

Libros de **Cátedra**

Enfermedades Metabólicas Hereditarias

Bases bioquímicas, moleculares, diagnóstico
y tratamiento

Ana Maria Cortizo (coordinadora)

FACULTAD DE
CIENCIAS EXACTAS

e
exactas


EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS

BASES BIOQUÍMICAS, MOLECULARES, DIAGNÓSTICO
Y TRATAMIENTO

Ana Maria Cortizo

(coordinadora)

Facultad de Ciencias Exactas



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA


EDITORIAL DE LA UNLP

Este libro está dedicado a nuestros alumnos, que con entusiasmo intentan comprender las bases de las enfermedades metabólicas hereditarias.

Agradecimientos

A los autores de este libro, docentes de Bioquímica Patológica, Ana Laura, Sara y Juan Manuel; a los colaboradores-docentes, Walter y Antony, por su tiempo y dedicación, que hicieron posible concretar este proyecto.

A Gabriel Giagante, por su colaboración en varias de las figuras de este texto.

A mis Profesores de Bioquímica Patológica, quienes me transmitieron el interés por diferentes aspectos de las Patologías hereditarias.

A la Facultad de Ciencias Exactas, por darnos el espacio de desarrollo para la docencia, investigación y extensión en el Área Bioquímica Clínica.

A la UNLP por crear este espacio de publicaciones para las Cátedras.

"Dejamos de temer aquello que se ha aprendido a entender".

Marie Curie. (Nacida Marie Sklodowska). Científica francesa nacida en Polonia

Índice

PRIMERA PARTE

Introducción - Generalidades

Capítulo 1

Introducción. Bases genéticas, bioquímicas y moleculares de enfermedades metabólicas hereditarias _____ 10

Ana María Cortizo

Capítulo 2

Epigenética de Enfermedades humanas _____ 17

Ana María Cortizo

SEGUNDA PARTE

Cromosomopatías

Capítulo 3

Citogenética. Mecanismos de alteraciones cromosómicas _____ 24

Walter Bozzo

Capítulo 4

Síndrome de Down _____ 61

Ana Laura Di Virgilio

Capítulo 5

Síndrome de X-Frágil _____ 78

Sara Rocío Chuguransky

TERCERA PARTE

Alteraciones del metabolismo de Carbohidratos

Capítulo 6

Diabetes mellitus _____ 90

Ana María Cortizo y Antonio Desmond McCarthy

Capítulo 7

Síndrome metabólico _____ 132

Antonio Desmond McCarthy

Capítulo 8

Galactosemias _____ 140

Sara Rocío Chuguransky

Capítulo 9

Glucogenosis _____ 149

Juan Manuel Fernández

CUARTA PARTE

Alteraciones del metabolismo de Lípidos

Capítulo 10

Metabolismo de lipoproteínas y clasificación de Hiperlipoproteinemias.

Aterosclerosis _____ 165

Ana María Cortizo

Capítulo 11

Hiperquilomicronemias _____ 180

Ana María Cortizo

Capítulo 12

Hipercolesterolemia Familiar _____ 195

Ana María Cortizo

Capítulo 13

Enfermedades de almacenamiento lisosomal _____ 211

Ana María Cortizo

QUINTA PARTE

Alteraciones del metabolismo de Metales, Hemo y otras vías

Capítulo 14

Metabolismo de Fe - Hemocromatosis hereditaria _____ 236

Juan Manuel Fernández

Capítulo 15

Metabolismo del Hemo - Porfirias _____ 255

Sara Rocío Chuguransky y Juan Manuel Fernández

Capítulo 16

Alteraciones del metabolismo de la bilirrubina _____ 274

Juan Manuel Fernández

Capítulo 17

Alteraciones en el metabolismo de purinas _____ 289

Ana María Cortizo

Capítulo 18

Distrofias musculares _____ 307

Ana Laura Di Virgilio

Capítulo 19

Hiperfenilalaninemias – Fenilcetonuria _____ 327

Ana María Cortizo

Capítulo 20

Fibrosis Quística _____ 336

Ana María Cortizo

Capítulo 21

Osteopatías Hereditarias. Hipofosfatasa - Ontogénesis Imperfecta _____ 367

Juan Manuel Fernández - Ana María Cortizo

Capítulo 22

Enfermedades Neurodegenerativas. Alzheimer - Parkinson _____ 391

Juan Manuel Fernández

Los autores _____ 406

CAPÍTULO 22

Enfermedades Neurodegenerativas.

Alzheimer - Parkinson

Juan Manuel Fernández

Generalidades

Antes de comenzar con la descripción del Síndrome de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, debemos mencionar algunas generalidades comunes a las enfermedades neurodegenerativas. Estas son un grupo de enfermedades que afectan al sistema nervioso central, siendo dos características importantes la naturaleza degenerativa y el curso crónico de las mismas. Es decir, para que comiencen a manifestarse los síntomas deben antes perderse un porcentaje de neuronas de ciertos grupos neuronales, lo cual no ocurre en forma instantánea, sino que se desarrolla progresivamente a lo largo de la vida. Las patologías más frecuentes son el Síndrome de Alzheimer y la Enfermedad de Parkinson. Sus causas no se conocen con certeza, pudiendo ser multifactorial, es decir en la patogénesis de estas enfermedades participan factores genéticos/epigenéticos, stress oxidativo, apoptosis, traumatismo encefálico antiguo, exposición a tóxicos, infecciones, alcohol, etc. Sin embargo, hoy en día, se han hecho avances en el descubriendo de genes y los mecanismos que llevan al desarrollar estas patologías. Actualmente no hay un tratamiento efectivo para la cura de estas enfermedades y esto se debe a que no existen terapias que prevengan la muerte neuronal o efectivamente induzcan la regeneración de las neuronas, por lo tanto los tratamientos se encuentran abocados a mejorar el bienestar de los pacientes.

Debido a que se necesita tiempo para que se produzca la muerte de un gran número de neuronas, estas enfermedades afectan mayoritariamente a personas en la tercera edad, aunque no en forma exclusiva ya que alrededor del 10 % de los pacientes presentan una forma de expresión temprana. Estos últimos casos se asocian no a factores ambientales, sino a mutaciones en genes "candidatos". Gracias a la aparición temprana (o también llamadas formas familiares) se han descubierto genes involucrados en la patogénesis de estas enfermedades que aportan nuevos conocimientos sobre los posibles mecanismos que desencadenan este tipo de enfermedades neurodegenerativas. Además, originalmente se creía que Alzheimer y Parkinson eran males interrelacionados, hoy en día, gracias los estudios genéticos, se sabe que son dos enfermedades independientes. No obstante se sabe que existen algunos factores de riesgo comunes, lo que indicaría que estas enfermedades podrían compartir algún mecanismo común en el desarrollo de la muerte neuronal.

Enfermedad de Alzheimer

En el año 1906, el psiquiatra Alois Alzheimer, diagnosticó a una mujer de 56 años con demencia progresiva que muere por una enfermedad grave del cerebro. Haciendo cortes histológicos del cerebro post mortem, se encuentran acúmulos extracelulares (llamadas placas seniles) e intracelulares (llamado ovillos neurofibrilares), además de una disminución del tamaño del cerebro. Esta enfermedad se la puede definir como una afección cerebral adquirida que produce una alteración en las funciones intelectuales y/o de conducta del sujeto. Estas alteraciones suelen llegar a ser tan importantes que puede interferir con las conductas y memorias de los pacientes llegando al punto de lograr una total dependencia. . Actualmente, es el tipo de demencia más común, siendo progresiva e invalidante, es decir, que los síntomas comienzan a aparecer paulatinamente, en distinta combinación de ellos y en forma leve. Para su desarrollo se debe perder un gran número de neuronas (alrededor del 80 %), luego, a medida que transcurre el tiempo, la gravedad de los síntomas irá en aumento. Durante el proceso de neurodegeneración, se ven afectados varios núcleos del cerebro tales como el hipocampo, la corteza y la amígdala, causando deterioro en las habilidades cognitivas.

Existen dos fenotipos de esta enfermedad, la forma esporádica, la cual explica el 90-95% de los casos y se debe a factores de tipo ambientales (edad avanzada, bajo IQ, bajo nivel educacional, traumatismo encefálico, enfermedad cardiovascular, etc) y principalmente de aparición tardía, expresándose en promedio a los 65 años de edad. El otro fenotipo es el familiar, explica el 5 al 10% de los casos y se debe a mutaciones en diversos genes (presenilina 1, presenilina 2 o proteína precursora amiloide) y la edad de aparición es más temprana (entre 35 y 65 años de edad).

La prevalencia de la enfermedad depende de los rangos etarios. A los 65 años, ronda entre 5 al 10%, mientras que se presenta en el 30% de las personas mayores de 80 años. Según el informe del 2015 emitido por Alzheimer´s Disease International, en el mundo existen 46.8 millones de personas con esta enfermedad, lo que ha llevado a un gasto de U\$S 818 mil millones entre costos médicos directos, costos sociales directos y costos de asistencia informal. Por otro lado, debido a un aumento en la expectativa de vida en el mundo, se estiman que para el año 2050, el número de casos aumentará a 132,5 millones a nivel mundial, cuadruplicándose los costos.

Características Clínica

Respecto a las manifestaciones clínica, se produce un deterioro progresivo con pérdida de las funciones cognitivas. Las principales manifestaciones son:

- ✓ Amnesia: la cual es una pérdida selectiva de la memoria que impide aprender cosas nuevas o recordar lo aprendido previamente.

- ✓ Afasia: pérdida del lenguaje. Las personas comienzan olvidando palabras, nombres, pierden la capacidad de armar frases cortas y de comunicarse, hasta llegar al mutismo.
- ✓ Apraxia: consiste en la pérdida de la capacidad para realizar tareas complejas que involucren coordinación muscular. De a poco, los pacientes empiezan a perder la capacidad para realizar tareas de rutina como cocinar, bañarse, cambiarse, conducir, etc.
- ✓ Pérdida de las funciones ejecutivas, con pérdida de la capacidad de razonamiento, de planificación etc.
- ✓ Alteraciones conductuales: se producen cambios en la personalidad, pueden presentar apatía, paranoia, depresión, agitación, alucinaciones, delirios, irritabilidad, desinhibición, agresión verbal, agresión física, trastornos del sueño.
- ✓ Anosognosia: lo que resulta en auto-desconocimiento de su condición, ya sea total o parcial. El estado de la anosognosia, se relaciona en forma directa con el estadio de la enfermedad.

Es posible clasificar la progresión, aunque no siempre, en tres etapas. La etapa temprana dura entre 2 a 5 años, en el que se produce un deterioro paulatino de la memoria reciente. La etapa intermedia, que dura entre 2 a 10 años, se caracteriza por con alteraciones de las funciones cerebrales y en la etapa tardía, los síntomas cerebrales se agravan, produciéndose pérdida de la personalidad, paranoia, depresión, mutismo, etc. A medida que transcurre el tiempo, este deterioro de las funciones cerebrales se acompaña de un deterioro en la salud, siendo las causas más probables de muerte la neumonía y la insuficiencia urinaria, acompañado por infecciones generalizadas y problemas cardíacos. Además, el sistema inmune se deteriora debido a la mala nutrición y la pérdida de peso, haciendo más frecuentes y graves las infecciones.

Como se mencionó anteriormente, aproximadamente el 10% de los casos son de aparición temprana o también llamados de etiología familiar. Esto se debe a que mutaciones de ciertos genes (los cuales se heredan en forma autosómica dominante) que desencadenan la patología a temprana edad. El estudio de estos genes ha podido contribuir a esclarecer (aunque aun parcialmente) las vías y mecanismos implicados que conllevan a la enfermedad. Los genes involucrados hasta ahora son: APP (proteína precursora de péptido amiloide), PS1 (presenilina 1) y PS2 (presenilina 2).

Proteína precursora péptido amiloide

Esta proteína se encuentra ubicada en la membrana plasmática y su gen esta codificado en el cromosoma 21. Las personas que padecen trisomía del cromosoma 21 (Síndrome de Down), produce un aumento de la expresión de esta proteína aumentando la probabilidad de desarrollar Enfermedad de Alzheimer a edad temprana. Esta proteína sufre una serie de escisiones proteolíticas las cuales generan fragmentos más cortos (Fig 22.1) que luego podrán ser eliminados.

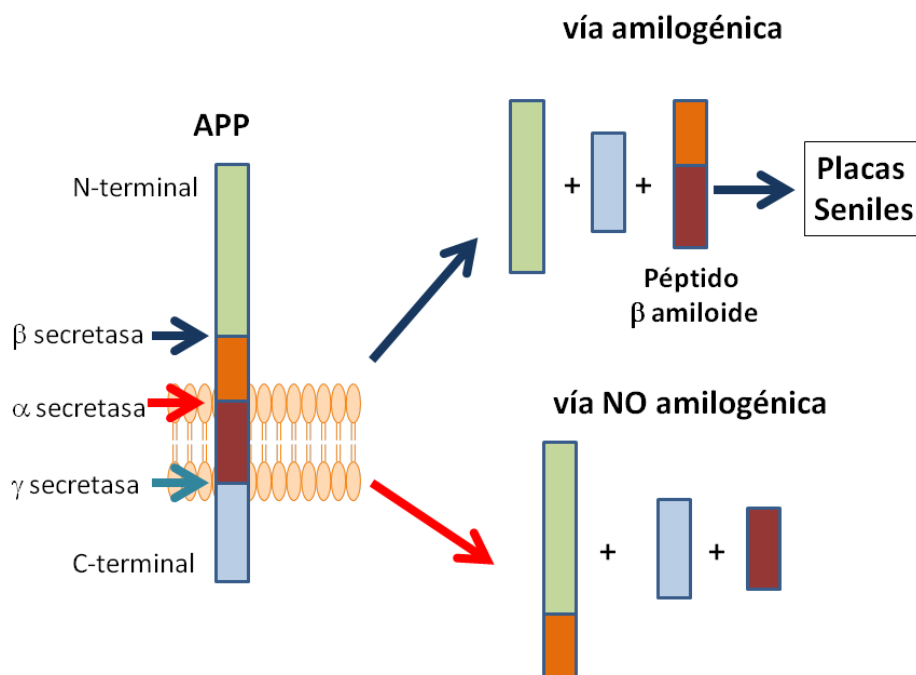


Figura 22.1. La proteína precursora amiloide puede clivaje mediante dos vías. En la vía no amiloide, las α y γ secretasas producen la hidrólisis del APP, mientras que en la vía amiloide, se genera el péptido β amiloide debido a la hidrólisis a través de β y γ secretasas

Como se puede ver en la figura 22.1, existen dos vías de procesamiento proteolítico de la APP. En la vía no amilogénica, APP es hidrolizado por α y γ secretasas, dando lugar a la aparición de 3 fragmentos. Por otro lado, durante la vía amilogénica, actúa la β secretasa sobre el péptido precursor y a continuación una γ secretasa, para generar un péptido de 42 aminoácidos llamado péptido β Amiloide. Este fragmento, un poco más largo que el péptido que resulta de la hidrólisis de α y γ secretasas, es un péptido de difícil eliminación. Se postula que su acumulación extracelular en el cerebro induciría efectos tóxicos asociados con la muerte neuronal.

Proteína Tau

La enfermedad de Alzheimer, está caracterizada también por lesiones neuronales asociadas con la presencia de ovillos neurofibrilares, los cuales se encuentran conformados por una proteína llamada Tau. Esta proteína se encuentra mayormente en las neuronas y pertenecen a la familia de proteínas asociadas a los microtúbulos. Su gen está codificado en el cromosoma 17, puntualmente en el brazo largo y su principal función es ayudar a la polimerización y dar estabilidad en los microtúbulos de las neuronas. La proteína Tau puede ser fosforilada y de esta forma es finamente regulada desde el nacimiento hasta la edad adulta. Sin embargo, cuando la proteína Tau se hiperfosforila, pierde su afinidad por los microtúbulos de las neuronas. La proteína Tau puede ser fosforilada y de esta forma es finamente regulada desde el nacimiento hasta la edad

adulta. Sin embargo, cuando la proteína Tau se hiperfosforila, pierde su afinidad por los microtubulos. En condiciones patológicas, se han encontrado niveles elevados de proteína Tau hiperfosforiladas en el citosol formando filamentos de distintas conformaciones espaciales, las cuales se las llamo ovillos neurofibrilares. La perdida de la función normal de esta proteína, conduce a una alteración patológica en las funciones estructurales y en la regulación del citoesqueleto, afectando tanto la funciones normales de la neurona como el mantenimiento de una morfología apropiada y el transporte axonal, lo cual lleva a la disfunción sináptica y la neurodegeneracion.

Aun no quedan claro el mecanismo por el cual se desencadena la hiperfosforilacion de la proteína Tau, sin embargo, se ha postulado la hipótesis de la Cascada Amiloide como un posible mecanismo.

Cascada Amiloide

Básicamente, la cascada amiloide postula que la neurodegeneracion en la enfermedad de Alzheimer se debe a la acumulación de las placas amiloides en varias regiones del cerebro, las cuales actúan como un desencadenante patológico que conducen a la hiperfosforilacion de la proteína Tau para luego formar los ovillos neurofibrilares y así producir la muerte neuronal. Esta hipótesis se fortalece por evidencia genética, bioquímica y patológica que demuestra que las formaciones de las placas son la causa principal en la enfermedad de Alzheimer. Las placas amiloides están formadas principalmente por el péptido β amiloide. En la figura 22.2 se puede ver un resumen de los pasos involucrados en la hipótesis de la cascada amiloide.

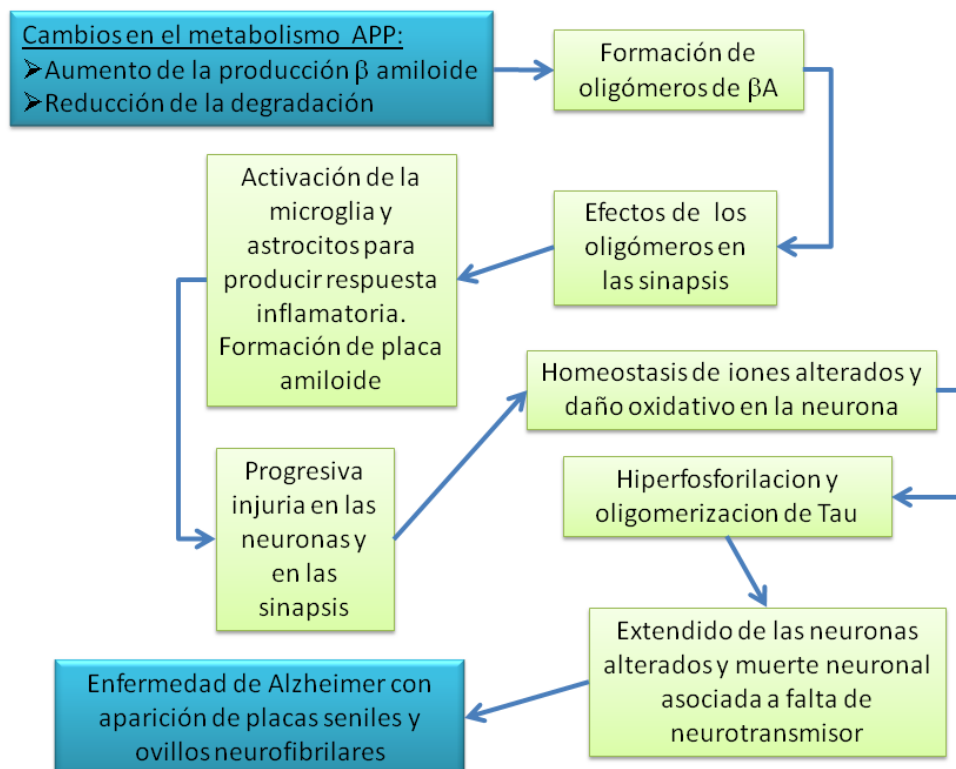


Figura 22.2. Hipótesis de la Cascada Amiloide mostrando los posibles pasos que conectan el péptido β amiloide con la hiperfosforilación de Tau. (Imagen adaptada de Barage 2015)

La formación de las placas amiloide se debe a la hidrólisis incorrecta del péptido β Amiloide. Este péptido posee una velocidad de degradación reducida, dando lugar a la oligomerización del mismo, activando una respuesta inflamatoria por parte de la activación de las células de la microglia y los astrocitos y creando así la placa amiloide. Esto lleva una progresiva injuria sobre las neuronas, alterando la homeostasis iónica y provocando daño oxidativo. Este proceso desencadena la hiperfosforilación de la proteína Tau formando oligómeros de ella que afectando la formación de la neurona y conllevan a la muerte neuronal por deficiencia de neurotransmisores.

Presenilina 1 y 2

Las presenilinas 1 y 2 son proteínas que se encuentran predominantemente en las neuronas y que están codificadas por los genes PSEN 1 y PSEN 2, situados en los cromosomas 14 y 1 respectivamente. Si bien sus funciones aun no se conocen con exactitud, se cree que se encuentran involucradas en el tráfico de proteínas y en rutas de señalización del tipo Notch. Mutaciones de estos genes se asocian con enfermedad de Alzheimer, con una herencia autosómica dominante. Los mecanismos por los que esto ocurre no se conocen, pero mutaciones en los genes PSEN 1 y PSEN 2 alteran el metabolismo de APP elevando los niveles del péptido β Amiloide.

Apolipoproteína E

Otra proteína involucrada es la apolipoproteína E, que se encuentra codificada en el cromosoma 19 y posee tres alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$. Varios estudios sugieren que el alelo $\epsilon 4$ del ApoE4 puede incrementar la agregación del péptido β amiloide y perjudicar su aclaramiento. De esta forma, se ha demostrado que este alelo de ApoE4 es uno de los principales factores de riesgo de esta enfermedad.

En la figura 22.3, se puede observar los factores genéticos involucrados en la enfermedad de Alzheimer de etiología familiar.

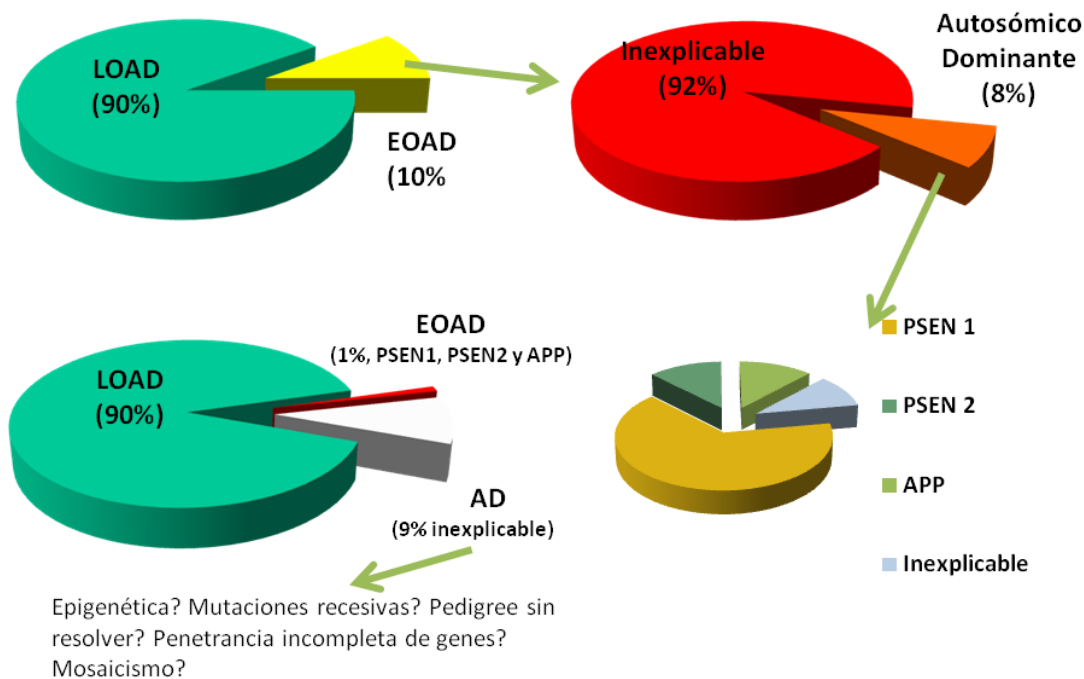


Figura 22.3. Factores genéticos de la enfermedad de Alzheimer.

Se pueden notar como los hasta ahora únicos genes asociados a los casos de aparición temprana (EOAD, de su sigla en ingles *early onset Alzheimer Disease*) solo explican el 8% de casos reportados de Alzheimer de etiología familiar, demostrando que tal vez, otro gen o genes esté(n) implicado(s) en los casos de aparición temprana de esta enfermedad. Es probable, que con el descubrimiento de nuevos genes asociados a esta patología colabore en dar explicación y tratamiento para los casos esporádicos (LOAD, de sus siglas en ingles *late onset Alzheimer Disease*).

Diagnóstico

No existe un test de laboratorio que pueda utilizarse para diagnosticar la Enfermedad de Alzheimer. Se deben descartar la presencia de otras situaciones que pueden llevar a algunos de los síntomas característicos de esta enfermedad, tales como microembolias debido a Diabetes Mellitus, hipertensión arterial, enfermedad cardiaca, etc. Se deben realizar varias evaluaciones como pruebas neurológicas, psiquiátricas, medicación, examen físico. Además, se debe investigar la forma en que comenzaron los síntomas, en este punto es de gran importancia, debido a la anosognosia, la información que puedan proveer los familiares de los pacientes, sobre todo el cuidador a cargo. Se pueden realizar neuroimágenes del tipo estructural (como ser TAC o RMN) en donde se observará entre otras cosas, un cerebro de menor volumen con un espacio ventricular agrandado. Se pueden realizar estudios de imágenes del tipo funcional, como SPECT (tomografía computada de emisión de foton simple) o cámara gamma del cerebro, esta ultima permiten evaluar las áreas de cerebro activas midiendo el consumo de glucosa marcado radiactivamente. Hasta el momento, el único método para diagnosticar la Enfermedad de Alzheimer es mediante una necropsia a fin de observar las placas seniles y los ovillos neurofibrilares.

Tratamiento

No existe un tratamiento que de cura a la enfermedad. Los mismos, en la actualidad tienen como objetivo mejorar la calidad de vida del paciente y retrasar el curso de la enfermedad. Sin embargo, se están estudiando distintos tratamientos que tienen como objetivo la regeneración neuronal (por ejemplo, trasplante de células madres, células madres con vectores virales que permitan la diferenciación neuronal, etc), desarrollo de vacunas que sirvan para entrenar el sistema inmune y que sea este el encargado de eliminar las placas seniles. Otra estrategia esta destinada a detener el clivaje de APP a partir de la inhibición de la β secretasa, la γ secretasa o aumentar la actividad de la α secretasa, además de favorecer la eliminación del péptido β amiloide.

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson fue descrita en 1817 por el médico James Parkinson quien describió 6 pacientes con síntomas, cuya enfermedad lleva su nombre. Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente pero es la primera asociada con alteraciones del movimiento y ocurre debido a la pérdida selectiva de las neuronas dopaminérgicas. Su frecuencia es del 1% en mayores de 65 años, llegando a ser de hasta el 5% en individuos mayores de 85 años. Al igual que la enfermedad de Alzheimer, puede ser causada por factores ambientales, genéticos o ambos, en donde alrededor del 90% de los casos es de forma esporádica, es decir causada por factores ambientales cuya edad de aparición es la 3ª edad.

Al igual que la Enfermedad de Alzheimer, en esta enfermedad debe ocurrir una muerte neuronal del 70% para que se inicien las manifestaciones clínicas mientras que normalmente una persona de 65-70 años, poseen una muerte neuronal de alrededor del 4%. Esta diferencia de porcentajes nos demuestra el curso crónico de la patología y lo silenciosa que es la neurodegeneración.

En este caso, la muerte neuronal ocurre en una región del cerebro llamada sustancia negra, la cual se encuentra situada en el mesencéfalo, cuyo neurotransmisor es la dopamina. Este núcleo envía sus proyecciones neuronales a los ganglios basales conformados por los núcleos putámen, caudado y globo pálido. Estos tres núcleos se encuentran asociados a los movimientos voluntarios que se realizan de forma inconsciente (como por ejemplo, tomar un picaporte para abrir una puerta). La sustancia negra, a través del neurotransmisor dopamina funciona como un sistema de recompensa hacia estos núcleos. Al realizar un corte histológico en esta sección en pacientes con la Enfermedad de Parkinson, se puede observar una gran disminución del número de neuronas así como inclusiones citoplasmáticas eosinófilas llamadas cuerpos de Lewy.

La clínica de la enfermedad es progresiva a tal punto que la sintomatología inicial se la considera inespecífica. Los pacientes acusan inicialmente fatiga, dolores que podrían confundirse con problemas reumatológicos, siendo la evolución de los síntomas lenta pero progresiva. Los principales síntomas de la Enfermedad de Parkinson se los conoce como triada clásica y son los siguientes:

- ✓ **Temblores:** consiste en una contracción alterna de los grupos musculares opuestos causando un movimiento de baja amplitud y de unos 4 a 7 Hz. Estos pueden ser asimétricos y unilaterales. Como característica, estos temblores disminuyen cuando hay movimiento voluntario, mientras que aumenta cuando el paciente se encuentra agotado. Estos temblores suelen comenzar en las manos e ir progresando con el tiempo al brazo siendo poco frecuente en las piernas.
- ✓ **Bradiquinesia:** resulta en la lentitud de los movimientos voluntarios, a tal punto que puede llegar a aquinesia.
- ✓ **Rigidez:** consiste en la resistencia al movimiento pasivo de una articulación por un aumento en el tono muscular. Existen dos tipos de rigidez muscular, llamadas tubo de plomo o constante y rueda dentada o variable. Esto se debe a las diferencias entre ellas. En la primera, por ejemplo, ante el ejercicio de querer doblar el codo, el médico se encuentra con una rigidez tal que no permite doblarlo (como si fuese todo el brazo y antebrazo un solo tubo de plomo), mientras que en el caso de la rueda dentada, ante el mismo ejercicio, el médico logra doblar el codo del paciente pero barriendo de a pocos ángulos a la vez en lugar de que sea todo un movimiento continuo (como el funcionamiento de las ruedas dentadas o engranajes de un reloj).

Otros síntomas que se manifiestan a medida que avanza la enfermedad son:

- ✓ Deterioro de la marcha: Los pacientes suelen adquirir inestabilidad postural, se dificulta el inicio de la marcha además de dar pasos cortos mientras arrastran los pies (festinación).
- ✓ Hipomimia, también llamada cara de poker. Sobre el rostro se ven una mímica anulada sin tener capacidad de demostrar gestos o expresiones.
- ✓ Funciones vegetativas: se pueden encontrar problemas de aumento en la sudoración, sialorrea (niveles excesivos de salivación), constipación y disfunción intestinal, hiposmia (capacidad disminuida del sentido del olfato), impotencia, pérdida de la libido.
- ✓ Demencia, psicosis, depresión. Muchas veces, los tratamientos apuntan a disminuir la depresión para motivarlos a realizar los ejercicios kinesiológicos que ayudan a disminuir los avances de los síntomas.

De los casos de aparición temprana, se ha podido estudiar distintos genes que, al estar afectados desencadenan la enfermedad de Parkinson

En la tabla 21.1 se pueden observar los genes más relevantes (pero no únicos) involucrados en esta enfermedad.

Tabla 21.1

Gen	Herencia	Ubicación	Cuerpo de Lewy
α Sinucleína	AD	4q	Si
Parkin	AR	6q	No
UCH-L1	AD	4p	Si

De los genes involucrados, descubiertos hasta ahora, la α sinucleína (α sin) parece tener un rol central en esta patología siendo el principal constituyente de los cuerpos de Lewy.

α Sinucleína

El gen de esta proteína puede tener diversos tipos de mutaciones, como ser mutaciones puntuales, deleciones, o multiplicación del gen (duplicación, triplicación e incluso hasta cuadruplicación). Es una proteína que no posee estructura terciaria y se encuentra ubicada en la membrana citoplasmática. Si bien, su función aun no es clara, se cree que se encuentra implicada en el tránsito de vesículas de neurotransmisores. Además, esta proteína es susceptible a sufrir modificaciones y cuando esto ocurre, la α sin modificada se libera de la membrana citoplasmática, acumulándose en el citoplasma de la célula, formando oligómeros los cuales formaran polímeros que darán origen a la formación de filamentos. Estos a medida que crecen, unen distintos componentes intracelulares formando así los cuerpos de Lewy. Sin embargo, el mecanismo por el cual se modifica y se acumula la α sin depende de las mutaciones del gen o de factores ambientales. Una de las formas de poder degradar proteínas es mediante los lisosomas, cuando una proteína está dañada, esta es reconocida por una chaperona la cual la transporta hasta el lisosoma para que pueda ser degradada. La proteína entra al lisosoma gracias a una translocasa lisosomal. Algunas mutaciones de α sin poseen alta afinidad por la translocasa, de esta forma queda unida fuertemente a ella sin entrar al lisosoma y sin degradarse, así, aumenta la concentración de α sin en el citoplasma haciéndola más susceptible a modificaciones. Otro tipo de mutación es el aumento de copia del gen, cuando esto ocurre, se produce un aumento en la concentración de la proteína α sin en el citoplasma con un aumento en sus modificaciones.

No solo se producen modificaciones de la α sin por mutaciones de su gen. Existen mutaciones de otros genes característicos de otros tipos de patologías que pueden conducir a modificaciones de la α sin. Por ejemplo, en la enfermedad de Gaucher, portadores heterocigotos de la mutación de la enzima glucocerebrosidasa, hace que en la membrana sináptica exista un exceso de fosfolípidos, llevando a que la α sin tenga una menor afinidad por la membrana, liberándose al citosol donde es propensa a modificaciones.

Parkin

La proteína parkin se encuentra asociada al sistema de degradación a través de la vía de proteosomas. Mutaciones en este gen, desencadenan la enfermedad de Parkinson a temprana edad, pero con ausencia de cuerpos de Lewy. Parkin, pertenece a una clase de Ubiquitin E3 Ligasa, la cual es necesaria para que ciertas proteínas puedan ser degradadas mediante proteosomas. En la figura 22.4, se puede observar un diagrama donde se muestran los distintos componentes y función de un proteosoma.

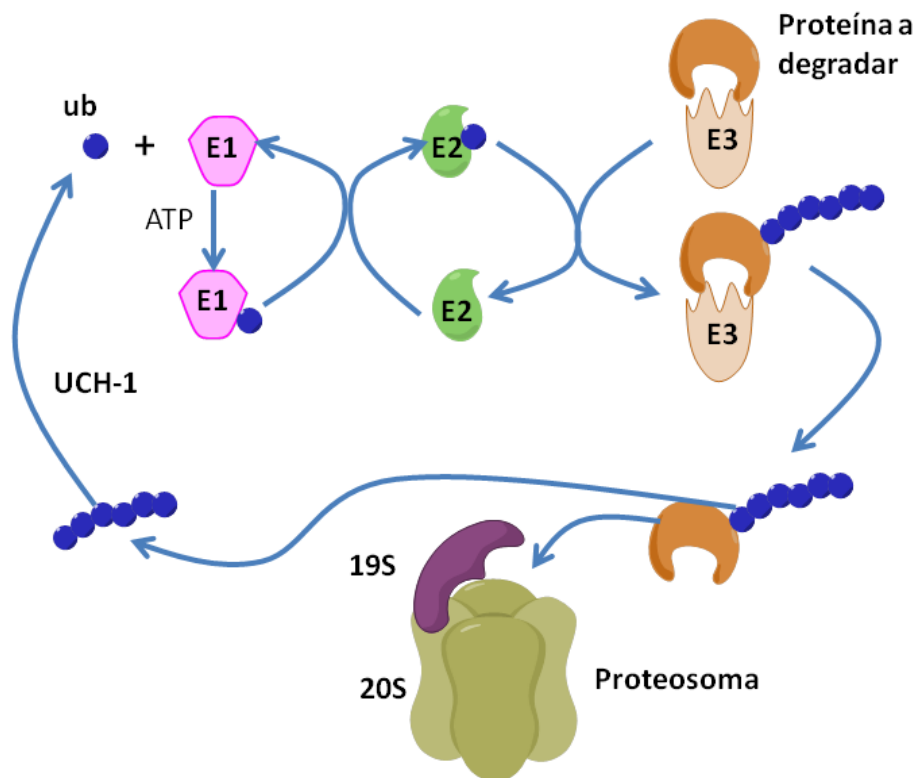


Figura 22.4. Secuencia de reacciones para que una proteína pueda ser degradada por un proteosoma.

Un proteosoma es un sistema de degradación de proteínas que se encuentran dañadas o envejecidas. Para que esto ocurra, la proteína en cuestión debe ser previamente modificada por unión de una cadena de ubiquitina, la cual impone la señal para ser degradada por este sistema. Una ubiquitina (ub) es un péptido de 76 aminoácidos que se une covalentemente mediante su grupo carboxílico terminal a grupo amino de una lisina de la proteína sustrato. Para llevar a cabo esta unión, se debe realizar una serie de pasos secuenciales. Primero, la enzima E1 (Enzima Activadora de Ubiquitina) activa a la ubiquitina mediante su unión mediante un enlace de tior, reacción en la que se necesita un ATP para llevarse a cabo. Luego, esta ubiquitina activada es transferida a E2 (Enzima conjugadora de ubiquitina), liberando a E1 para que pueda activar a otra ubiquitina. Luego, E2 con ubiquitina se une a E3 (Ubiquitin Ligasa) la cual se encuentra unida a la proteína que debe ser degradada, uniendo la ubiquitina activada y liberando a E2. Una vez generado este primer ciclo, se repite varias veces uniendo una ubiquitina tras otra, formando un polímero de ubiquitina en la proteína. Cuando esto se forma, la proteína puede ser degradada por el proteosoma. Este último consta de dos partes o subunidades una tapa de un tamaño de 19S y un core formado por un complejo proteico de 20S. El core es básicamente un cilindro, abierto en los extremos cuya actividad proteolítica reside dentro de él. Las tapas de 19S se encuentran involucradas en el reconocimiento de los sustratos poliubiquitinados, ayudando al despliegue y entrada de la proteína y de la separación de la cadena de poliubiquitina de la proteína. De esta forma, Parkin puede poseer un efecto protector degradando a α sin, Sin embargo esto no ha sido totalmente demostrado debido a que cuando Parkin se encuentra mutado, los pacientes poseen disfunción mitocondrial y alto daño oxidativo, además de no poseer cuerpo de Lewy en las neuronas. Estudios recientes sugieren que Parkin tiene como sustratos para poliubiquitinar a

proteínas que se encuentran en las membranas externas de las mitocondrias, conduciendo a la autofagia de las mitocondrias dañadas. De esta forma, mutaciones en este gen, llevan a la pérdida del control de calidad de las mitocondrias, acumulándose mitocondrias despolarizadas que aumentan la producción de ROS contribuyendo a la muerte celular.

UCH-1

La Ubiquitin Carboxil terminal Hidrolasa-1 es una enzima que reconoce los puentes tioles de los polímeros de ubiquitina y lisandolos desde su extremo C-terminal. Así, esta enzima se encuentra encargada de separar las ubiquitinas para que puedan ser recicladas y puedan volver a ser activadas por E1. Mutaciones en este gen se asociación con enfermedad de Parkinson de herencia autosomica dominante. Aun no se conoce porque la simple disminución en la expresión en una de las dos copias de esta proteina genera esta patología.

Aunque la forma en que se produce la muerte de las neuronas aun no es clara, en la figura 22.5 se muestra un esquema donde se integran distintos mecanismos postulados.

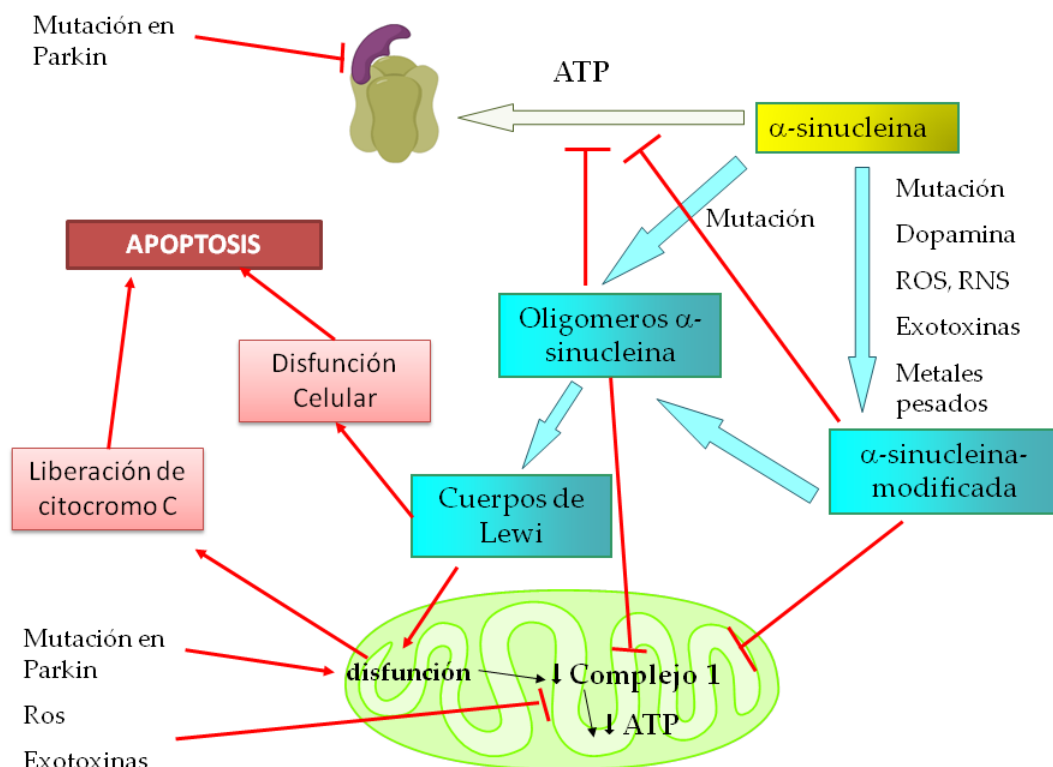


Figura 22.5. Esquema donde se muestra los distintos mecanismos posibles que producen la muerte neuronal.

La muerte neuronal puede dar inicio por varios puntos, uno de ellos es a partir de la modificación de la α sin, la cual puede ser alterada a su vez por distintos mecanismos. Por ejemplo, mutaciones en su gen que lleven a una menor velocidad de degradación o a que se libere de la membrana plasmática o multiplicación del gen, haciendo que aumente su concentración en el citosol y haciéndola

susceptible a distintas modificaciones, tales como la oxidación. A su vez, se ha observado que la dopamina (neurotransmisor de estas neuronas) pueden alterar la α sin o producir radicales libre en su proceso de degradación, lo cual podría llevar a una alteración en la α sin. Por otro lado, la presencia de neurotoxinas podría alterar también a esta proteína. Una vez que la α sin es modificada, esta puede producir inhibición de los proteosomas, haciendo que disminuya aún más su eliminación y por lo tanto, aumente su concentración, de esta forma la α sin modificada empieza a agregarse y formar oligómeros, teniendo ambas la capacidad de producir una disfunción mitocondrial. Cuando esto ocurre, se produce un desacoplamiento en la cadena respiratoria llevando a que disminuya la capacidad de producción de ATP, necesario para el correcto funcionamiento de los proteosomas, disminuyendo la capacidad de degradación aún mas y elevando los niveles de α sin. A medida que pasa el tiempo, dentro de la célula hay cada vez más oligómeros de α sin modificada, los cuales se unen a distintas sustancias citoplasmática y se agregan entre ellos formando así los cuerpos de Lewy. Estos cuerpos continúan interviniendo con la correcta función mitocondrial haciendo que desde las mitocondrias se libere citocromo C, el cual desencadena apoptosis. Además, los cuerpos de Lewy producen disfunción celular, lo que desencadena también la muerte de la neurona.

Otros mecanismos posibles de muerte celular ocurren a partir de la disfunción de las mitocondrias. Por ejemplo, una neurotoxina puede afectar a las neuronas interviniendo en la cadena respiratoria, disminuyendo la producción de ATP y/o aumentando la producción de radicales libre de oxígeno, cuando esto ocurre, se produce un aumento en los sustratos de los proteosomas o un aumento del estrés oxidativo desencadenando la muerte neuronal.

Algunos factores ambientales que se han catalogado como neurotoxinas asociadas a la enfermedad de Parkinson son el MPTP (metil fenil tetrahidropiridina), Paraquat y la Rotenona, además de los metales pesados, que presentan distintos mecanismos de toxicidad. El compuesto MPTP proviene de la síntesis de la heroína, de hecho, se descubrió que este compuesto producía esta enfermedad cuando un grupo de personas consumieron heroína y desarrollaron enfermedad de Parkinson rápidamente a temprana edad. Más tarde se demostró que en realidad, MPTP no es la causa la enfermedad, sino que su metabolito, el MPP⁺ (1 metil 4 fenil piridina) es el que posee un efecto neurotóxico. El MPP⁺ actúa a distintos niveles de la cadena transportadora de electrones inhibiendo la producción de ATP. El Paraquat es una amina cuaternaria usada como un herbicida, que produce altos niveles de estrés oxidativo durante el proceso de eliminación, mientras que la Rotenona es una sustancia que se utiliza como insecticida e inhibe al complejo 1 de la cadena respiratoria mitocondrial.

Diagnóstico

El diagnóstico se hace desde la clínica y basándose en el número y combinación de síntomas; va progresando desde un “posible” a un “probable” hasta un “definitivo”. Sin embargo, el diagnóstico de certeza solo es posible luego de la muerte del paciente, mediante una necropsia en la que se observa una disminución del número de neuronas y en aquellas que aún existen, cuerpos de Lewy en su interior. Aun así, estudios de imágenes tales como resonancia magnética nuclear o tomografía computada pueden ayudar al diagnóstico.

Tratamiento

El pronóstico de vida es de 5 años sin tratamiento. Los tratamientos actuales resultan ser de reemplazo de neurotransmisores y mejoras en la calidad de vida, sin poder curar la enfermedad, aunque es muy importante la adherencia a estos tratamientos dado que de esta forma la expectativa de vida de los pacientes alcanza los rangos normales.

La causa de muerte resulta de infección del aparato respiratorio o de las vías urinarias, dado a que los pacientes se encuentran mayormente postrados en sillas, sillones o camas lo que les produce escaras o úlceras, las cuales pueden infectarse y ocasionar la muerte. Además, debido a que se encuentran todo el tiempo encorvados y con malas posturas, se van comprometiendo las funciones de los distintos órganos por aplastamiento.

Parte del tratamiento está destinado a revertir la falta de dopamina. Para ello se administra L-Dopa, un precursor de la dopamina previo paso por la barrera hematoencefálica. A mediados de los años 60, se daban altas dosis de L-Dopa (alrededor de 7 gr/día), lo que producía algunos efectos adversos como vómitos, náuseas, mareos, trastornos mentales, etc. Estos son casi nulos cuando se administra Carbidopa (Fig. 22.6).

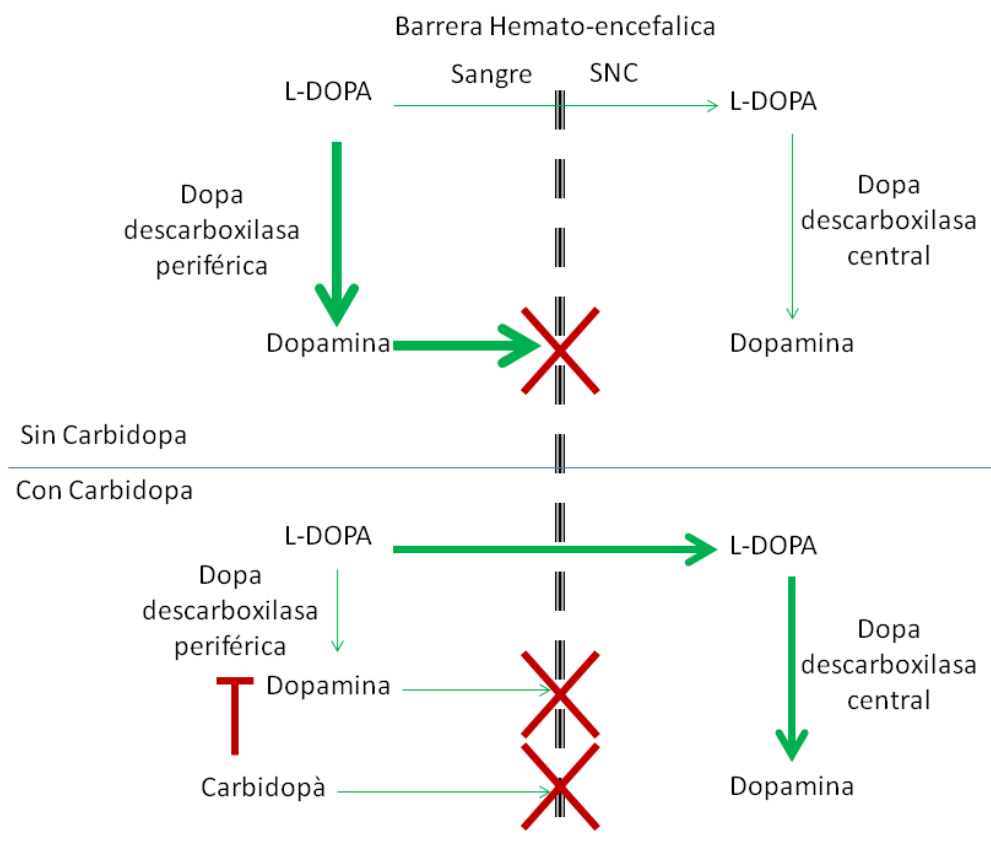


Figura 22.6. Mecanismo de acción de L-Dopa y Carbidopa.

La dopadescarboxilasa es la enzima encargada de convertir la L-Dopa a Dopamina. Esta enzima se expresa en el sistema nervioso central y otra forma se expresa a nivel periférico. Esta última es la que convierte la mayor cantidad de L-Dopa a Dopamina, dado que la dopamina no puede atravesar

la barrera hemato-encefalica, no se observan los efectos colaterales descritos. Carbidopa, es un fármaco que inhibe ambas enzimas dopa descarboxilasas, sin embargo, debido a que no puede cruzar la barrera hemato-encefalica, solo inhibe la enzima de expresión periférica. Con esta forma de tratamiento combinado se logra disminuir la dosis de DOPA a dos tomas diarias de 50 mg, disminuyendo considerablemente los efectos secundarios de esta droga. La mejoría inicial es variable, la cual puede durar entre 2 a 3 años, luego debido a que los tratamientos no detienen la muerte neuronal, esta prosigue haciendo que la dosis de L-Dopa administrada deba ser reajustada. A estos tratamientos farmacológicos se suman la fisioterapia y distintas drogas antidepressivas para animarlos a los movimientos y así disminuir la aparición de escaras o úlceras en la piel.

Referencias

- Atri A. The Alzheimer's disease clinical spectrum. *Diagnostic and Management. Med Clin N Am* 2019 (103) 263.
- Barage, SH; Sonawane, KD. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides*, 2015 (52) 1-18.
- Betarbet R, Sherer TB, Greenamyre JT. Ubiquitin–proteasome system and Parkinson's diseases. *Experimental Neurology* 2005 (191) S17–S27.
- Cacace R. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer & Dementia* 12 (2016) 733-748.
- Cummings JL. Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine* 2004 (351) 56.
- Dawson TM. Molecular Pathways of Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *Science* 2003 (302) 819.
- Franklin HE. Molecular Basis of the Neurodegenerative Disorders. *The New England Journal of Medicine*. 1999 (340) 1970.
- Giasson B Lee VM. Are Ubiquitination Pathways Central to Parkinson's Disease? *Cell* 2003 (114) 1.
- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's Disease. *Lancet* 2015 (386) 896.
- McGirr, S; Venegas, C; Swaminathan, A. Alzheimer Disease: a Brief Review. *J. Exp Neurol.* 2020, 3; 89-98.
- Sando SB, Melquist S, Cannon A, Hutton ML, Sletvold O, Saltvedt I, White LR, Lydersen S and Aasly JO. APOE 4 lowers age at onset and is a high risk factor for Alzheimer's disease; A case control study from central Norway. *BMC Neurology* 2008 (8) 9.
- Scriver, C. R; Beaudet, A. L; Sly, W. S; Valle, D.; Childs, B.; Kinzler, K. W.; Vogelstein, B. *The Metabolic and Molecular base of inherited disease*. McGraw-Hill Medical Publishing Division; 8th edition (2001).
- Seirafi M, Kozlov G, Gehring K. Parkin structure and function. *FEBS J* 2015 (282) 2076.
- Valente EM, Arena G, Torosantucci L, Gelmetti V. Molecular pathways in sporadic PD. *Parkinsonism and Related Disorders* 2012 (1851) 571.
- Van Marum RJ. Current and future therapy in Alzheimer's disease. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2008 (22) 265.