

Errores congénitos del metabolismo

Dr. José G. Castaño

Objetivos

- Definición de IEM, formas de presentación clínica. ¿ cómo reconocer un trastorno metabólico?.
- Clasificación de los IEM. Principales trastornos del metabolismo de aminoácidos, carbohidratos, lípidos y nucleótidos.
- Enfermedades lisosomales

¿Qué son los errores congénitos del metabolismo?

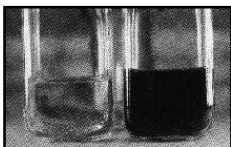
- “Inborn errors of metabolism” IEMs.
Errores innatos del metabolismo
- Error congénito : trastorno heredado (i.e. genético)
- metabolismo : Cambios fisico-químicos que experimentan las sustancias en un sistema biológico

Hipótesis de Garrod para explicar Enf. metabólicas



Sir Archibald Garrod (1857-1936)

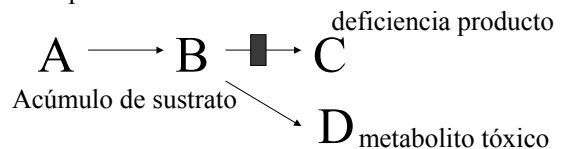
Descubrimiento de Garrod



Alcaptonuria (AKU): (orinas negras)
acumulación de ácido homogentísico
1:200,000

¿Qué es una enfermedad metabólica?

- Hipótesis de Garrod



Una historia clínica no muy Feliz. Introducción ...

- Miguel varón
- Historia materna
 - 31 años
 - Embarazo sin complicaciones
 - no infecciones, drogas, ni medicación
- Embarazo y parto
 - Normal no riesgo de sepsis
 - Cordón alrededor del cuello

La historia ...

- Parto
 - Gases cordón normales
 - Apgar normal
 - Peso 2535 g, Longitud: 49.5 cm, perímetro cefálico 32.5 cm
 - Activo, alerta, alimentación de pecho inmediata
- Historia familiar
 - no consanguíneos
 - Dos hermanos mayores de 9 y 10 años normales
 - No historia de muerte neonatal o enfermedad metabólica

Hasta aquí todo normal, pero..

- 39 horas: distress respiratorio súbito
 - respiración 80/min,
 - Pulso 80-100/min,
 - glucosa, electrolitos, recuento sangre normal
- 40 horas : aumento aletargamiento, taquipnea
 - Gases capilares normales
 - Muestra para cultivo de sangre, antibioticos ampi/genta
 - Se le intuba y se traslada a Cuidados intensivos

El cuadro mejora... Y empeora

- 45 horas :
 - alerta, respiración más facil, 31/min
 - Examen neurológico normal
- 50 horas: convulsiones multifocales clónicas
 - Fontanela tensa pero a nivel
 - pupilas 6 mm, isocóricas y reactivas
 - Ausencia movimientos espontáneos, rigidez
 - Falta de respuesta a estímulos dolorosos

La crisis ...

- 53 horas :
 - pupilas fijas y dilatadas sin respuesta
 - Respiración espontánea ausente
 - Disminución de tono, no reflejo succión
 - creatinina 137 μ M, BUN 2 mM

Tienes 1 mL de sangre, ¿qué quieres medir?

Emergencia, se va ...

- Una de las cosas que mides es amonio en plasma:
 - 1566 mM !!! (normal < 30)**
 - ⇒ ¿Qué piensas ahora ??
 - ⇒ Tienes 3ml de sangre y 2ml de orina, ¿ Qué quieres medir?
 - ⇒ ¿Qué terapia instaurarías inmediatamente?
 - ⇒ ¿ A quién consultar?

Recibes ayuda ...

- Te recomiendan una infusión intravenosa alta en glucosa y en lípidos, así como benzoato sódico y fenilacetato.
- El nefrólogo inserta un catéter de diálisis y empieza la diálisis peritoneal
- Los del laboratorio de análisis se preparan para analizar amino ácidos en plasma y ácidos orgánicos en orina

Con el tratamiento mejora...

- El amonio baja en las siguientes 24h
- El diagnóstico es un déficit de CPS 1
- Lentamente recupera la función neurológica en los días subsiguientes y se le quita la intubación
- Se comienza dieta baja en proteínas y se le prepara para que lo sigan viendo especialistas de metabolismo, neurología y su pediatra habitual

El problema ...

- Desafortunadamente, el paciente tuvo un grave daño cerebral y empieza a manifestar microcefalia y retraso global, pese al control de los niveles de amonio en sangre

Piensa las conclusiones de este caso...

- Un recién nacido con síntomas comunes, pero de etiología poco común.
- Siempre vuelve a evaluar la situación cada cierto tiempo, y refina o expande tus criterios de diagnóstico diferencial
- La pista diagnóstica y efectiva para la intervención terapéutica se consiguió con un test fácilmente asequible a todo el mundo
- El diagnóstico definitivo requirió de un test sofisticado

¿Cómo se presentan las enfermedades metabólicas en el neonato?

- Enfermedades agudas graves
 - encefalopatía - aletargamiento, irritabilidad, coma
 - vómitos
 - Distress respiratorio
- convulsiones, hipertonia
- Hepatomegalia
- Difunción hepática / ictericia
- Olor peculiar, Hipo, Dismorfismo,

¿Cómo reconocer un trastorno metabólico ?

- Índice de sospecha
 - “ cualquier niño a término que no tiene antecedentes de fiebre materna , o rotura de bolsa prematura ,que está suficientemente enfermo como para pedirle un hemocultivo o una punción lumbar” Hay que pedirle una serie de:
- Tests simples de laboratorio
 - Glucosa, Electrolitos, Gases, cetónicos, BUN, Creatinina
 - Lactato, Amonio, Bilirubina, tests de función hepática
 - Amino ácidos, ácidos Orgánicos, Sustancias reductoras

Lo más difícil del diagnóstico es pensar en ellas



IEM: Inborn Errors of Metabolism

Casi sin excepción son enfermedades autosómicas recesivas

- Prevalencia de los errores congénitos del metabolismo
- 1 por 5000 nacidos vivos (Todos los IEM)
- 1 por 500 hipercolesterolemia
- 1 por 12,000 PKU: fenilcetonuria
- 1 por 45,000 galactosemia
- 1 por 180,000 MSUD: Enf. Del jarabe de Arce

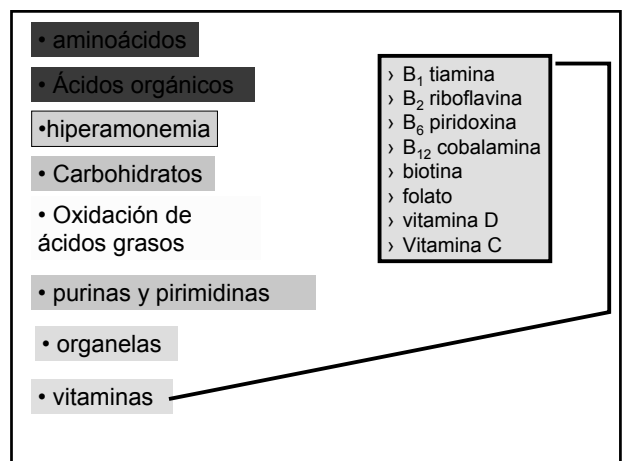
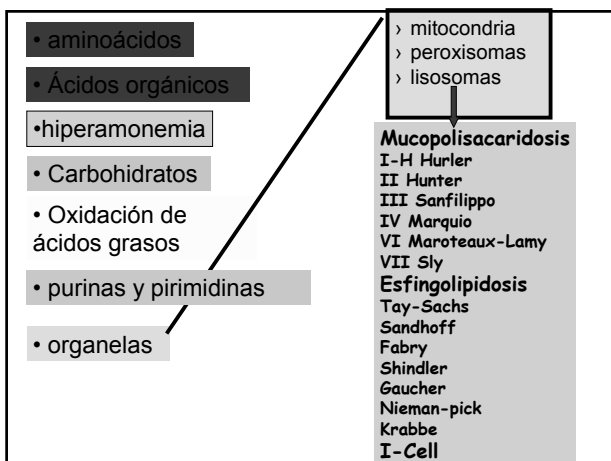
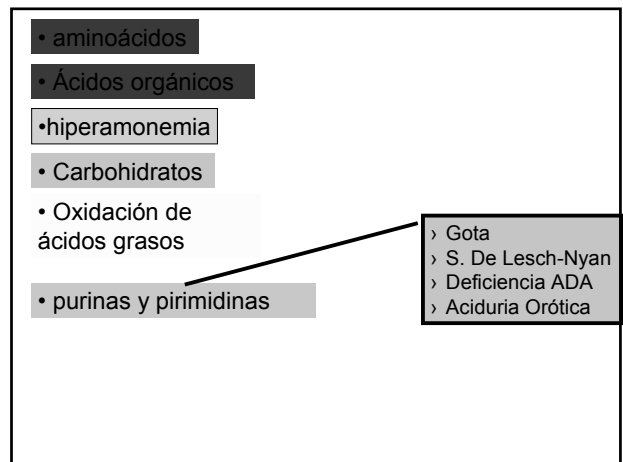
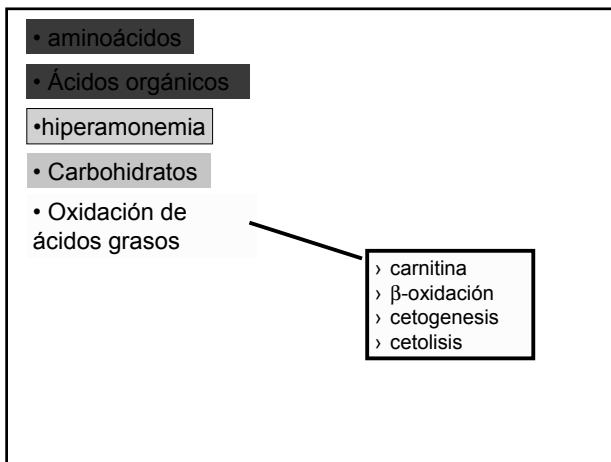
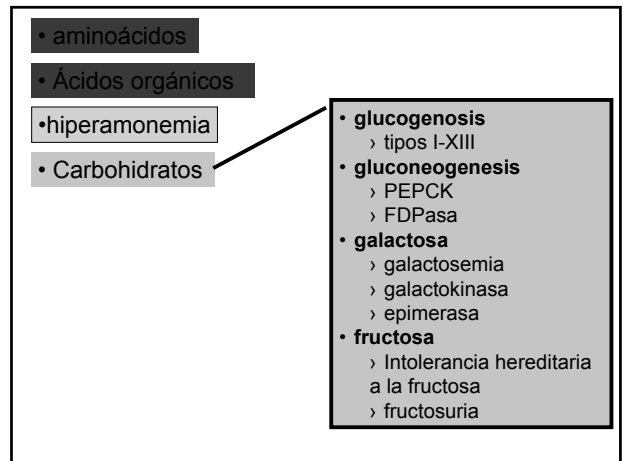
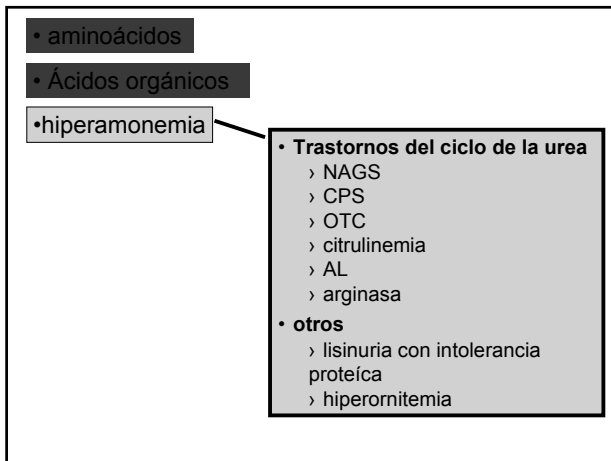
Tipos de Enfermedades metabólicas

- Enfermedades de metabolitos
 - Carbohidratos
 - Proteínas (aminoácidos)
 - Lípidos
 - Ácidos nucleicos (bases)
- Enfermedades de organelas
 - lisosomas
 - Mitocondrias
 - Peroxisomas
 - Núcleo
 - Citoplasma

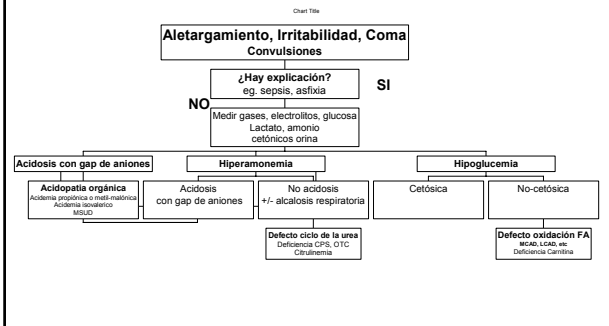
Clasificación de los errores congénitos del metabolismo

- **metabolismo**
 - › fenilcetonuria (PKU)
 - › tirosinemia
 - › Alcaptonuria
 - › homocistinuria
 - › Enf. Jarabe de Arce
 - › Hiperglicinemia no-cetósica
- **transporte**
 - › cistinuria
 - › Lisinuria intolerancia proteica
 - › alcaptonuria
 - › Enfermedad de Hartnup

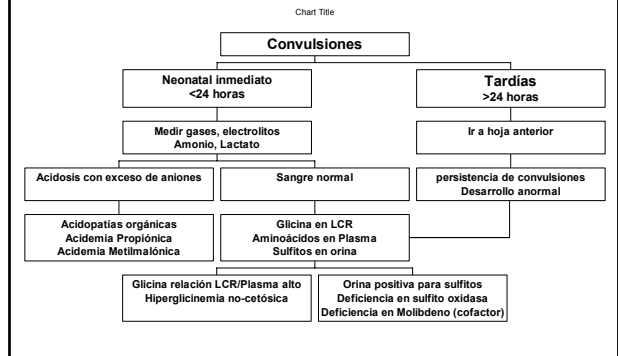
- amino ácidos
- ácidos orgánicos
 - › Acidemia isovalérica
 - › Acidemia propiónica
 - › Acidemia metilmalónica
 - › Acidemia láctica
 - » Complejo piruvato deshidrogenasa
 - » Piruvato carboxilasa
 - › Acidemia glutárico tipo 1



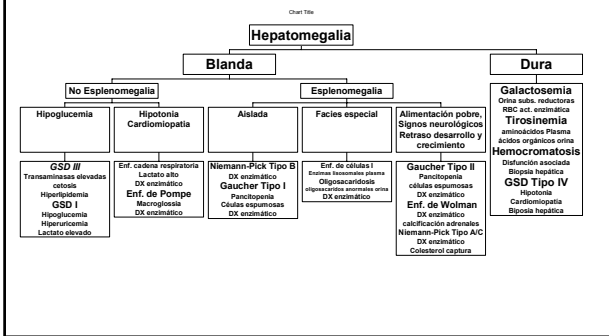
Enfermedad con amenaza aguda



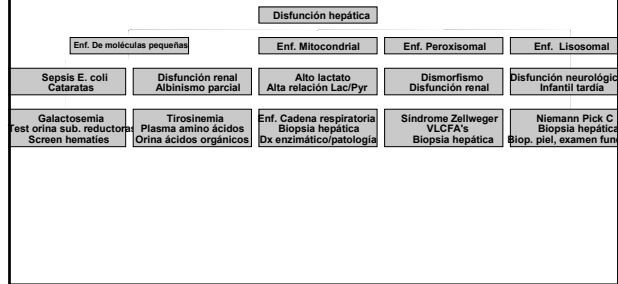
Convulsiones



Hepatomegalia



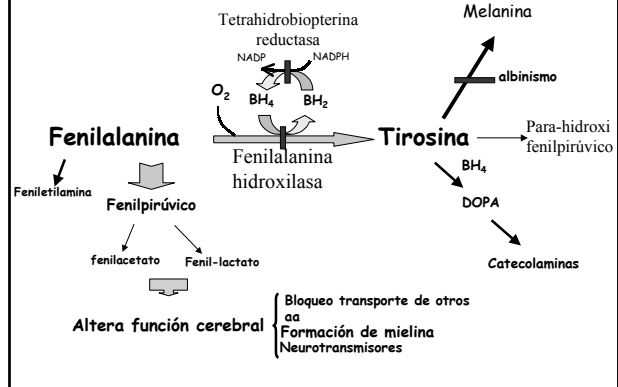
Disfunción hepática/Ictericia



IEM metabolismo de aminoácidos

- Fenilcetonuria
- Alcaptonuria
- Enf. del jarabe de Arce
- Trastornos de ácidos orgánicos
- Trastornos metabolismo de metionina y cisteína
- Hiperamonemias

Fenilcetonuria: PKU



Fenilcetonuria: PKU

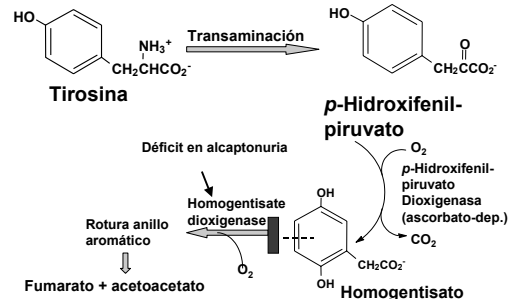
Dos tipos:

- >PAH Deficit de Fenilalanina hidroxilasa (97% de los casos)
- >No deficientes en -PAH (3% de los casos)
- Defectos en tetrahidrobiopterina (reductasa) y en otros componentes

Síntomas

- Deficit intelectual severo
- Microcefalia
- Eczema
- Convulsiones
- Hipopigmentación
- Hiperactividad
- Autismo

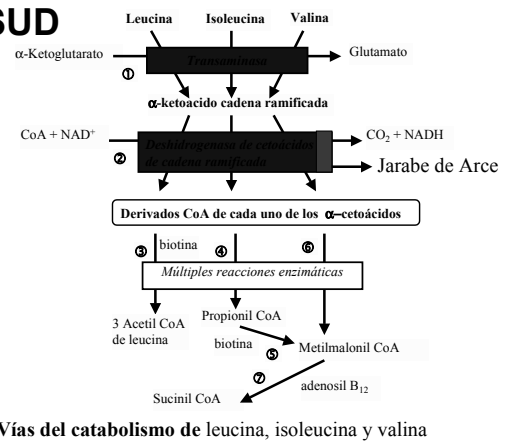
Alcaptonuria: asintomática en niños. artritis en adultos, precipitados de homogentísico



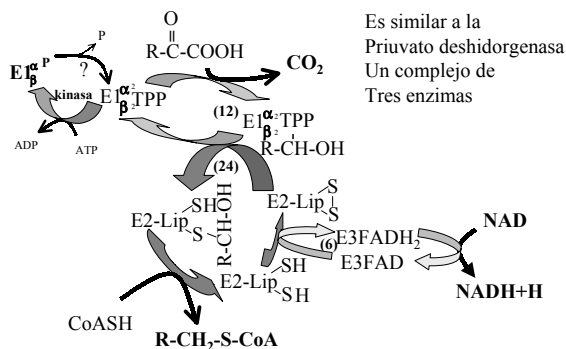
Enfermedad del Jarabe de Arce en orina MSUD

- AR
- 1/150,000 población general
- 1/176 en los menonitas (anabaptistas, Amish)
- Screening recién nacidos
- Protein Modified Diet

MSUD



MSUD déficit en la deshidrogenasa de ácidos de cadena ramificada



Jarabe de Arce

- ◆ La más común de los trastornos en BCAA (1/185,000)
- ◆ Defecto en Deshidrogenasa de cetoácidos de cadena ramificada
- ◆ Este enzima es similar a la PDH con tres enzimas E1, E2 y E3
- ◆ La deficiencia en tiamina produce el mismo efecto (TPP cofactor de E1)
- ◆ los cetoácidos que se acumulan son los que dan el olor en la orina a jarabe de arce quemado
- ◆ Produce retraso mental (mecanismo?)
- ◆ Sin tratamiento (dieta) lleva a la muerte

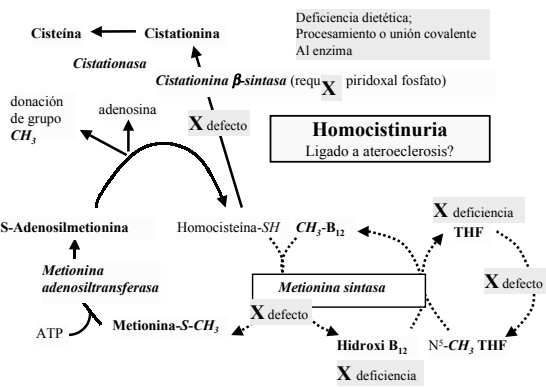
Trastornos de ácidos orgánicos

- Los ácidos orgánicos son ácidos carboxílicos
- Metabolitos de aminoácidos, carbohidratos y ácidos grasos
- Trastornos afectan a diversas vías
 - Catabolismo de los aminoácidos ramificados y propionil CoA
- Presentación: acidosis metabólica severa
 - Vómitos; hipoglucemia, hiperamonemia, cetonuria
- Diagnóstico: Orina ácidos orgánicos (GC-MS) o carnitinas

Ejemplos de acidosis orgánica

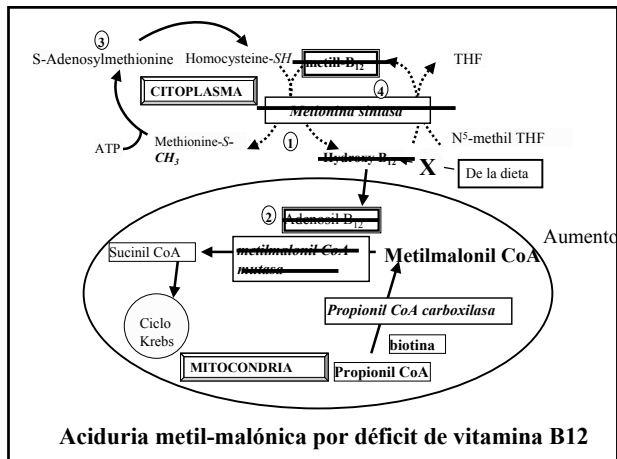
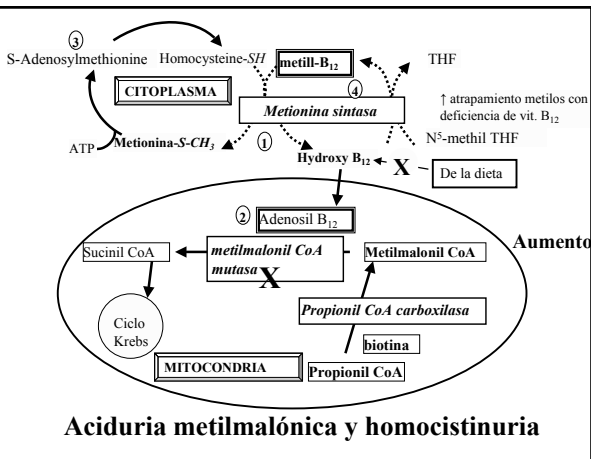
- acidemia Metilmalónica
- acidemia Propiónica
- Tratamiento: restricción proteínas
- Muy pobre pronóstico a largo plazo
- Hígado Tx tiene éxito en algunos casos

Trastornos del metabolismo de metionina y cisteína



Homocistinuria y enfermedad coronaria

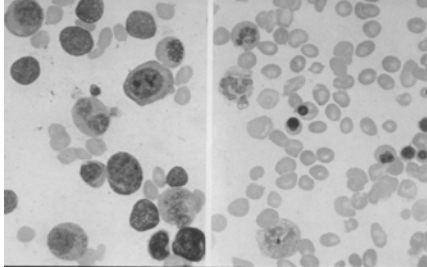
- Algunos pacientes con aterosclerosis tienen niveles elevados de homocisteína
- Niveles bajos en plasma de vitaminas B y baja ingesta dan como resultado aumento de riesgo coronario
- Deficiencia de folatos/ B₁₂ común en poblaciones de alto riesgo (ancianos, fumadores)
- Las vitaminas de la serie B bajan los niveles de homocisteína
- homocisteína dañan oxidativamente a las Lipoproteínas y a las paredes del endotelio?



Anemia perniciosa por déficit de vitamina B12

Déficit Vit. B12

Tratamiento Vit. B12



Trastornos de la oxidación de ácidos grasos

- Oxidación mitocondrial de ácidos grasos β -oxidación
- Especialmente importante durante el ayuno
- Gran variedad de trastornos
- Clínica hipoglucemia durante el ayuno

MCAD: medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency, deficiencia en deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media

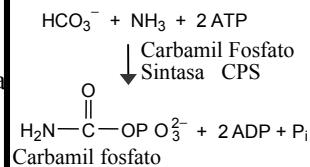
- MCAD: ácidos grasos de C6-C10
- Severidad varia
 - Muerte súbita en niños
 - Adultos asintomáticos
- Diagnóstico difícil -
- Hipoglucemia con bajos cuerpos cetónicos en orina y plasma
- Altos niveles de ácidos grasos libres en plasma. 3 hidroxi-butirato y acetoacetato bajos (cuerpos cetónicos) en relación con ácidos grasos.

Test bioquímicos en orina

Test	Compuesto	Interpretación
Cloruro Férrico Phenistix	Fenilpirúvico	verde = PKU
Dinitrofenilhidrazina	α -cetoácidos	Ppt amarillo-MSUD; cetoacidosis
Nitroprusiato cianida	Puentes disulfuro	Rojo-púrpura= cistinuria, Homocistinuria Antibióticos pueden interferir
Nitrosoaftol	OH-ácidos fenólicos	Rojo-naranja= tirosinemia disfunción hígado, etc.
Sulfito de Merckoquant	Sulfitos	rosa= sulfito oxidasa Molibdeno ↓
React. de Benedict (Clinitest)	Sustancias reductoras	verde --> naranja = glucosuria
Acetest	Acetona, acetoacetata	Púrpura + acetoacetato
React. P-nitroanilina	ácido metilmalónico	Verde esmeralda: + MMA

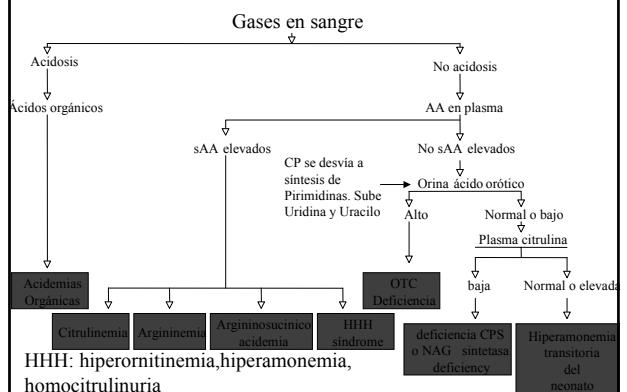
Hiperamonemia: amonio no se convierte en urea

Mitocondria

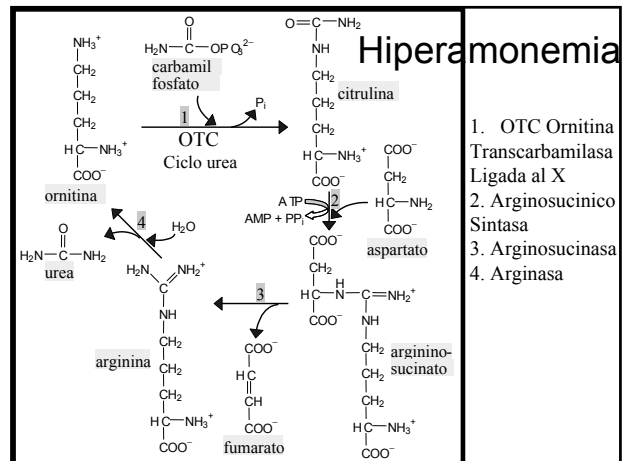
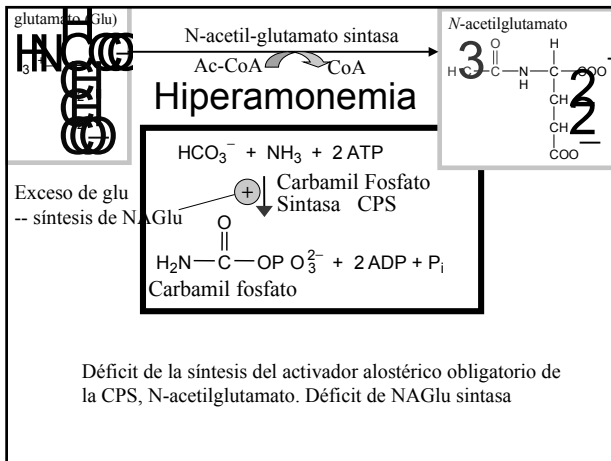


Déficit de carbamil-fosfato sintasa: NH_3 no puede ser transformado en urea

Diagnóstico de la hiperamonemia



HHH: hiperomitinemia, hiperamonemia, homocitrulinuria



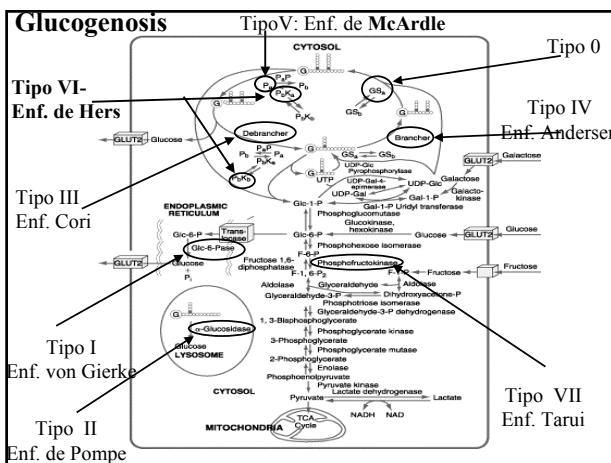
Hiperamonemia. Mec. toxicidad

Mecanismo de toxicidad del amonio:

1. Alto $[\text{NH}_3]$ aumenta **Glutamina Sintasa**:
 $\text{glutamato} + \text{ATP} + \text{NH}_3 \rightarrow \text{glutamina} + \text{ADP} + \text{P}_i$
 Depleción de glutamato – un neurotransmisor y precursor de la síntesis de otro neurotransmisor GABA.
2. Depleción de glutamato y alto amonio pone a la **Glutamato Deshidrogenasa** a funcionar en reverso:
 $\text{glutamato} + \text{NAD(P)}^+ \leftarrow \alpha\text{-cetoglutarato} + \text{NAD(P)H} + \text{NH}_4^+$
 Ciclo de Krebs se queda sin α -cetoglutarato, y esto daña el metabolismo cerebral

IEM metabolismo de carbohidratos

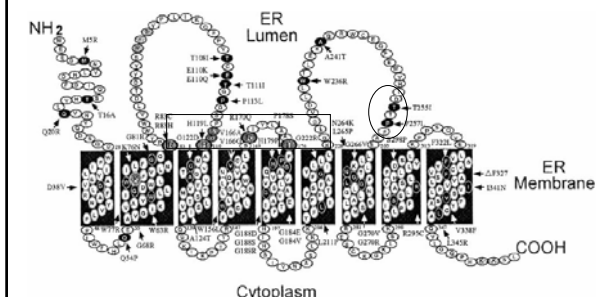
- Glucogenosis
- Galactosemia
- Intolerancia a la fructosa



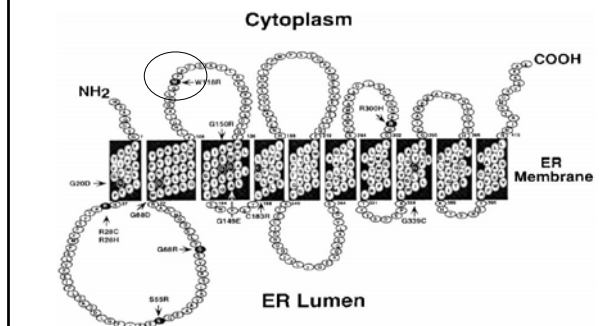
GSD tipo I, Enfermedad de von Gierke

- **GSD 1a**
 - Déficit en actividad de Glu-6-fosfatasa.
 - No puede liberar glucosa de glucógeno
 - No puede mantener los niveles de glucosa
 - Acúmulo de glucógeno y grasa en hígado
 - ↑ aumento de hormonas, y triglicéridos para aumentar glucosa
 - Nefromegalia
- **GSD 1b**
 - Déficit en Glc-6-PT
 - Iguales problemas que en Tipo 1a
 - frecuentes infecciones por bacterias y hongos
 - Pancreatitis crónica
 - Inflamación intestinal crónica

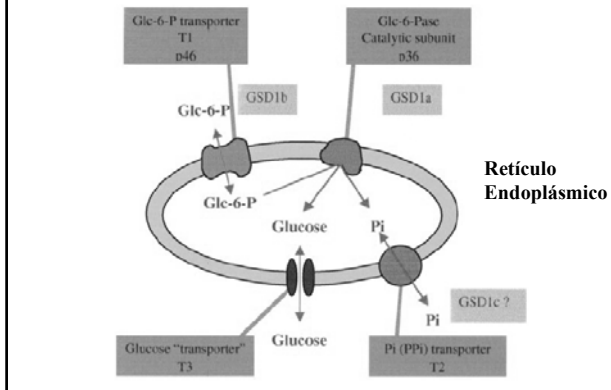
Estructura de Glucosa-6-fosfatasa



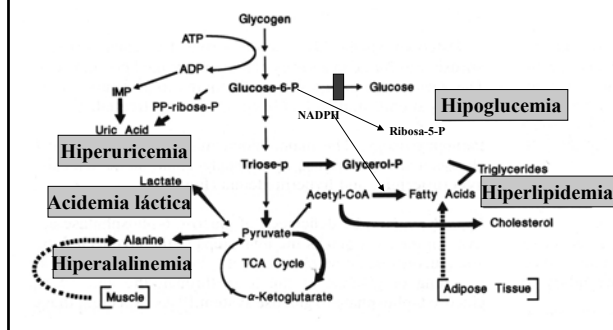
Estructura del transportador de Glucosa-6-fosfato



Sistema Glucosa-6-fosfatasa



Patofisiología de GSD1: Von Gierke



Patofisiología de GSD tipo Ia

Acidemia láctica Aumento de glicolisis, sin posibilidad de hacer glucosa

Hiperuricemia aumento de producción (aumento degradación de purinas por deficit de fosfato en hígado) y disminución de aclaramiento renal por competencia con el láctico que además baja el pH de la orina y disminuye su solubilidad

Hiperlipidemia efecto indirecto por no producción de glucosa; aumento de glicolisis y del shunt de las pentosas (NADPH) -> Aumento utilización de NADPH y AcCoA para la síntesis de ácidos grasos; Aumento de malonil-CoA por hipoglucemia que trae como consecuencia la disminución de la oxidación de ácidos grasos. La hipoinsulinemia e hiperglucagonemia en respuesta a la hipoglucemia trae como consecuencia la lipólisis y aumento de ácidos grasos circulantes

GSD Tipo II, Enfermedad de Pompe

Es la más severa de las GSD, afecta principalmente al músculo

Deficit de la α -glucosidasa ácida lisosomal

Aunque la degradación lisosomal se piensa que no es importante, el glucógeno se acumula en vacuolas intracelulares y causa daño celular y tisular, especialmente al corazón.

GSD tipo III- Enfermedad de Cori o Forbes; Destrinosis límite

Deficit en la enzima desramificante del glucógeno; AR
 Menos severa que tipo I
 Puede afectar hígado y músculo (Tipo IIIa) o hígado solo (Tipo IIIb)
 Ambas formas presentan síntomas en infancia, síntomas iguales que GSD I EXCEPTO no acidemia lactica, no uricemia, no depósito graso en hígado
 Presencia de altos niveles de glucógeno anormal en hígado y/ o músculo (cadenas laterales cortas)

GSD tipo IV- Enfermedad de Andersen; Amilopectinosis

Deficit de enzima ramificante del glucógeno AR
 Severa, usualmente letal, trastorno multisistémico resultado de acúmulo de glucógeno con estructura anormal. Los problemas hepáticos son reacción contra el glucógeno anormal
 Hepatoesplenomegalia, cirrosis progresiva, hipotonía y debilidad muscular, cardiomiopatía. Mueren tempranamente
 Tratamiento de hipoglucemia no necesariamente eficiente, trasplante hepático no funciona (es multisistémica)

GSD tipo V- Enfermedad de McArdle; Deficiencia de miofosforilasa

Deficit de la única isozima muscular de la fosforilasa (otras isozimas, hígado funcionales). AR
 Menos severa que otras glucogenosis
 En adultos que presentan debilidad muscular y dolor muscular tras el ejercicio. Tras el ejercicio pueden mostrar rdbdomiolisis, elevación de amonio, inosina, hipoxantina, y ácido úrico. La fosforilasa en hígado es normal.

GSD tipo VI- Enfermedad de Hers

Deficit de fosforilasa hepática, también puede ser en fosforilasa kinasa (6 subtipos). AR o ligada al X-recesiva
 Hepatomegalia, hipoglucemia como consecuencia de que el hígado no responde a la acción hormonal, aumento de glucógeno hepático con estructura normal

Subtipos de GSD Tipo VI

<u>Enzima</u>	<u>Tejidos afecto(s)</u>	<u>Herencia</u>
Fosforilasa	hígado solo	AR
Fosforilasa kinasa	hígado, sangre	X
Fosforilasa kinasa	hígado, no sangre	X
Fosforilasa kinasa	hígado, sangre, músculo	AR
Fosforilasa kinasa	Músculo esquelético	AR
Fosforilasa kinasa	Corazón	AR

Deficiencia de fosforilasa hepática

Síntomas más suaves que en GSD III y los síntomas desaparecen con la edad

Déficit de fosforilasa kinasa ligadas al X
 Son las más comunes

Síntomas más suaves que en GSD III y los síntomas desaparecen con la edad

Déficit de fosforilasa kinasa raras
 Poco impacto clínico a excepción de la de corazón

GSD tipo VII-Enfermedad de Tarui

Deficit de fosfofructoquinasa muscular PFKM .
AR

Presentación clínica similar a la de Tipo V excepto que los síntomas aparecen en la infancia y son mas severos, alta hiperuricemia tras el ejercicio y acúmulo de glucógeno fibrilar anormal (efecto de la subida de Glc-6-P sobre la sintasa?)

Otras formas raras de glucogenosis

GSD Tipo 0 Deficit de glucógeno sintasa- hígado e hígado y músculo

Deficit de fosfoglucoasa isomerasa (PGI)

Defectos glicolisis:

Déficit PGK

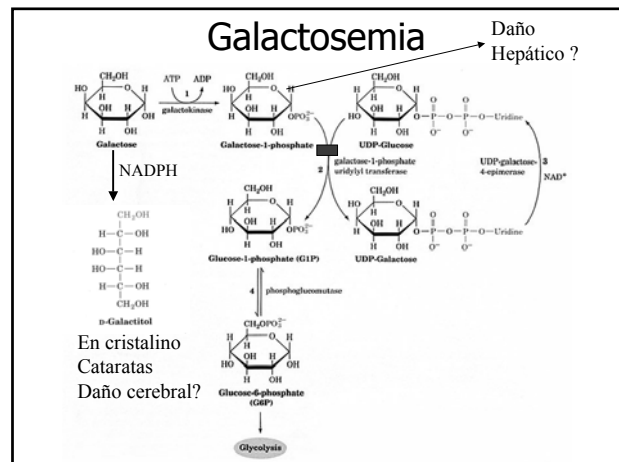
Déficit PGM

Déficit Lactato deshidrogenasa

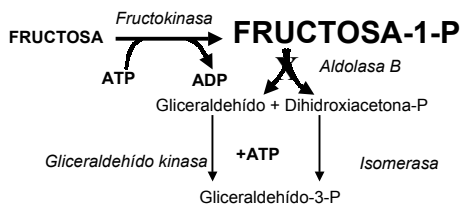
Estas tres causan una sintomatología como la GSD tipo V

Galactosemia

- Prevalencia 1 en 45,000
- Deficiencia de galactosa-1-fosfato uridil transferasa (Gal-1-PUT)
- Aparece con la ingesta de leche: lactosa: glucosa-galactosa
- No progreso desarrollo físico y mental, ictericia, hepatomegalia
- Fallo hepático, sepsis
- Diagnostico medición del enzima en eritrocitos.
- Fatal sin tratamiento



Intolerancia a la fructosa



- fosfato atrapado como fructosa-1-P, depleción de ATP
- defecto disminuye la hidrólisis de fructosa-1,6-bisP en glicolisis
- F-1-P y F-1,6-BP inhiben alostéricamente a la glucógeno fosforilasa
- la fructosa como consecuencia induce hipoglucemia

IEM purinas y pirimidina

- Gota
- Síndrome de Lesch-Nyan
- Aciduria orótica

Gota

Síndrome de Lesch-Nyhan



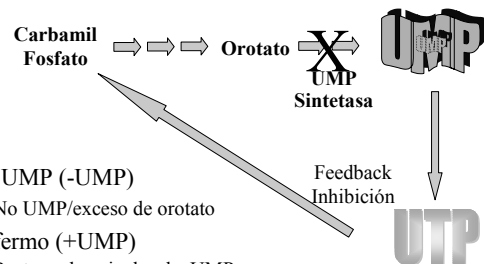
Michele

- Ausencia de HGPR Tasa
- X-ligada
 - Varones afectados
- Caracterizada por:
 - Aumento ácido úrico
 - Espasticidad
 - defectos Neurologicos
 - Conducta agresiva
 - Auto-mutilación

Aciduria orótica

- Defecto en la síntesis de novo de pirimidina
- Perdida función de UMP sintasa
 - En el cromosoma 3 III
- Excreción de ácido orótico en orina
- Anemia severa y retraso en crecimiento
- Muy rara (15 casos en todo el mundo)
- Se trata alimentando al niño con UMP

¿Por qué el UMP cura la aciduria orótica?



- No UMP (-UMP)
 - No UMP/exceso de orotato
- Enfermo (+UMP)
 - Restaura los niveles de UMP
 - Se downregula la vía por la inhibición via feedback (menos orotato)

Lisosomas

Lisosomas contienen hidrolasas ácidas

Una ATPasa vacuolar acidifica endosomas, lisosomas, y el aparato de Golgi

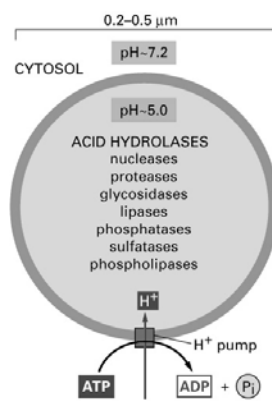
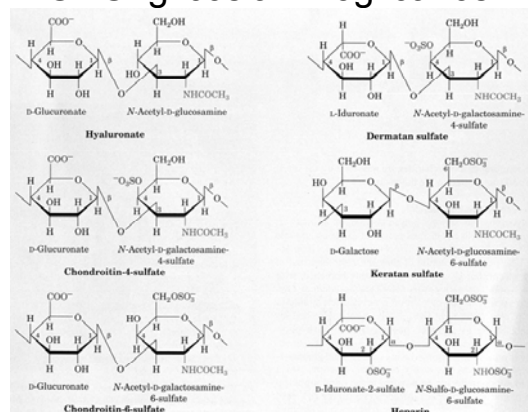


Figure 13-31. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

GAG: glicosaminoglicanos



Enfermedades lisosomales GAGs

Defectos enzimáticos en Mucopolisacaridosis

Enfermedad	Producto acumulado	Enzima deficitaria
Hunter	Heparan sulfato Dermatan sulfato	Iduronato sulfatasa (1)
Hurler + Scheie	Heparan sulfato Dermatan sulfato	α -L-Iduronidasa (2)
Maroteaux-Lamy	Dermatan sulfato	N-Acetilgalactosamina (3) sulfatasa
Mucopolipidosis VII	Heparan sulfato Dermatan sulfato	β -Glucuronidasa (5)
Sanfilippo A	Heparan sulfato	Heparan sulfamidasa (6)
Sanfilippo B	Heparan sulfato	N-Acetilglucosaminidasa (9)
Sanfilippo D	Heparin sulfato	N-Acetilglucosamina 6-sulfatasa (8)

Enfermedades lisosomales: glicoproteínas

Defectos enzimáticos en la degradación de Asn-GlcNAc Glicoproteínas

Enfermedad	Enzima Deficitaria
Aspartilglicosilaminuria	4-L-Aspartilglicosilamina amidohidrolasa (1)
β -Manosidosis	β -Manosidasa (7)
α -Manosidosis	α -Manosidasa (3)
G _{M2} Gangliosidosis variante O (Sandhoff-Jatzkewitz)	β -N-Acetilhexosaminidasas (A y B) (4)
G _{M1} Gangliosidosis	β -Galactosidasa (5)
Mucopolipidosis I (Sialidosis)	Sialidasa (6)
Fucosidosis	α -Fucosidasa (8)

Enfermedades lisosomales lípidos

- También conocidas como Esfingolipidosis
- Debido a la deficiencia de un enzima catabólico
- Ejemplos:
 - Enfermedad de Tay Sachs
 - Enfermedad de Gaucher
 - Enfermedad de Niemann-Pick
 - Enfermedad de Fabry

Enfermedad de Tay Sachs

- Enfermedad fatal debida a déficit de hexosaminidasa A
- acumulación de gangliosido G_{M2} en el cerebro de los niños
- Retraso mental, ceguera, incapacidad para tragar
- “cereza roja “ mancha que se desarrolla en la mácula
- Suelen morir a la edad de 5 años o antes

Enfermedad de Gaucher

- Causada por déficit de glucocerebrosidasa
- Aumento de glucocerebrosido en bazo e hígado
- Tipo I, no-neuronopática. Dolores óseos, crecimiento pobre. Hepatoesplenomegalia masiva
- Tipo II, neuronopática aguda. Comienzo temprano (< 5 meses). Laringoespasmo. Retraso desarrollo. Mortal en menos de 2 años
- Tipo III, neuronopática crónica. Infancia. Hepatoesplenomegalia. Variabilidad componente neurológico (mutación L444P/L444P)
- Fenotipos de alto riesgo: L444P/L444P, D409H/D409H, heterocigotos compuestos o alelos recombinantes
- Erosión de huesos largos y pelvis
- Terapia de reemplazamiento muy buena para visceromegalias, no tan buena para neuronopática

Enfermedad de Niemann-Pick

- Acúmulo de esfingomielina en las células reticuloendoteliales
- déficit: esfingomielinasa
- hepatoesplenomegalia, retraso mental

Enfermedad de Fabry: globosidos

Acumulación de ceramida trihexosido en Riñones por déficit de α -galactosidasa A lisosomal, también llamada ceramida trihexosidasa

rash cutáneo, fracaso renal, dolores en las piernas

Enfermedad de células I: Inclusion cells

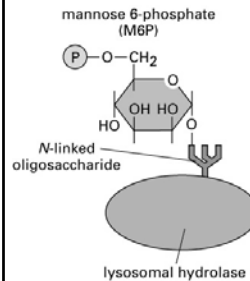


Figure 13-36. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition

- Todas las enzimas lisosomales son marcadas con Manosa-6-fosfato terminal para ser transportadas al interior del lisosoma

I-cell: Manosa-6-fosfato es reconocido por un receptor específico

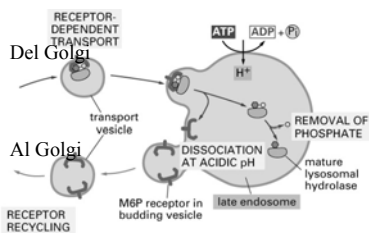


Figure 13-37 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

- El receptor de manosa 6-fosfato viaja desde el golgi a lisosomas y vuelta (es una lanzadera)
- Su objetivo es evitar que los enzimas lisosomales se liberen al citoplasma

I-cell: las hidrolasas lisosomales son reconocidas por una N-Acetilglucosamina fosfotransferasa

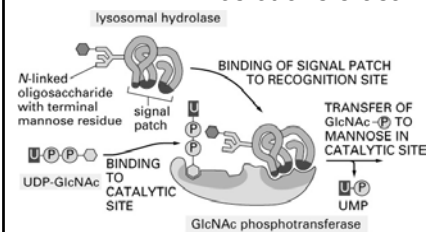


Figure 13-38 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Este enzima es el que añade la Manosa-6-P

I-Cell hay un déficit de N-Acetilglucosamina fosfotransferasa

- Se la llama también mucopolisacárido tipo II porque tiene características de mucopolisacáridosis y de esfingolipidosis.
- Al no añadirse Manosa-6-P a las hidrolasas lisosomales, éstas se secretan. Consecuencia las células tienen lisosomas inservibles—vacuolización y formación de inclusiones en las células
- Daño en tejidos mesenquimales: fibroblastos. Alteraciones en hueso, músculo, cartilago (incluido válvulas cardíacas).
- Retraso severo del desarrollo psico-motor, facies característica (similar al Hurler), problemas respiratorios infecciones, trastornos óseos, etc

Bases de datos de enfermedades

- OMIM la base de datos de todas las enfermedades genéticas:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>
- <http://www.diseasesdatabase.com/>. Búsqueda por enfermedad, por síntomas o por signos físicos. Iniciada la búsqueda te da los datos que tienen y los enlaces para hacer las búsquedas en otros servidores, entre ellos OMIM.
- También es un buen sitio de todas las patologías incluidos los IEMs <http://www.emedicine.com/>