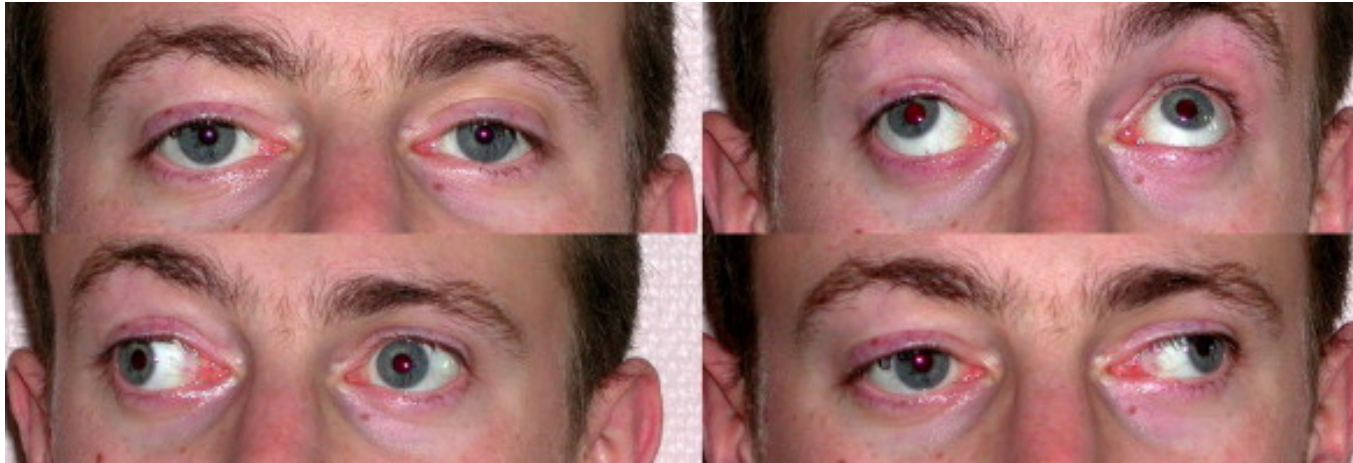
3. Symptômes peu spécifiques: intolérance à l'effort (rarement isolée).

Ophtalmoplégie externe progressive

- manifestation clinique la plus évocatrice d'une atteinte mitochondriale
- Installation lente et progressive
- absence de diplopie, pas de fluctuation
- isolée ou associée à une faiblesse musculaire
 - muscles axiaux (cou, tronc),
 - la partie proximale des membres
 - ou les muscles bulbaires.

Sd de KEARNS-SAYRE

délétions de grande taille de l'ADNmt



Pénisson-Besnier et Lamirel, 2008

- Le plus souvent sporadique
- Début: enfance ou âge adulte
- Ptosis et ophtalmoplégie (CPEO)
- Rétinite pigmentaire
- Ataxie
- Myopathie
- Troubles de la conduction cardiaque

Intolérance à l'effort

- Rarement isolée
- Qq cas isolés par mutation de l'ADNmt:
 - déficit du complexe I par mutations des gènes des sous-unités ND4 et ND1 (Andreu et al., 1999; Bet et al., 1990),
 - du complexe III par mutation du cytochrome b (Dumoulin et al., 1996)
 - du complexe IV (COX) (Horvath et al., 2005).
- Des mutations de l'ADNn
 - déficits primaires en CoQ liés à des mutations du gènes ETFDH (Gempel et al., 2007).
 - POLG (Giordano et al., 2010),
 - TK2 (Leshinsky-Silver et al., 2008)
 - DNA2 (Ronchi et al., 2013)
 - ACAD9 (déficit CI) (Gerards et al, 2011)
- **Intérêt de rechercher une neuropathie sensitive infra clinique**

Place de l'EMG

- Eliminer une anomalie de la jonction neuromusculaire.
Intérêt de l'étude en fibre unique
 - « jitter »
 - et étude de la densité en fibres musculaires, pour détecter des anomalies neuromusculaires infracliniques : arguments pour une atteinte multisystémique (Girlanda et al., 1999).
- Rechercher une myopathie plus diffuse
 - l'analyse tour/amplitude améliore la reproductibilité, la sensibilité et la spécificité de l'EMG de détection.
 - technique dite du multiMUP.
- Rechercher une neuropathie sensitive infraclinique

