



# Neurology perspectives



## 17904 - IDENTIFICACIÓN DE DOS NUEVAS VARIANTES DE RRM2B ASOCIADAS CON OFTALMOPLEJÍA EXTERNA PROGRESIVA AUTOSÓMICA RECESIVA EN UNA FAMILIA CON PATRÓN DE HERENCIA SEUDODOMINANTE

Restrepo Vera, J.L.<sup>1</sup>; Ramón, J.<sup>2</sup>; Rovira Moreno, E.<sup>3</sup>; Martínez Sáez, E.<sup>4</sup>; Llaurodo Gayete, A.<sup>5</sup>; Codina, M.<sup>3</sup>; Sotoca, J.<sup>5</sup>; Sánchez-Tejerina, D.<sup>5</sup>; Salvadó, M.<sup>5</sup>; Martí, R.<sup>2</sup>; García Arumí, E.<sup>3</sup>; Juntas Morales, R.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron; <sup>2</sup>Servicio de Neurociencias. Vall d'Hebron Institut de Recerca; <sup>3</sup>Servicio de Neurogenética. Hospital Universitari Vall d'Hebron; <sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari Vall d'Hebron; <sup>5</sup>Servicio de Neurociencias. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

### Resumen

**Objetivos:** RRM2B codifica la subunidad p53R2 de la ribonucleótido reductasa. Las variantes patogénicas en este gen resultan en defectos en el mantenimiento del AND mitocondrial (mtDNA). El objetivo del presente estudio es investigar 2 variantes nuevas del gen RRM2B relacionadas a OEPC autosómica recesiva con herenciaseudodominante.

**Material y métodos:** Se incluyeron 3 individuos (padre, madre e hijo). El hijo (probando) fue sometido, entre otros exámenes, a estudio histológico y molecular en músculo. Se analizaron con técnicas NGS los exones de genes nucleares relacionados con el mantenimiento del mtDNA. Se realizaron estudios de cultivo celular relacionados con la replicación del mtDNA en fibroblastos de madre e hijo.

**Resultados:** Se describen dos pacientes, madre (64 años) e hijo (30 años), con OEPC. Se examinó la biopsia de músculo de este último que mostró fibras Cox negativas y los estudios moleculares revelaron deleciones múltiples del mtDNA. Se identificaron dos variantes *missense* nuevas (c.730G>A y c.898G>A) en heterocigosis compuesta en el hijo. La madre albergaba la primera variante en homocigosis y el padre clínicamente asintomático albergaba la variante restante en heterocigosis. Los análisis *in silico* predijeron ambas variantes como deletéreas. Los estudios experimentales mostraron que la replicación del mtDNA en fibroblastos de madre e hijo se estimula con la suplementación con nucleósidos de forma diferencial respecto a controles.

**Conclusión:** Nuestros resultados respaldan la patogenicidad de 2 nuevas variantes de RRM2B encontradas en dos pacientes con OEPC autosómica recesiva heredada. Según nuestro conocimiento se trata del primer caso de herenciaseudodominante en OEPC de cualquier causa genética.