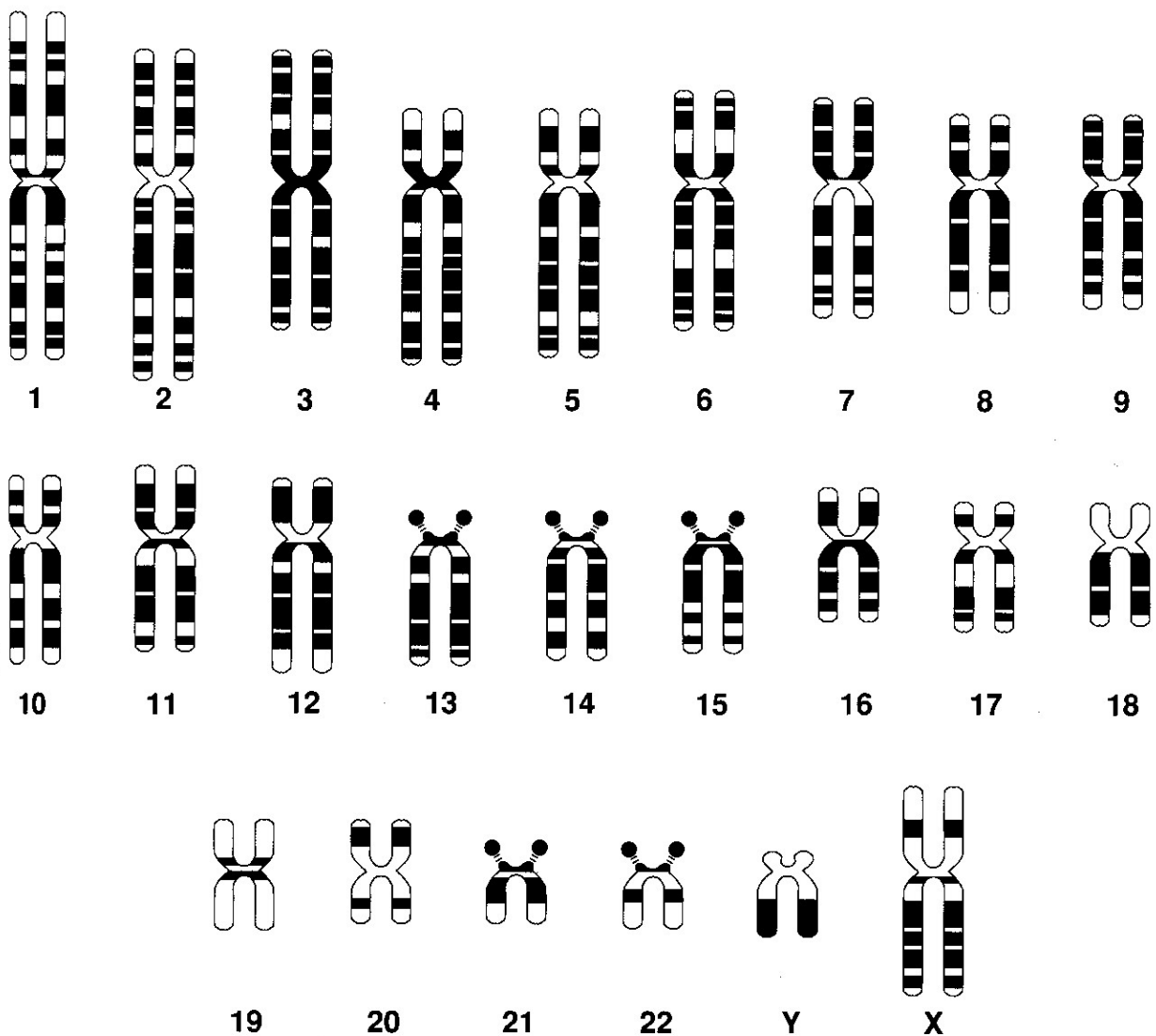

MALALTIES GENÈTIQUES



CIÈNCIES BIOMÈDIQUES UB - PRIMAVERA 2017

ALBERT TORELLÓ PÉREZ

Índex

I	INTRODUCCIÓ	1
1	Introducció	1
	Història — 1 • Mutacions — 1 • Malalties monogèniques — 3 • Diagnòstic — 3 • Malalties monogèniques per pèrdua de funció — 4	
2	Malalties autosòmiques recessives	6
	Intolerància hereditària a la galactosa — 6 • Intolerància a la lactosa — 7	

I. INTRODUCCIÓ

1. Introducció

1.1 Història

Garrod el 1905 va descobrir el concepte d'error innat del metabolisme. Va observar un fenomen bioquímic precís que era innata i que es transmetia familiarment.

La primera malaltia que es va descriure és la alcaptonúria. Afecta el metabolisme de la fenilalanina. La via metabòlica de la fenilalanina té un intermediari que és l'àcid homogenístic. Hi ha una mutació en homozigosi de pèrdua de funció a l'enzim després de l'àcid homogentísic. Els pacients acumulen àcid homogentísic i dona coloració negra als fluids biològics.

La malaltia del xarop d'auró presenta alteracions del metabolisme dels aminoàcids ramificats. La orina feia olor de xarop.

L'any 1945 Beadle i Taum associen un gen-un enzim. El 1948 es va trobar el primer defecte enzimàtic degut a una alteració genètica; amb la metahemoglobinèmia. Alteració de l'estat redox del Fe de la hemoglobina. L'enzim reductor de la metahemoglobina és una NADPH deshidrogenasa que manté la hemoglobina reduïda.

1.2 Mutacions

Una **malaltia genètica** afecta als gens i que es transmeten familiarment. Les **malalties congènites** no tenen perquè ser genètiques.

Mutació: Alteració permanent i transmissible del material genètic.

- Germinal: Són les mutacions transmissibles a la descendència.
- Somàtica

A més les mutacions es poden classificar com:

1. Genoma: Triploïdies, trisomes...
2. Cromosòmiques: Translocacions, delecions, inversions
3. Mutacions puntuals

Hi ha mutacions que es veuen afavorides per determinats factors. Les mutacions cromosòmiques es veuen afavorides per l'edat de la mare i les puntuals per l'edat del pare. Els gens més grans tenen una taxa de mutació més alta. Els gens que es troben en cromatina oberta són més susceptibles a la mutació.

Segons l'efecte, les mutacions poden ser:

-
- Patogènica
 - Polimorfisme: No es pot associar a un fenotip concret. Canvi neutre. Una substitució a la última posició d'un triplet és sinònima i no genera un canvi d'aminoàcid.

El grau de polimorfisme dels humans és molt alt (1-2%). El locus polimòrfic és un locus on un mínim d'un 1 % de la població no conté l'al·lel més abundant.

Finalment, les malalties genètiques es poden classificar en:

- **Malalties cromosòmiques:** Translocacions, aneuploidies, inversions, delecions. Entre el 0.4 i el 2.5% dels nens hospitalitzats.
- **Malalties monogèniques o mendelianes:** Malalties causades per 1 sol locus. Solen ser malalties rares. Entre el 6-8% dels nens hospitalitzats occidentals ho fan per malalties monogèniques. Per la població general, la prevalença és de l'1%.
- **Malalties multifactorials (multigèniques/multifactorials):** No se'ls pot atribuir una genètica mendeliana però sí que hi ha un component genètic transmissible. Són canvis genètics en diversos loci que individualment no tenen potència patogènica. Són molt susceptibles a factors ambientals. Són les malalties més prevalents en la població (hipertensió, hipercolesterolèmia, obesitat). Es genera un genotip de susceptibilitat que s'afavoreix o no per l'ambient (dieta, hàbits esportius...). 22-31% dels nens hospitalitzats. La prevalença és aproximadament del 60%.

Les malalties, però, poden ser heterogènies:

- **Heterogeneïtat genètica:** Referit a malaltia, que alhora pot ser:
 - Al·lèlica: La població afectada presenta 2 variants diferents al mateix gen. És molt freqüent.
 - No al·lèlica: 2 pacients afectats per la mateixa malaltia per mutacions en locus diferents.

La metahemoglobinèmia hereditària pot ser causada per 2 gens d'alfa globina, 3 gens de beta globina i 5 pel gen de la NADH deshidrogenasa que manté reduït el Fe. Té heterogeneïtat al·lèlica i de locus.

Les mucopolisacaridosi estan causades per dèficits en la degradació de mucopolisacàrids. Aquestes vies de degradació són molt complexes. S'acumulen mucopolisacàrids a la cèl·lula. La mucopolisacaridosi de Hurler és letal. La mucopolisacaridosi de Scheie és molt suau, no compromet la viabilitat... Aquestes malalties estan causats per mutacions al gen L-iduronidasa.

Un caràcter es pot estudiar en termes de:

- **Penetrància:** S'usa en malalties dominants. Proporció d'heterozigots que manifesten qualsevol símptoma de la malaltia. Si la malaltia té 100% de penetrància, vol dir que tots els afectats presenten la mutació.

-
- **Expressivitat:** Variabilitat i intensitat dels símptomes que es manifesten en un individu. individus amb la mateixa mutació poden presentar símptomes diferents. L'expressivitat pot variar amb l'edat.

1.3 Malalties monogèniques

Les malalties monogèniques presenten locus afectats amb relació de dominància/recessivitat, però aquestes relacions poden estar modulades:

- **Perfecte recessivitat:** L'heterozigot presenta el mateix fenotip que l'homozigot dominant (+/- = +/+).
- **Perfecte dominància:** L'heterozigot és igual al homozigot dominant (+/- = -/-).

Hi ha factors extragenètics que afectin aquesta relació. Si el gen mutat codifica per un enzim, p.e, i l'individu no s'exposa al substrat no manifestarà la malaltia.

En mutacions al cromosoma X en dones, la manifestació dependrà de si el cromosoma afectat està inactivat o no.

Les malalties monogèniques també es poden veure afectades per l'ambient. Els factors nutricionals influeixen en la manifestació de mutacions del metabolisme.

1.4 Diagnòstic

El diagnòstic de les malalties genètiques es pot aconseguir per:

- **Detecció clínica:** Característiques del pacient (no genètiques no bioquímiques) es diagnostica la malaltia amb un alt grau de fiabilitat ja que presenten un fenotip distintiu. P.e, els nens amb síndrome de Down es poden diagnosticar pels trets facials. Per altra banda, altres trets com un augment d'àcid úric a la orina no seria un fenotip distintiu; el comportament auto-lesiu tampoc seria un fenotip distintiu però si aquests 2 símptomes es presenten alhora es pot diagnosticar la malaltia de Lesd-Nyhan.
- **Resultats anòmals en tests normals:** Proves diagnòstiques practicades sense orientació clínica anterior, detecten malalties no descobertes. Si en una anàlisi de sang rutinària, es detecta una hiperglucèmia accentuada es diagnostica una possible diabetis.
- **Cribatge poblacional:** Ja sigui prenatal, post-natal o adult. Detectar la malaltia abans que es manifesti.

Els paràmetres bioquímics es mesuren per HPLC-MS (cromatografia líquida acoblat a espectrometria de masses).

Els metabòlits marcadors són substàncies que quan es presenten o es presenten en concentracions elevades actuen com a indicadors de malaltia, com a fenotip distintiu de la malaltia.

1.5 Malalties monogèniques per pèrdua de funció

La majoria de malalties monogèniques són recessives. El metabolisme busca convertir un substrat A en un producte D, passant per diversos intermediaris. El substrat normalment ve de la dieta i les vies estan ramificades. Si el primer enzim de la via està mutat passaran 3 coses: augment de A, disminució de D i sobreflux de la via alternativa.

Poden passar 3 coses:

- Acumulació de substrat: Intervenció sobre la dieta
- Acumulació de producte: Suplementació
- Sobreflux de via alternativa

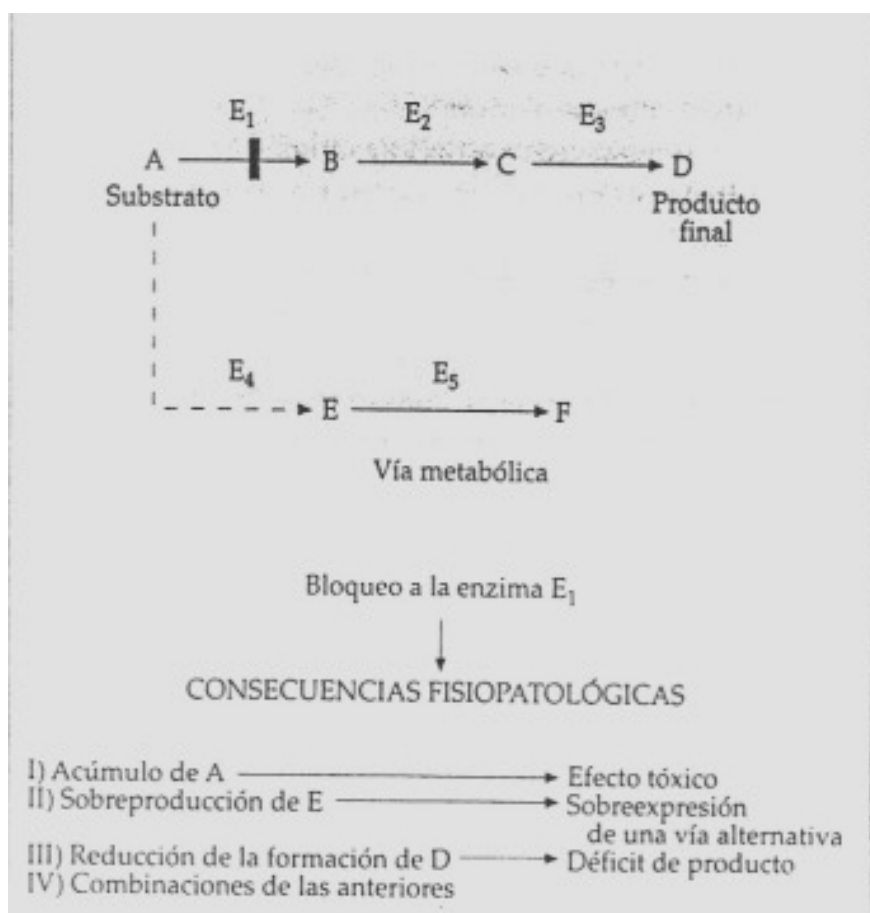


FIGURA 1: Conseqüències fisiopatològiques de mutacions enzimàtiques

Quan hi ha una falta de producte, es suplementa amb aquest producte. Si hi ha hipotiroïdisme congènit, s'administra la hormona per via oral.

Quan s'acumula el substrat, com en la **fenilcetonúria** que hi ha una deficiència de la degradació de la fenilalanina. S'acumula fenilalanina i aquesta és neurotòxica. En aquest cas, es pot fer una restricció dietètica amb una dieta deplecionada en Phe.

També es pot activar una via alternativa i evitar l'acumulació de substrat. Si el cicle de la urea està afectat, es produeix una hiperamonèmia. Una de les solucions és disminuir

el contingut proteic de la dieta. Una via alternativa d'excreció de nitrogen en humans és la via de l'hipurat; la Gly forma un complex amb benzoat per formar hipurat que es converteix en urea. S'administra benzoat als pacients.

En la **galactossèmia** es bloqueja la degradació de la galactosa. La galactosa està en equilibri amb el galactitol; i sempre es troba desplaçat cap a galactosa en condicions no patològiques. Si la concentració de galactosa augmenta es produeix molt galactitol que s'acumula al cristal·lí i provoca cataractes. Això és una conseqüència del sobreflux de via alternativa.

L'acidúria hereditària d'àcid oròtic és una acumulació d'àcid oròtic per una deficiència en la síntesi de uridina-P a partir de glutamat. Això provoca anèmia ja que els precursors del moll d'os no es divideixen per falta de precursors de U. També hi ha nefrolitiasi d'orotat. Es tracta amb uridina.

La suplementació amb uridina soluciona l'anèmia. Aquesta via de síntesi presenta inhibició per producte, de manera que la uridina inhibeix la formació d'orotat.

Un únic enzim sintetitza el pas d'orotat a uridina monofosfat (generant orotidina monofosfat com a intermediari). Mutacions en aquest locus són homozigotes recessives i els malalts no poden sintetitzar uridina a partir de glutamina.

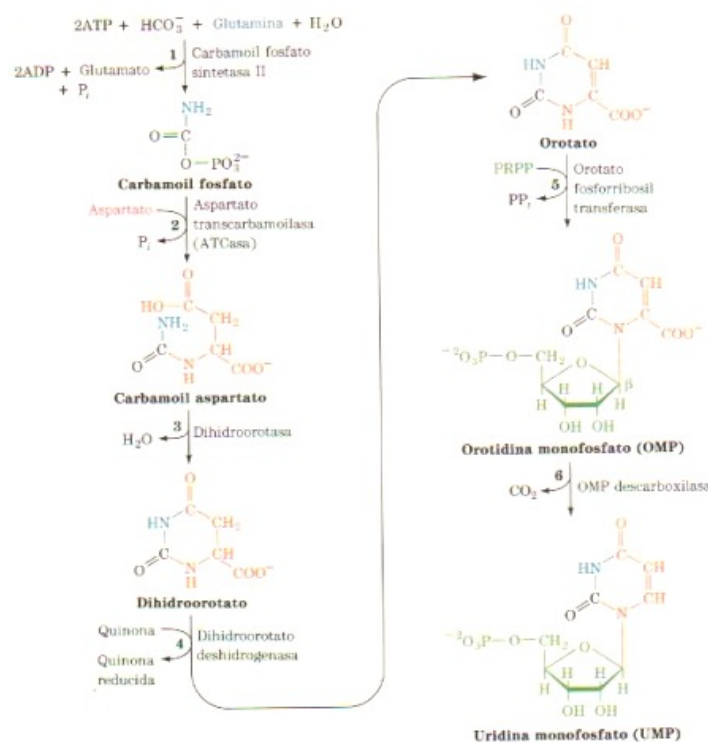


FIGURA 2: Síntesi d'UMP a partir de glutamina

Les hormones tiroïdals inhibeixen la formació de TSH. De manera que en l'hipotiroïdisme, la TSH augmenta i provoca goll. L'aportació d'hormones tiroïdals soluciona els efectes hipotiroïdals i el goll ja que la TSH disminueix.

2. Malalties autosòmiques recessives

2.1 Intolerància hereditària a la galactosa

La intolerància a la galactosa és una malaltia molt greu. També s'hi refereix com a galactossèmia. L'efecte patològic s'observa just després del naixement, quan el nadó s'exposa a la lactància. La crisi aguda pot causar una disfunció hepàtica letal.

Si la disfunció hepàtica no es detecta i no és letal i no és tractat per la galactossèmia, hi pot haver dany renal, retard mental...

La galactosa es metabolitza via glicòlisi. El fetge metabolitza el 100% de la galactosa que arriba per la vena porta.

Hi ha 3 passos per poder metabolitzar galactosa:

- Fosforilació al C1 per la galactoquinasa
- Transferasa: 1 molècula de Galactosa-1-fosfat i UDP-glucosa s'intercanvien el fosfat i el UDP. Llavors s'obté UDP-galactosa i glucosa-1-fosfat.
- UDP-galactosa-4-epimerasa: Per tal d'obtenir UDP-glucosa. La UDP-glucosa passa a glucosa-1-fosfat i aquesta entra a la glucòlisi.

La intolerància hereditària es produeix quan hi ha mutacions recessives de pèrdua de funció de transferasa. En la epimerasa són menys freqüents a la nostra població. Les deficiències de galactoquinasa, que és recessiva, provoca l'aparició de cataractes a l'adult.

Els efectes adversos de les mutacions a la transferasa es deu a què hi ha una depleció puntual d'ATP ja que s'acumula galactosa-1-fosfat. En una situació normal, l'ATP es recupera pel metabolisme normal de la galactosa.

La galactosa està en equilibri amb el galactitol. Quan augmenta la galactosa, augmenta el galactitol i s'usa com a metabòlit marcador. El galactitol s'acumula al cristal·lí. La determinació de galactitol és molt ràpida.

La teràpia es basa en retirar la galactosa de la dieta. No en tots els casos romanen les seqüeles. Hi ha tendència a infertilitat femenina per problemes en la maduració als ovaris. Es creu que la galactosa que hi ha en sang en situació fisiològica pot causar danys al fetus que té intolerància a la galactosa.

És important determinar a quin gen està la mutació, si a la transferasa o a l'epimerasa. Si el nen té deficiència en transferasa, el millor és retirar completament la galactosa de la dieta. Si la deficiència està en l'epimerasa, és millor mantenir una ingesta baixa de galactosa.

La galactosa, a part d'aportar energia, forma part de les glicoproteïnes. L'epimerasa fa una reacció reversible. La incorporació de glucosa/galactosa a les glicoproteïnes es fa a partir de UDP-galactosa.

En la deficiència de transferasa, la galactosa necessària es sintetitza per epimerització de UDP-glucosa. Si la deficiència és d'epimerasa, no hi ha manera d'obtenir UDP-glucosa/UDP-galactosa per glicosilar proteïnes.

Hi ha països on es fa cribatge neonatal a partir de galactitol.

2.2 Intolerància a la lactosa

La intolerància a la lactosa no és una malaltia mendeliana. Normalment, la lactosa s'hi-drolitza a l'intestí. La intolerància a la lactosa ve donada per deficiències en l'activitat lactasa intestinal. No està causada per mutacions al locus de la lactasa.

El disseny metabòlic humà està orientat al metabolisme de la lactosa durant l'etapa neonatal. Als primers anys de vida hi ha una activitat lactasa important, i va disminuint amb l'edat. El declivi de l'activitat lactasa presenta una gran variabilitat poblacional.

La intolerància a la lactosa provoca que aquesta lactosa arribi al colon i els bacteris intestinals la fermenten en productes irritants per l'intestí. Augmenta la motilitat intestinal, flatulències...

Als països asiàtics i a l'Àfrica negra tenen una remarcable intolerància a la lactosa. Les poblacions escandinaves presenten una baixa prevalença de la intolerància a la lactosa. Això correlaciona amb els hàbits històrics de consum de lactis. Es creu que més que selecció genètica, hi hauria un **enhancement** del gen de la lactasa.

El gen de la lactasa està regulat. Hi ha 2 al·lels principals:

- Al·lel normal
- Al·lel de la persistència adulta

Aquests al·lels variant en el segment 5'-UTR, que és el que regula la transcripció. Hi ha un canvi C/T a 14kb upstream del TSS del gen, aquesta seqüència exerciria algun efecte sobre el promotor proximal.