

Митохондриальная миопатия вследствие недостаточности тимидинкиназы 2 (TK2). Результаты селективного скрининга

Цыганкова П.Г., Кистол Д.В., Чаусова П.А., Захарова Е.Ю.

ФГБНУ Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

Митохондриальная миопатия, вызванная недостаточностью тимидинкиназы 2 (TK2), представляет собой наследственное моногенное заболевание, входящее в группу синдромов нарушения целостности и репликации митохондриальной ДНК (мтДНК). Эти заболевания, в основном, проявляются тяжелыми мультисистемными детскими формами и характеризуются существенным снижением числа копий мтДНК в пораженных клетках и тканях. В России первые случаи TK2-обусловленной миопатии были выявлены в 2019 г. Важность ранней диагностики заболевания обусловлена появлением новых методов лечения. Цель: проведение селективного скрининга на TK2-недостаточность среди 150 пациентов с ранее исключенным диагнозом спинальной мышечной атрофии, а также 50 пациентов с предполагаемым диагнозом врожденной миопатии с отрицательным результатом анализа методом панельного секвенирования. Метод исследования: высокопроизводительное секвенирование с использованием панели генов митохондриальных заболеваний. Результаты: выявлен один гетерозиготный носитель патогенного варианта в гене *TK2*. Дополнительный анализ российских баз данных экзомного секвенирования Ruexac, Ru-seq browser показал расчетную частоту TK2-недостаточности равную 1:563900, доверительные интервалы CI (95%) – 218 894:1 454 451.

Ключевые слова: TK2-миопатии, митохондриальные заболевания, СМА-подобный фенотип, терапия нуклеозидами.

Для цитирования: Цыганкова П.Г., Кистол Д.В., Чаусова П.А., Захарова Е.Ю. Митохондриальная миопатия вследствие недостаточности тимидинкиназы 2 (TK2). Результаты селективного скрининга. *Медицинская генетика* 2024; 23(6): 29-34.

Автор для корреспонденции: Цыганкова П.Г.; e-mail: polgamma@yandex.ru

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ для ФГБНУ МГНЦ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 18.06.2024

Mitochondrial myopathy due to thymidine kinase 2 deficiency (TK2). Diagnosis and the results of selective screening

Tsygankova P.G., Kistol D.V., Chausova P.A., Zakharova E.Y.

Research Centre for Medical Genetics
1, Moskvorechie st., Moscow, 115522, Russian Federation

Mitochondrial myopathy caused by thymidine kinase 2 (TK2) deficiency is an inherited monogenic disease that is part of a group of mitochondrial DNA (mtDNA) maintenance and replication syndromes. These diseases mainly manifest as severe multisystem childhood forms and are characterized by a significant reduction in mtDNA copies in the affected cells and tissues. In Russia, the first cases of TK2-associated myopathy were identified in 2019. The importance of early diagnosis of the disease is due to the emergence of new treatment methods. Aim of the study: to conduct selective screening for TK2 deficiency among 150 patients with a previously excluded diagnosis of spinal muscular atrophy, as well as 50 patients with a presumptive diagnosis of congenital myopathy with a negative test result using panel sequencing. Method: high-throughput sequencing using a panel of mitochondrial disease genes. Results: One heterozygous carrier of a pathogenic variant in the TK2 gene was identified. Additional analysis of Russian exome sequencing databases Ruexac, Ru-seq browser showed an estimated frequency of TK2 deficiency equal to 1:563900, confidence intervals CI (95%) – 218,894:1,454,451.

Keywords: TK2-associated myopathy, mitochondrial diseases, SMA-like phenotype, nucleoside therapy.

For citation: Tsygankova P.G., Kistol D.V., Chausova P.A., Zakharova E.Y. Mitochondrial myopathy due to thymidine kinase 2 deficiency (TK2). Diagnosis and the results of selective screening. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2024; 23(6): 29-34. (In Russ.)

Corresponding author: Tsygankova P.G.; e-mail: polgamma@yandex.ru

Funding. The study was carried out according to the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the RCMG.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 18.06.2024

Введение

Митохондриальная миопатия вследствие недостаточности тимидинкиназы 2 (ТК2) — наследственное моногенное заболевание, относящееся к группе синдромов нарушения целостности и репликации митохондриальной ДНК (мтДНК). В эту группу объединены болезни, в основном, представленные младенческими и детскими формами с существенным сокращением (деплецией) копий мтДНК в пораженных клетках и тканях [1].

Ферменты (гены), необходимые для целостности мтДНК, включают: полимеразу γ (POLG) и ее добавочную субъединицу (кодируемую *POLG2*), хеликазу Twinkle (TWNK), хеликазу/нуклеазу репликации ДНК 2 (DNA2), белок 1, связывающий одноцепочечную ДНК (SSBP1), рибонуклеазу H1 (RNASEH1) и митохондриальную экзонуклеазу 1 (MGME1). В дополнение к этим факторам, непосредственно участвующим в поддержании мтДНК, целостность мтДНК обеспечивается сбалансированностью пулов строительных блоков ДНК — дезоксинуклеозидтрифосфатов (dNTP), для которых необходимы такие ферменты, как тимидинкиназа 2 (ТК2), В-субъединица рибонуклеотидредуктазы M2 (RRM2B), дезоксигуанозинкиназа. (dGK) и тимидинфосфорилаза (TYMP) [2-5]. Две дезоксирибонуклеозидкиназы, экспрессируемые в митохондриях, ответственны за фосфорилирование 4 пуриновых и пиримидиновых дезоксирибонуклеозидов: ТК2 фосфорилирует дезокситимидин (dTd) и дезоксицитидин (dCtd) до дезокситимидинмонофосфата (dTMP) и дезоксицитидинмонофосфата (dCMP), которые после дальнейшего фосфорилирования с образованием пиримидиндезоксинуклеозидтрифосфатов (дНТФ) включаются в реплицирующуюся мтДНК; dGK фосфорилирует дезоксигуанозин и дезоксиаденозин. ТК2 присутствует практически во всех клетках организма, а также фосфорилирует ряд аналогов пиримидиновых нуклеозидов, таких как зидовудин (АЗТ), используемый в терапии против ВИЧ, и, таким образом, может играть важную роль в митохондриальной токсичности, наблюдаемой при противовирусной и противораковой терапии с использованием аналогов нуклеозидов. Таким образом, ТК2 и dGK катализируют фосфорилирование всех 4 эндогенных дезоксинуклеозидов до соответствующих монофосфатов, необходимы для синтеза мтДНК и, следовательно, поддержания функций митохондрий в тканях.

Патогенные и вероятно патогенные однонуклеотидные варианты в гене *TK2* вызывают дефицит ти-

мидинкиназы 2 (ТК2d) — редкое митохондриальное заболевание, которое проявляется преимущественно поражением мышечной системы (OMIM#609560). В России первые пациенты с ТК2-обусловленной миопатией диагностированы в 2019 г. [6], на данный момент в лаборатории НБО ФГБНУ МГНЦ молекулярный диагноз установлен в 11 неродственных семьях. Распознавание и ранняя диагностика данной формы митохондриальной миопатии получили особенную актуальность благодаря новым методам фармакологической терапии, которая успешно применяется в практике. В России доступны и зарегистрированы нуклеозиды тимидин и дезоксицитидин, которые применяют в терапии ТК2-недостаточности.

Клинико-лабораторные критерии и молекулярная диагностика

Заболевание условно имеет три клинические формы, различающиеся, в основном, возрастом манифестации: младенческая форма (манифестирует на 1 году жизни), детская форма с манифестацией до 12 лет, поздняя или взрослая форма с манифестацией после 12 лет.

Основной симптом — выраженная проксимальная мышечная слабость. При младенческой форме быстрое нарастание слабости и дыхательные нарушения приводят к летальному исходу в течение нескольких месяцев после дебюта. Основные симптомы при взрослой форме — офтальмопарез, слабость мимической мускулатуры и медленное прогрессирование слабости скелетных мышц.

Хотя изолированная форма с поражением только мышечной системы является наиболее частой в разных возрастных группах, в случаях с ранним началом могут поражаться и другие органы, в том числе мозг, сердце, почки, печень, что проявляется рецидивирующими судорогами, энцефалопатией, когнитивными нарушениями, эпизодической комой, нейросенсорной тугоухостью, нефропатией, печеночной недостаточностью или гипертрофией желудочков сердца. Детская форма часто напоминает спинальную мышечную атрофию (СМА), а также пояснично-конечностную мышечную дистрофию или врожденные миопатии. Во многих случаях, возникающих в детском и взрослом возрасте, слабость конечностей сопровождается хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегией (СРЕО), птозом и тяжелым поражением ротоглоточных и дыхательных мышц (хотя мозг и сердце не повреждены) с редкими внемышечными проявлениями, такими как периферическая нейропатия и тугоухость [9, 10].

В биоптате мышечной ткани выявляются снижение копий мтДНК (истощение или деплеция), множественные делеции (больше характерные для прогрессирующей наружной офтальмоплегии) или их сочетание со снижением активности комплексов дыхательной цепи митохондрий. Для младенческой формы характерно умеренное повышение лактата и креатинфосфокиназы в сыворотке крови, данные параметры не имеют высокой специфичности, однако могут использоваться для дифференциальной диагностики состояний, связанных с прогрессирующей мышечной слабостью (рисунок).

Ген *TK2* расположен на хромосоме 16 и состоит из 10 экзонов. Референсный транскрипт гена — NM_004614.5. В международной базе данных по мутациям человека HGMD (версия 2022.1) содержится 74 патогенных нуклеотидных варианта, ассоциированных с одним из фенотипов ТК2-недостаточности; 49 из них (66%) являются миссенс-заменами, 9 вариантов (12%) представляют собой небольшие делеции или вставки приводящие к сдвигу рамки считывания, 5 вариантов приводят к нарушению сплайсинга и 5 нонсенс-вариантов. Также в гене описаны две протяженные делеции.

Из-за небольшого размера гена, а также преобладающих типов мутаций в гене *TK2*, лабораторная диагностика ТК2-недостаточности достаточно проста: в большинстве случаев при подозрении на данное заболевание используют секвенирование по Сэнгеру кодирующих экзонов гена, а также прилежащих интронных областей. Для установления диагноза необходимо выявить два варианта в компаунд-гетерозиготном состоянии, либо один вариант в гомозиготном состоянии (тип наследования — аутосомно-рецессивный). Горячими экзонами можно считать 5 и 8, в них чаще всего описывают патогенные варианты. Один из повторяющихся вариантов расположен в экзоне 8. Это миссенс замена с.547C>T (p.Arg183Trp). Интересно, что в базе данных частот нуклеотидных вариантов в популяциях gnomAD (версии 2.1, 3.1) описанный как патогенный (Gonzales с соавт., 2019) вариант в этом же аминокислотном остатке с.548G>A (p.Arg183Gln) встречается у 40 носителей из выборки индивидуумов восточноазиатского происхождения и не встречается у европейцев. Возможно, вариант имеет накопление в данных субпопуляциях.

В случае сомнений в клиническом диагнозе, а также при необходимости дифференциальной диагностики с другими миопатиями более информативно проведение таргетного секвенирования с использованием панелей генов (например, гены митохондриальных за-

болеваний, гены врожденных миопатий или гены поясно-конечностных миопатий).

Методы

Биоматериал для селективного скрининга

Для проведения селективного скрининга на недостаточность ТК2 использовали фильтр-карточки с высушенными пятнами крови новорожденных, проходивших ранее селективный скрининг на СМА (N=150), а также цельную кровь пациентов, направленных ранее для исключения врожденных миопатий (N=50). Получено информированное добровольное согласие на участие в научном исследовании от всех законных представителей обследованных.

Выделение ДНК

ДНК из фильтров крови выделена с использованием коммерческого набора Chimagic DNA blood200 kit (Perkin Elmer, Финляндия). ДНК из цельной крови выделялось коммерческим набором Wizard genomic DNA purification kit (Promega, США).

NGS-секвенирование

Подготовка библиотек генов проводилась с использованием коммерческого набора Prep&Seq™ U-target DNA (Parseq, Россия). Секвенирование проведено на приборе Miseq (Illumina, США).

Расчет частот носительства и заболевания

Для расчета использовали только носительство патогенных и вероятно патогенных вариантов по базам данных Ru-exac, Ruseq. Патогенность вариантов рассчитывалась на основе критериев ACMG, адаптированных в Российских рекомендациях по интерпретации вариантов, выявленных методами массового параллельного секвенирования [7]. Частота заболевания рассчитывалась по формуле $0,25 * GCR^2$, где GCR — частота носительства всех патогенных/вероятно патогенных вариантов в гене *TK2* [8]. Доверительный интервал 95% рассчитывался на основе критерия Вильямса.

Результаты

ТК2-недостаточность является ультраредким заболеванием. Всего в мире описано около 150 пациентов. В России известно о ~ 20 случаях (данные не опубликованы). В 2019 г. в опубликованной работе по первым 5 семьям с пациентами с ТК2-недостаточностью авторы ретроспективно провели анализ гена *TK2* на

образцах ДНК 96 пациентов с предположительным диагнозом СМА с дебютом заболевания до 1 года и отрицательным ДНК-анализом на СМА-5q, что позволило уточнить диагноз дополнительно двум пациентам с ТК2-миопатией и предоставить возможность профилактики повторных случаев рождения больных детей в отягощенных семьях [6]. У пациентов выявлено по два вероятно патогенных/патогенных варианта в гене *TK2*. Замена с.323C>T (p.Thr108Met) выявлена у пациентов в компаунд-гетерозиготном состоянии, описана ранее как патогенная [11], два других вероятно патогенных варианта с.338T>A (p.Val113Glu), с.655T>C (p.Trp219Arg) выявлены в компаунд-гетерозиготном состоянии и описаны впервые [12]. Известно, что один из пациентов первично направлен для исключения СМА, так как имел выраженную мышечную гипотонию и нейрогенный паттерн по результатам электромиографии.

В 2024 году лаборатория НБО ФГБНУ МГНЦ провела второй селективный скрининг для выявления ТК2-недостаточности среди 200 образцов ДНК пациентов, проходивших ранее селективный скрининг на СМА (N=150), а также 50 пациентов с предполагаемым диагнозом врожденной миопатии (N=50). Возрастные критерии были расширены до 3-летнего возраста. Методом скрининга стало массовое параллельное секвенирование по технологии Ampliseq на платформе NextSeq (Illumina) с использованием таргетной панели 62 ядерных генов митохондриальных заболеваний: *AARS2, ACAD9, AGK, ATP5E, ATP5A1, ATPAF2, BCS1L, COA5, COX10, COX14, COX15, COX20, CYC1, DNA2, FBXL4, FOXRED1, DGUOK, LRPPRC, MPV17, MTO1, NDUFA1, NDUFA2, NDUFA4, NDUFA9, NDUFA10, NDUFA11, NDUFA12, NDUFAF1, NDUFAF2, NDUFAF3, NDUFAF4, NDUFAF5, NDUFAF6, NDUFB3, NDUFB9, NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS4, NDUFS6, NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1, NDUFV2, NUBPL, PDHA1, PET100, POLG, POLG2, RRM2B, SCO1, SCO2, SDHA, SLC25A4, SUCLG1, SUCLA2, SURF1, TK2, TMEM70, TWNK, TYMP, YARS2*. Анализ результатов секвенирования панели генов проведен в специализированном интерфейсе NGS-DATA (Бескоровайный Н.С, Бескоровайная Т.С. «NGSData» [онлайн-сервис] // URL: <http://ngs-data.ru>).

Выявлен один гетерозиготный носитель известного, неоднократно описанного в литературе патогенного варианта с.547C>T (p.Arg183Trp) в экзоне 8 гена *TK2*. Других изменений в экзонах гена и прилежащих интронных областях в образце ДНК не обнаружено. Ребенок на момент публикации статьи клинически здо-

ров, возраст 2 года. Выявленная высокая частота носительства 1:200 в узкой группе селективного скрининга говорит о вероятной гиподиагностике исследуемой патологии. Отсутствие образцов с гомозиготными/компаунд-гетерозиготными вариантами в гене *TK2* в исследуемой выборке может говорить о более широких критериях направления на СМА, чем ранее при скрининге в 2019 году, однако достоверно показать данный факт не представляется возможным в виду малого размера выборки.

Проведен также анализ баз данных по популяционным частотам вариантов в геноме в образцах из российских популяций: базы данных Ruexac, Ru-seq browser. База Ruexac (создана ФГБНУ МГНЦ) содержит результаты секвенирования полного экзона пациентов с направительным диагнозом одного из наследственных моногенных заболеваний, в основном, из групп нервно-мышечных болезней, неврологических заболеваний, патологии скелета (всего 4180 хромосом). База Ruseq-browser (<http://ruseq.ru>, создана лабораторией Генетики) содержит данные полноэкзомного и клинического экзомного секвенирования (большая часть образцов — полные экзомы, всего 12192 хромосомы). Выборка разделена на две части: пациенты с наследственными заболеваниями (преимущественно, моногенной природы) и здоровые доноры (719 человек). Во всех случаях частоты аллелей приведены как для здоровых, так и для больных участников исследования. В двух выше представленных базах данных проведен поиск патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене *TK2*. Классификация вариантов проводилась с использованием критериев ACMG, адаптированных Рыжковой с соавт., 2019 [7]. Выявлено 9 гетерозиготных носителей патогенных/вероятно патогенных вариантов в гене *TK2*. С учетом выявленной частоты носительства расчётная частота заболевания составила 1:563900, доверительные интервалы CI (95%) 218 894:1 454 451.

Заключение

Митохондриальная ТК2-обусловленная миопатия — быстро прогрессирующее заболевание с ранней летальностью. Фенотипическое сходство со СМА, некоторыми другими формами митохондриальных болезней, а также врожденными миопатиями требует проведения одновременно различных ДНК-тестов для быстрой диагностики форм, имеющих таргетную терапию. Проведенные расчеты частоты носительства патогенных вариантов в гене *TK2* в популяции говорят о том, что данная патология хоть и является ульт-

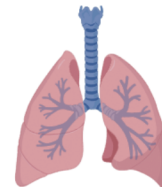
Клинические проявления



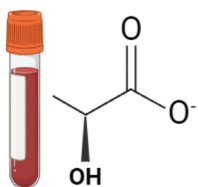
Выраженная диффузная мышечная гипотония



Синдром "вялого ребенка", слабость мышц шеи



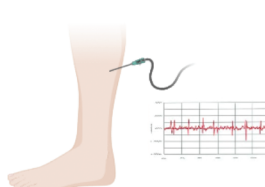
Дыхательная недостаточность



Умеренный лактат-ацидоз



Умеренное повышение КФК



Первичный или смешанный тип поражения на ЭМГ (СМА-подобные изменения)



Аномалии на МРТ мышц (большие ягодичные, портняжные, полусухожильные, полуперепончатые, икроножные)

Лабораторно-инструментальная диагностика

Рисунок. Основные клинические проявления и лабораторно-инструментальная диагностика ТК2-недостаточности.

Figure. Main clinical, laboratory and instrumental signs of TK2 deficiency.

траредкой (~1:560 000), однако отмечается ее гиподиагностика, что требует большей настороженности врачей для выявления данной формы перспективной для терапии митохондриальной миопатии.

Литература

- Hirano M., Marti R., Ferreiro-Barros C., et al. Defects of intergenomic communication: autosomal disorders that cause multiple deletions and depletion of mitochondrial DNA. *Semin Cell Dev Biol.* 2001;12(6):417-27.
- Bourdon A., Minai L., Serre V., et al. Mutation of RRM2B, encoding p53-controlled ribonucleotide reductase (p53R2), causes severe mitochondrial DNA depletion. *Nat Genet.* 2007;39(6):776-80.
- Mandel H., Szargel R., Labay V., et al. The deoxyguanosine kinase gene is mutated in individuals with depleted hepatocerebral mitochondrial DNA. *Nat Genet.* 2001;29(3):337-41.
- Nishino I., Spinazzola A., Hirano M. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science.* 1999;283(5402):689-92.
- Saada A., Shaag A., Mandel H., Nevo Y., Eriksson S., Elpeleg O. Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. *Nat Genet.* 2001;29(3):342-4.

6. Курбатов С.А., Цыганкова П.Г., Моллаева К.Ю. и др. Младенческая и детская форма митохондриальной миопатии с мутациями в гене TK2 с фенотипом спинальной мышечной атрофии 5q: первые случаи в России. *Нервно-мышечные болезни*. 2019;9(3):67-76. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2019-9-3-57-76>
7. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика* 2019; 18(2): 3-23 DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
8. Guo M. H., Gregg, A. R. Estimating yields of prenatal carrier screening and implications for design of expanded carrier screening panels. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2019; 21(9): 1940–1947.
9. Domínguez-González C., Hernández-Laín A., Rivas E., et al. 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.
10. Garone C., Taylor R.W., Nascimento A., et al. Retrospective natural history of thymidine kinase 2 deficiency. *J Med Genet*. 2018;55(8):515-21.
11. Mancuso M., Salviati L, Sacconi S., et al. Mitochondrial DNA depletion: mutations in thymidine kinase gene with myopathy and SMA. *Neurology*. 2002 Oct 22;59(8):1197-202. doi: 10.1212/01.wnl.0000028689.93049.9a.
12. Bychkov I.O., Itkis Y.S., Tsygankova P.G., et al. Mitochondrial DNA maintenance disorders in 102 patients from different parts of Russia: Mutational spectrum and phenotypes. *Mitochondrion*. 2021 Mar;57:205-212. doi: 10.1016/j.mito.2021.01.004.
3. Mandel H., Szargel R., Labay V., et al. The deoxyguanosine kinase gene is mutated in individuals with depleted hepatocerebral mitochondrial DNA. *Nat Genet*. 2001;29(3):337-41.
4. Nishino I., Spinazzola A., Hirano M. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science*. 1999;283(5402):689-92.
5. Saada A., Shaag A., Mandel H., Nevo Y., Eriksson S., Elpeleg O. Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. *Nat Genet*. 2001;29(3):342-4.
6. Kurbatov S.A., Tsygankova P.G., Mollava K.Yu., et al. Mladencheskaya i detskaya forma mitokhondrial'noy miopatii s mutatsiyami v gene TK2 s fenotipom spinal'noy myshechnoy atrofii 5q: pervyye sluchai v Rossii [Infantile and early childhood onset of mitochondrial myopathy due to mutations in the TK2 gene with a phenotype of spinal muscular atrophy 5q: the first cases in Russia]. *Nervno-myshechnyye bolezni [Neuromuscular Diseases]*. 2019;9(3):67-76. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2019-9-3-57-76>
7. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., et al. Rukovodstvo po interpretatsii dannykh posledovatel'nosti DNK cheloveka, poluchennykh metodami massovogo parallel'nogo sekvenirovaniya (MPS) (redaktsiya 2018, versiya 2) [Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2)]. *Meditinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2019;18(2):3-23. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
8. Guo M. H., Gregg, A. R. Estimating yields of prenatal carrier screening and implications for design of expanded carrier screening panels. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2019; 21(9): 1940–1947.
9. Domínguez-González C., Hernández-Laín A., Rivas E., et al. 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.
10. Garone C., Taylor R.W., Nascimento A., et al. Retrospective natural history of thymidine kinase 2 deficiency. *J Med Genet*. 2018;55(8):515-21.
11. Mancuso M., Salviati L, Sacconi S., et al. Mitochondrial DNA depletion: mutations in thymidine kinase gene with myopathy and SMA. *Neurology*. 2002 Oct 22;59(8):1197-202. doi: 10.1212/01.wnl.0000028689.93049.9a.
12. Bychkov I.O., Itkis Y.S., Tsygankova P.G., et al. Mitochondrial DNA maintenance disorders in 102 patients from different parts of Russia: Mutational spectrum and phenotypes. *Mitochondrion*. 2021 Mar;57:205-212. doi: 10.1016/j.mito.2021.01.004.

References

1. Hirano M., Marti R., Ferreira-Barros C., et al. Defects of intergenomic communication: autosomal disorders that cause multiple deletions and depletion of mitochondrial DNA. *Semin Cell Dev Biol*. 2001;12(6):417-27.
2. Bourdon A., Minai L., Serre V., et al. Mutation of RRM2B, encoding p53-controlled ribonucleotide reductase (p53R2), causes severe mitochondrial DNA depletion. *Nat Genet*. 2007;39(6):776-80.