

76

CAPÍTULO

Enfermedades moleculares

En esta sección se analizan las alteraciones metabólicas que se producen en el curso de numerosas enfermedades (capítulos 75 y 78), así como las alteraciones que se manifiestan a causa del disfuncionamiento de las glándulas endocrinas, que repercuten de manera notable sobre el funcionamiento del metabolismo celular (capítulo 77). Pero una sección sobre **aspectos bioquímicos de la patología** no estaría completa si no se dedica un capítulo al estudio de aquellas enfermedades cuya causa primaria radica precisamente en el «aparato metabólico» de la célula; aquellas en las cuales todo el mecanismo patogénico deriva de las alteraciones cualitativa, cuantitativa o ambas, de una molécula específica.

En las últimas décadas ha aumentado considerablemente el conocimiento sobre estas enfermedades, tanto en el número de las que se han descrito, como en el de aquellas en las cuales se ha podido precisar el defecto molecular. La bioquímica y la genética molecular han desarrollado procedimientos técnicos de alta especificidad y sensibilidad, que permiten realizar el diagnóstico precoz, incluso –en muchos casos– en estado prenatal, como medio importante para el control de estas enfermedades. Sobre la base de éstos, en muchos países –incluido el nuestro– se desarrollan programas nacionales de salud, con vistas a la eliminación de estas enfermedades o a la reducción de su incidencia.

La exposición de todas las enfermedades de este tipo que hoy se conocen no puede considerarse dentro de los objetivos de un texto de Bioquímica; es por eso que en este capítulo sólo se expondrá, en primer término, una discusión conceptual sobre el problema, y, en segundo lugar, se desarrollará el análisis de algunas enfermedades moleculares, en las cuales sea posible evidenciar los conceptos que se discutirán a continuación.

Fundamentos generales

En 1949, *Linus Pauling* y otros introdujeron en la literatura científica el término enfermedad molecular para referirse a la sickleemia (también conocida como *sickle cell anemia*, drepanocitosis, anemia a hemáties falciformes o enfermedad de Herrick). A partir de entonces, el concepto fue extendido para designar aquellas enfermedades hereditarias, en las cuales todas las manifestaciones clínicas derivan de las alteraciones cuantitativa, cualitativa o ambas de una molécula específica, por antonomasia de una proteína. Esta nueva definición incluye –como un caso particular– aquellas enfer-

medades que *Archibal Garrod* (1908) denominara errores congénitos del metabolismo, para el caso en que la proteína alterada fuera una enzima.

De ahí se deriva que la causa primaria de estas enfermedades son alteraciones que se producen sobre el ADN celular, es decir, mutaciones. En este caso, el gen mutado debe considerarse un agente causal, lo mismo que un virus o una bacteria. Las consecuencias de estas mutaciones pueden ser diferentes, según su extensión y localización. Cuando la mutación se produce sobre un gen estructural, esto es, aquél que codifica directamente la síntesis de la proteína, ocurren, por lo general, variaciones en la estructura de esa proteína, que originan una modificación de la actividad, mientras que si la alteración afecta los genes reguladores, se producen variaciones en la cantidad de la proteína sintetizada. Un esquema de estas alternativas se muestra en la figura 76.1.

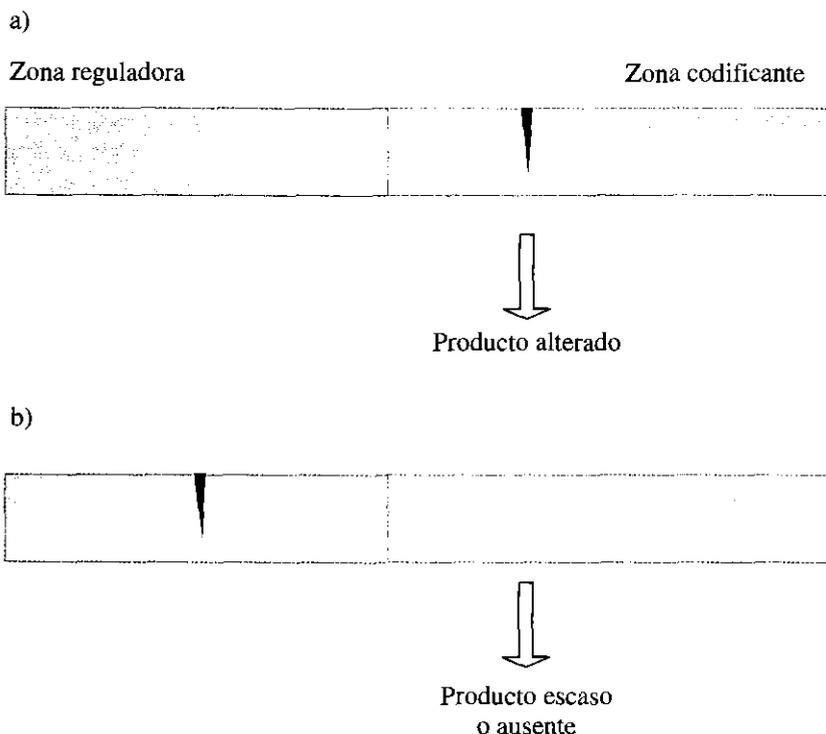


Figura 76.1. Tipos de mutaciones productoras de enfermedades moleculares. En todos los genes pueden distinguirse 2 grandes zonas: la reguladora y la codificante. En a) mutaciones en la zona codificante afectan generalmente la estructura del producto génico, aun cuando la cantidad que se produzca sea normal. Sin embargo, en b) las mutaciones en la zona reguladora provocan alteraciones en la cantidad del producto génico formado, que en la mayoría de los casos es una producción deficiente o inexistente.

Esto significa que las mutaciones pueden dar origen a proteínas en las cuales exista un aumento o una disminución de su actividad; este último caso es el más frecuente. En ocasiones se sintetizan proteínas con actividad y cantidad normales, pero resultan moléculas muy inestables que se degradan rápidamente. También, como consecuencia de mutaciones en los genes reguladores, puede existir un aumento o una disminución en la cantidad de proteína formada; como en el caso anterior, la disminución es lo más común. Por supuesto, es muy frecuente la existencia de mutaciones que no producen enfermedades y sólo son descubiertas en estudios de diagnóstico masivo de alguna de estas alteraciones.

Recuérdese que en el genoma eucarionte —entre ellos el humano— existen 2 copias de cada gen, que ocupan el mismo locus en cromosomas homólogos; por consiguiente, el grado de afectación del individuo dependerá del número de genes de cada par que tenga afectado. Así, cuando se habla en términos de enfermedades moleculares, el sujeto homocigótico es aquél que posee los 2 alelos mutados y, por lo tanto, todas las moléculas de proteínas sintetizadas a partir de esos genes estarán alteradas; el heterocigótico será aquél que posee un alelo mutado y el otro de tipo silvestre, por lo cual sólo la mitad del producto génico presentará la alteración. Cuando una alteración se manifiesta en el heterocigótico se dice que el carácter es dominante y si sólo lo hace en el homocigótico, es recesivo. El gen mutado puede localizarse tanto en los cromosomas autosómicos, como en los sexuales.

Otra consideración importante a tener en cuenta es que existen proteínas, especialmente enzimas, que se presentan en varias formas moleculares, denominadas isoformas (como las isoenzimas), cada una de las cuales está codificada por un gen diferente.

Como regla general, estas isoformas tienen una expresión diferenciada en los distintos tejidos, esto es, en cada tejido se expresa solamente una de ellas o, en ocasiones, hasta 2. Es por eso que a veces existen mutaciones que afectan el funcionamiento de una proteína solamente en un órgano y no en todos, a pesar de que la función de esa proteína se realiza en todos los órganos, lo que explica, por ejemplo, por qué mutaciones en el gen de la glucógeno fosforilasa muscular no afectan el metabolismo del glucógeno en las células hepáticas.

Es bueno recordar que debido a los mecanismos de diferenciación y especialización de los organismos multicelulares, las células especializadas expresan un número limitado de genes y no todos los contenidos en el genoma.

Las mutaciones que producen alteraciones en genes específicos se expresarán como trastornos en el funcionamiento sólo en aquellas células que expresen normalmente ese gen y no en todas. De esta forma, mutaciones en el gen de la glucoquinasa podrán alterar la reacción de fosforilación de la glucosa solamente en el hepatocito y las células β de los islotes endocrinos del páncreas, que son las que expresan ese gen. El conocimiento de estos aspectos por el médico no sólo es importante desde el punto de vista teórico, en el sentido de que le proporciona el fundamento de las interpretaciones necesarias para abordar el estudio de cada paciente, sino que tiene, además, un valor práctico, porque permite conocer el tipo celular a obtener, a la hora de realizar el diagnóstico bioquímico de certeza.

Las proteínas alteradas pueden ser estructurales, de transporte (en la sangre, a través de membranas), agentes defensivos, agentes reguladores, receptores celulares o enzimas. Aun cuando las mutaciones pueden ser de diversos tipos, las más frecuentes suelen ser las puntuales, que producen el cambio de un aminoácido por otro. Para representar estas mutaciones se ha establecido una nomenclatura, en la cual se señala, en primer lugar, el aminoácido original; posteriormente, su localización en la cadena polipeptídica y, por último, el aminoácido que aparece en esa posición en el mutante. Los aminoácidos se representan mediante el código de una sola letra. Así, el símbolo Q25W significa que la glutamina que ocupa la posición 25 en la proteína original ha sido sustituida por el triptófano.

En las páginas siguientes se analizarán un grupo de enfermedades moleculares, en las cuales se podrán ir ejemplificando algunos de los conceptos discutidos en este acápite.

Alteraciones en proteínas estructurales

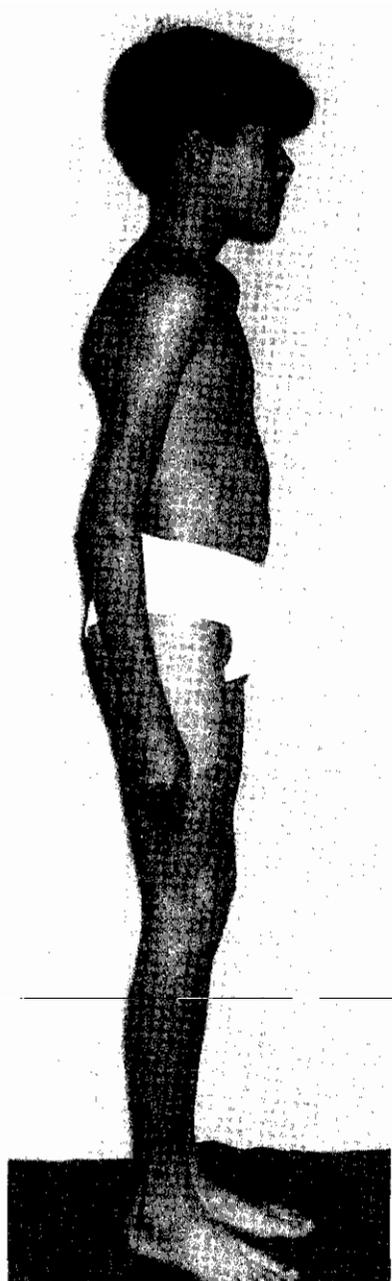
Las principales proteínas estructurales son aquellas que forman parte del tejido conjuntivo y especialmente la colágena, que es con mucho la proteína más abundante del organismo. Cuando existen alteraciones cualitativas o cuantitativas en proteínas de este tipo, debidas a mutaciones génicas, las manifestaciones clínicas de éstas se pondrán de manifiesto tanto en el homocigótico como en el heterocigótico; de ahí que aparezcan personas afectadas en todas las generaciones, por lo que se dice que estas alteraciones se transmiten como un rasgo mendeliano dominante. Si el gen cuya alteración produce la enfermedad se encuentra en un cromosoma autosómico, entonces el patrón hereditario es del tipo autosómico dominante. Una de estas enfermedades es el síndrome de Marfan.

Síndrome de Marfan

Esta enfermedad la describió inicialmente el médico francés *Antoine Marfan*, en 1896. Se presenta como un trastorno generalizado del tejido conjuntivo y sus

manifestaciones clínicas principales afectan los sistemas esquelético, ocular y cardiovascular. Los pacientes presentan extremidades largas y delgadas, de manera que la brazada es mayor que la talla. Aparecen numerosas alteraciones esqueléticas como la dolicocefalia, la aracnodactilia, el *pectus excavatum* y *carinatum*, la escoliosis, etc.

Lo más característico en el sistema ocular es la subluxación del cristalino, debido, probablemente, a la debilidad del ligamento suspensorio del lente, lo que puede conducir a la ceguera. La debilidad de las paredes arteriales provoca la aparición de aneurismas, especialmente en la aorta, cuya rotura suele ser la causa de muerte en muchos casos. Se observa un aumento en la excreción urinaria de hidroxiprolina. Algunas de estas alteraciones se ilustran en la figura 76.2.



a)



b)



c)

Figura 76.2. Fenotipo Marfan. Las mutaciones en el gen de la fibrilina dan origen al fenotipo Marfan, caracterizado por alteraciones esqueléticas, cardiovasculares y oculares. En a) se muestra la foto de un niño de 6 años, en quien puede observarse el largo de las extremidades superiores; en b), la subluxación del cristalino (foto cortesía de la Dra. Aracely Lantigua, del Centro Nacional de Genética Médica) y en c), el aneurisma de la aorta

Este síndrome se presenta con una frecuencia de 1,5 por cada 100 000 habitantes y lo más llamativo es que aproximadamente el 15 % de todos los casos es motivado por mutaciones nuevas. Se transmite como un rasgo autosómico dominante, pero con expresividad variable, es decir, no todos los pacientes desarrollan el mismo grado de gravedad.

Los estudios sobre la causa del síndrome de Marfan culminaron a inicios de la década de los 90, cuando se pudo demostrar que se debía a mutaciones en el gen de la fibrilina, localizado en la región cromosómica 15q21.1. El gen abarca una zona de 110 kb y consta de 65 exones, de los cuales 60 comienzan y terminan en fase. Es curioso que de los 57 motivos EGF hay 50 codificados en el mismo exón.

La fibrilina es uno de los componentes fibrilares menores del tejido conectivo y su distribución en el organismo concuerda con las zonas alteradas en el síndrome. Es de destacar que la comunidad científica demoró casi un siglo desde 1896 en que se detectó por primera vez esta enfermedad, hasta 1991 cuando se encontró el defecto básico que la genera.

La demostración definitiva de que el gen de la fibrilina era el causante del síndrome de Marfan se obtuvo cuando Dietz y otros encontraron una mutación puntual (R239P) en un paciente afectado, mientras que ninguno de sus familiares sanos la presentaba. En estudios posteriores se comprobó que más de 150 cromosomas obtenidos de la población general eran portadores de esa mutación. Este cambio de arginina (R) por prolina (P) en la posición 239 provoca alteraciones en la estructura secundaria de la proteína, pues se localiza en una zona que contiene una secuencia similar a la del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y ninguna de las proteínas que contienen esa secuencia presenta la prolina en esa posición. Subsecuentemente, se han descrito otras 7 mutaciones. En total, 6 de las mutaciones ocurren en el motivo similar al EGF y en 4 de ellas son sustituidas cistinas que, al parecer, contribuyen al mantenimiento de estructuras secundarias en forma de hojas plegadas en esta zona. Otra mutación consiste en la duplicación del tetranucleótido TTCA en el codón 815, que produce la aparición prematura de un codón de terminación. Cuando el gen se transcribe y el ARNm se traduce, se origina una fibrilina truncada.

Osteogénesis imperfecta

En ocasiones, una misma enfermedad molecular puede presentarse de formas muy similares, pero los defectos génicos que la ocasionan pueden ser diferentes, debido a que existen proteínas que para alcanzar su estado funcional definitivo tienen que experimentar un largo proceso de maduración, tanto intra como extracelularmente. En todo ese largo procesamiento intervienen numerosas proteínas codificadas por genes específicos, cuyas mutaciones traerían como consecuencia alteraciones estructurales y funcionales de la proteína que se está procesando. Tal vez el ejemplo más notorio lo sea el de la osteogénesis imperfecta, la cual se origina por alteraciones en el metabolismo del colágeno. Como puede verse en la figura 76.3, la formación del colágeno implica, primero, la síntesis proteínica ribosomal, seguida de un primer procesamiento en el retículo endoplasmático liso y en el aparato de Golgi, que culmina con su secreción hacia el espacio extracelular.

En este sitio las transformaciones continúan hasta el proceso final de ensamblaje de las fibras de colágeno. En cada una de esas etapas intervienen proteínas específicas, especialmente enzimas, de cuyas acciones consecutivas depende, en última instancia, la correcta formación de las fibras colágenas y el adecuado funcionamiento del tejido conectivo. Por supuesto, que mutaciones en los genes que codifican las cadenas del colágeno pueden alterar su estructura, pero también puede lograrse un efecto similar con mutaciones que provoquen alteraciones en las proteínas que intervienen en el procesamiento de estas moléculas.

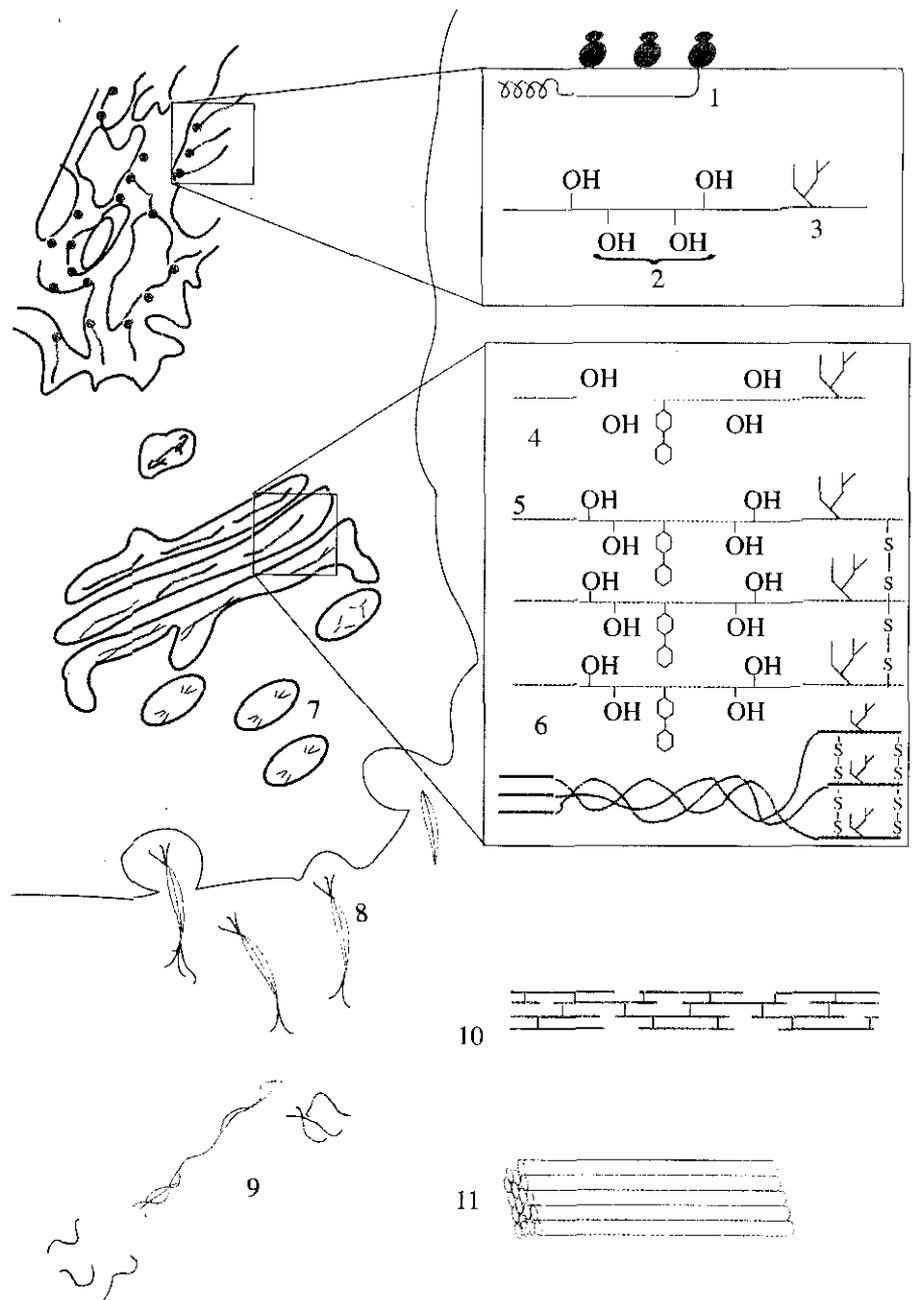


Figura 76.3. Síntesis del colágeno. El esquema resume los pasos principales del proceso de biosíntesis del colágeno, en el cual se muestra que existen, al menos, 11 etapas distinguibles. Las alteraciones en cualquiera de ellas pueden conducir a una alteración funcional de la proteína, que puede manifestarse con fenotipos similares. Esta situación explica el concepto de heterogeneidad genética.

Como en todos los casos el resultado final será una alteración del colágeno, existirán manifestaciones clínicas comunes a todas ellas, que, por lo tanto, conformarán un síndrome. Pero podrán existir manifestaciones clínicas particulares cuando se trate de un defecto o de otro, y aun cuando un síntoma o un signo aparezca siempre, éste puede manifestarse con mayor o menor gravedad, según la naturaleza del defecto básico. Se emplea el término de heterogeneidad genética para caracterizar la causa genética de algunas enfermedades que —como la osteogénesis imperfecta— presentan un mismo cuadro clínico, debido a mutaciones en diferentes genes.

Alteraciones en proteínas de transporte

En este caso deben considerarse diferentes tipos de transporte: el que se realiza a través de la sangre y lleva sustancias de un lugar a otro del organismo, el que se

produce a través de capas celulares y el que se realiza a través de las membranas celulares. Sobre el primer caso se estudiarán algunas alteraciones de la hemoglobina y posteriormente algunos ejemplos de los otros tipos.

Los trastornos debidos a las alteraciones de la hemoglobina constituyen un verdadero paradigma de las enfermedades moleculares. En esta proteína se han identificado alteraciones cualitativas, es decir, por alteraciones en su estructura, y cuantitativas, esto es, por modificaciones en la velocidad de síntesis.

La estructura de la hemoglobina ya se estudió en el capítulo 63. Como consecuencia de las mutaciones se han producido más de 600 variantes de la hemoglobina, pero no todas son patogénicas, es decir, productoras de enfermedades. Todos los tipos de mutaciones que se han descrito a lo largo de este texto pueden encontrarse en algunas de esas variantes, aunque los más frecuentes se deben al cambio de un aminoácido por otro. En estos casos los efectos fisiológicos pueden entenderse teniendo en cuenta la localización del residuo alterado, como se resume a continuación:

1. Cambios en los residuos superficiales. Con la excepción de la hemoglobina S ($\beta E6V$), los cambios en los aminoácidos localizados en la superficie de la molécula no suelen tener repercusión sobre la función de la proteína, ya que en general carecen de función específica.
2. Cambios en los residuos internos. Generalmente los cambios en los aminoácidos que se localizan en el interior de la molécula producen algún grado de desestabilización de la estructura molecular. Los portadores de estas hemoglobinas padecen de una anemia hemolítica, con diferentes grados de gravedad. Un ejemplo de este tipo es la hemoglobina Bristol ($BV67D$).
3. Cambios en residuos alrededor del hemo. Alteran el ambiente apolar que rodea al grupo hemo y propician que el $Fe(II)$ sea oxidado a $Fe(III)$, al ponerse en contacto con el oxígeno. A la hemoglobina que contiene $Fe(III)$ se le conoce como metahemoglobina; por eso se dice que los pacientes padecen de metahemoglobinemia. Ejemplos de este tipo son la hemoglobina Boston ($\alpha H58Y$) y la Milwaukee ($BV67E$).
4. Cambios en los residuos que participan en los contactos α - β . Limitan los cambios conformacionales que se operan en la estructura cuaternaria de la proteína. Si el cambio favorece la conformación R, como en la hemoglobina Yakima ($BG99H$), se incrementa la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y, por lo tanto, disminuye la liberación del gas en los tejidos. Sin embargo, si se favorece el estado T como en la hemoglobina Kansas ($BG4T$), la afinidad por el oxígeno disminuye.

La más sobresaliente de todas ellas es la hemoglobina S, que da origen en el estado homocigótico a la drepanocitosis o sicklemia. Fue precisamente por ella que apareció el término de enfermedad molecular.

Drepanocitosis

La drepanocitosis constituye un modelo excelente de enfermedad molecular, desde los niveles de la estructura y función genéticas, hasta el síndrome clínico final del paciente. En esta enfermedad la hemoglobina A, que es la normal de los adultos, se sustituye por la hemoglobina S, la cual se diferencia de la A en que presenta en la posición 6 de la cadena β el aminoácido valina, en tanto la A -en esa misma posición- presenta ácido glutámico.

Las cadenas α no presentan alteraciones. Esto significa que en una molécula de hemoglobina que posee 574 aminoácidos, las hemoglobinas A y S son iguales en 572 y diferentes solamente en 2 de ellos. Esta diferencia, mínima al parecer, es la causa de los graves trastornos que padecen las personas que llevan en su sangre solamente hemoglobina S.

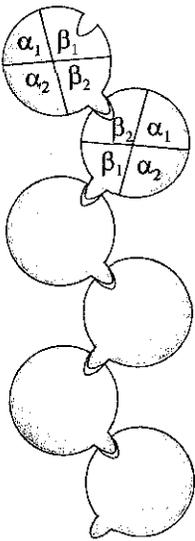


Figura 76.4. Formación de polímeros de la hemoglobina S. La sustitución del glutámico por la valina en la posición 6 de la cadena β permite la unión de las moléculas de hemoglobina cuando se encuentran desoxigenadas. La Hb S desoxigenada presenta en su superficie un pequeño bolsón hidrofóbico, capaz de alojar la valina mutante y formar polímeros, como se muestra en el esquema.

En condiciones en las que existe un adecuado suministro de oxígeno, la hemoglobina S se comporta similar a la A, y actúa como un eficaz transportador sanguíneo de oxígeno; pero cuando la atmósfera es pobre en este gas, por ejemplo, en las grandes alturas, la hemoglobina S no se oxigena completamente, es decir, en su paso por los pulmones muchas de las moléculas de la hemoglobina S no ligan oxígeno.

La hemoglobina S desoxigenada presenta una conformación que le permite asociarse con otras moléculas de hemoglobina S desoxigenada, dando lugar largos polímeros que adoptan una estructura helicoidal, los cuales son insolubles en el citoplasma eritrocitario (Fig. 76. 4). Estos largos polímeros precipitan en el interior de la célula y hacen que ésta adopte la forma de una hoz, característica que sirvió para denominarlos drepanocitos.

Los estudios por microscopía electrónica han revelado que estas fibras forman una especie de varilla de 22 nm de diámetro, la cual contiene 14 hebras de desoxihemoglobina S, empaquetadas hexagonalmente y enrolladas en forma helicoidal, como se muestra de manera simplificada en la figura 76.5.

En estas agrupaciones la cadena lateral de la valina ocupa un pequeño bolsón hidrofóbico superficial, ubicado en la subunidad β de otra molécula adyacente. Resulta interesante que esta asociación es específica para la valina, pues en la hemoglobina C ($\beta E6L$) no se produce. El proceso de la formación de las fibras se favorece cuando: existe una baja presión parcial de oxígeno, las concentraciones de desoxihemoglobina S son altas o por incrementos de la temperatura.

La forma de los eritrocitos es algo así como un signo de su vitalidad. Los drepanocitos, al no presentar su forma habitual, son atacados por las células del sistema reticuloendotelial y retirados de la circulación; como consecuencia aparece la anemia, que es la manifestación constante de esta enfermedad.

Las manifestaciones clínicas no se presentan hasta el final del primer año de vida, ya que el recién nacido posee una alta concentración de hemoglobina F, la cual va disminuyendo en la medida en que aumenta la hemoglobina A.

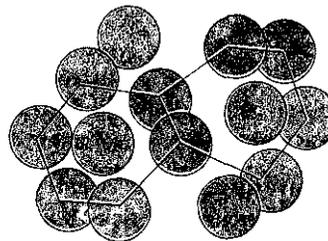
La deformidad de los eritrocitos explica una buena parte de los síntomas de la enfermedad. Ya se señaló que es la causa de la hemólisis que provoca la anemia, y secundaria a ésta aparece la ictericia, por un aumento en la producción de bilirrubina.

Los drepanocitos también carecen de la elasticidad propia de los eritrocitos y cuando son llevados por la circulación hacia un vaso de pequeño calibre, especialmente los capilares, pueden producir la obstrucción de éste, dejando sin irrigación sanguínea una zona del cuerpo, esto es, se produce un infarto.

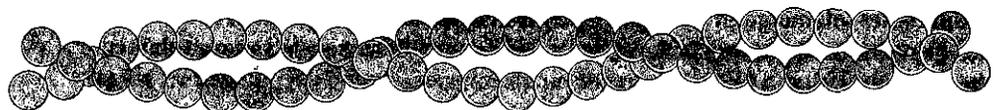
La anemia crónica y las oclusiones vasculares provocan una gran variedad de síntomas clínicos. Se observa un deterioro de las funciones renal y hepática, lo cual

Figura 76.5. Estructuras de las fibras de desoxihemoglobina S. En medios pobres de oxígeno, la Hb S se polimeriza y da lugar a la formación de una estructura fibrilar. En a) se muestra la disposición hexagonal de las 14 hebras que forman la fibra. En b) aparecen solamente 2 hebras donde se muestra la disposición helicoidal de éstas en la formación de las fibras.

a)



b)



contribuye al desarrollo de la ictericia. El bazo, que en un inicio está agrandado, a causa de los infartos múltiples se vuelve pequeño y fibroso, y por esta razón es raramente palpable después de los 6 años. Hay una gran susceptibilidad a determinadas infecciones; aparecen ulceraciones, especialmente en las piernas; hay retraso del crecimiento y del desarrollo sexual; los infartos en los huesos dan al esqueleto una forma característica de esta enfermedad (tibia en sable, turricéfala, etc.). En la figura 76.6 se presenta un resumen de estos mecanismos.

Si estos pacientes se dejan sin atención médica y cuidados especiales pueden morir antes de alcanzar la edad reproductiva. El diagnóstico puede hacerse sellando con parafina una extensión de sangre y posteriormente observar los drepanocitos al microscopio óptico. La electroforesis de hemoglobina puede ser útil en el diagnóstico del enfermo y del portador.

En Cuba se está realizando el diagnóstico masivo de hemoglobinopatías en recién nacidos, por el método del enfoque isoelectrónico. La drepanocitosis tiene una incidencia relativamente alta en nuestra población, de ahí que se estén llevando a cabo varios programas para su diagnóstico masivo y, sobre todo, para la detección de portadores (heterocigóticos) y realizar con ellos el consejo genético. Desde hace algunos años se cuenta, incluso, con la posibilidad del diagnóstico prenatal para esta enfermedad.

Talasemias

Las talasemias conforman un grupo de anemias hipocrómicas hereditarias, de diverso grado de gravedad. Los defectos genéticos básicos están, en unos casos, en delecciones del ADN y, en otros, en trastornos de la maduración del ARNm, por lo cual existe una deficiencia en la síntesis de las cadenas de la hemoglobina. La manifestación clínica más notable es una anemia hemolítica progresiva, a partir de los 6 meses de vida. Los huesos se hacen delgados y pueden aparecer fracturas patológicas. El bazo y el hígado están aumentados de tamaño (hepatoesplenomegalia). Hay retraso del crecimiento y rara vez se alcanza la pubertad.

Las talasemias surgen como consecuencia de diferentes tipos de mutaciones que dan lugar a la aparición de estados morbosos de gravedad clínica característica. En las talasemias α^0 y β^0 la cadena identificada está ausente, mientras que en las α^+ y β^+ la síntesis está disminuida. La mayoría de las talasemias de tipo α se producen por el borramiento de 1 o los 2 genes de la α -globina, localizados en el cromosoma 16. Al faltar la cadena α , las otras pueden formar homotetrámeros y dar origen a la hemoglobina de Bart (γ_4) y a la hemoglobina H (β_4), las cuales tienen una afinidad por el O_2 , superior a la hemoglobina A; por esta razón se produce una deficiente liberación de oxígeno en los tejidos.

Las talasemias α^0 pueden presentarse con diferentes grados de gravedad, de acuerdo con el número de genes de α -globina que estén borrados. Es bueno recordar que cada cromosoma 16 contiene 2 genes para las cadenas de α -globina, pero en el cromosoma 11 sólo existe un gen para la β -globina. Así, en el estado de portador asintomático sólo se encuentra borrado uno de los genes, y en el llamado rasgo α -talasémico se han borrado 2.

El borramiento de 3 genes da lugar a la enfermedad de hemoglobina H, con una anemia moderada que no impide a los pacientes llevar una vida relativamente normal. Sin embargo, la ausencia de los 4 genes origina el llamado *hidrops fetalis*, con carácter letal, que se manifiesta alrededor del momento del nacimiento.

Las β -talasemias, sin embargo, pocas veces se deben a borramientos de los genes de la β -globina, localizados en el cromosoma 11. En la mayoría de los casos se deben a mutaciones puntuales, de las cuales se han demostrado, al menos, 4 tipos:

1. Formación de un codon UAG, que provoca la terminación prematura de la cadena.
2. Alteraciones en los motivos TATA ó CACCC del promotor, que lo transforman en un promotor muy débil y, por lo tanto, con muy baja frecuencia de transcripción.

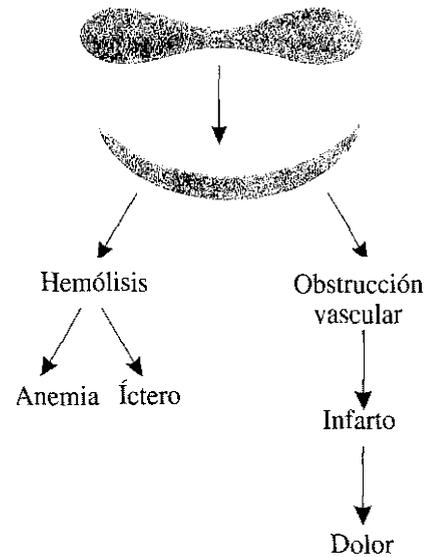


Figura 76.6. Mecanismos patogénicos de la sickle cell anemia. Al producirse la formación de las fibras de hemoglobina S desoxigenada, éstas precipitan en el interior del eritrocito y hacen que éste adopte la forma de media luna. La alteración de la forma es reconocida por el sistema reticulo-endotelial, que se encarga de la hemólisis. Esta hemólisis es la causante de la anemia de los pacientes. Al destruirse grandes cantidades de Hb, se incrementa la producción de bilirrubina que -al superar la capacidad hepática para su eliminación -aumenta en la sangre y provoca el íctero. Por otra parte, como los drepanocitos han perdido su elasticidad, pueden dar lugar a obstrucciones vasculares que producen zonas de infarto, las cuales en muchas ocasiones provocan dolor en los pacientes.

3. Cambios en las secuencias alrededor de los sitios de corte y empalme, que en unas ocasiones originan sitios nuevos, los cuales se usan con preferencia al normal, y en otras borran sitios normales, que obligan al uso de sitios críticos de los exones.
4. Modificaciones de la secuencia AAUAAA, con lo cual se producen trastornos en el procesamiento del extremo 3'-OH del ARN heterogéneo nuclear, en su transformación hacia el ARNm funcional.

En todos los casos se produce una disminución, más o menos marcada, de la velocidad de síntesis de las cadenas de β -globina. Si la mutación afecta solamente a uno de los genes (heterocigótico) se habla de talasemia menor, y cuando se alteran los 2 (homocigótico), de talasemia mayor.

En este acápite se ha mostrado cómo en una misma proteína pueden encontrarse ejemplos de los 2 tipos de alteraciones mencionados: las alteraciones cualitativas, como es el caso de la hemoglobina S, y las alteraciones cuantitativas, como en las talasemias. Se han descrito defectos en otras proteínas plasmáticas que actúan como transportadoras, entre ellas la albúmina, las lipoproteínas, la ferritina, la ceruloplasmina, la transcobalamina, etc.

Alteraciones en transportadores celulares

Otro grupo de proteínas actúa como transportador en diferentes órganos, a veces mediando el paso de sustancias a través de capas celulares, como en el riñón, y otras veces el movimiento de sustancias a través de la membrana plasmática, permitiendo el intercambio de sustancias entre la célula y su entorno.

Fibrosis quística

La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria que afecta principalmente los aparatos respiratorio y digestivo.

Aun cuando existen reportes de niños con síntomas característicos de la fibrosis quística desde la Edad Media, la primera descripción completa de la enfermedad fue realizada por *Anderson*, en 1936, quien la llamó fibrosis quística del páncreas. En 1953, *Di Sant' Agnese* encontró que los niños afectados presentaban una excesiva pérdida de sal en el sudor, hallazgo que llevó a la determinación de electrolitos en éste, como prueba diagnóstica de la enfermedad. En 1983 se demostró la disminución del transporte de cloruros en los conductos sudoríparos y en el epitelio respiratorio en pacientes con la enfermedad.

También era conocido que con frecuencia varios miembros de una familia eran afectados. Análisis cuidadosos de árboles genealógicos de familias afectadas demostraron que la enfermedad se transmite como un carácter mendeliano autosómico recesivo, lo que implica que la fibrosis quística es una enfermedad genética causada por la alteración de un *locus* simple. El gen fue identificado en 1989.

El cuadro clínico está dominado por la participación del aparato respiratorio, donde la formación de un *mucus* espeso y pegajoso provoca la obstrucción de las vías aéreas y propicia la posterior infección, especialmente por *Pseudomonas*. También se registran síntomas y signos del aparato gastrointestinal.

La obstrucción de los conductos excretores del páncreas conduce, tarde o temprano, a la insuficiencia pancreática, con procesos cicatrizales posteriores y, a la eliminación de la función exocrina del páncreas en el 85 % de los pacientes. Del 5 al 10 % de los recién nacidos con fibrosis quística presenta una forma de obstrucción intestinal, llamada íleo meconial, y del 2 al 5 % presenta enfermedades del hígado en algún momento de la evolución de la enfermedad. En los adultos la infertilidad es casi universal entre los hombres y muy frecuente entre las mujeres.

Como la enfermedad se transmite de forma autosómica recesiva, los heterocigóticos que conservan un alelo normal son asintomáticos y se conocen como portadores. Un matrimonio de portadores tiene una probabilidad de 0,25 de tener un hijo afectado. La frecuencia de la enfermedad varía en los diferentes grupos étnicos (la más alta se ha encontrado en poblaciones descendientes del norte europeo, en las cuales se calcula un valor de 1 por cada 2 500 recién nacidos). En Cuba su frecuencia se ha estimado en 1 por cada 3 862 recién nacidos. La expectativa promedio de vida es de 29 años, aunque con cuidados especiales pueden vivir hasta alrededor de los 40.

La identificación de la proteína cuya alteración produce la fibrosis fue, durante mucho tiempo, un problema científico sin solución. Una primera luz surgió al descubrirse que el flujo de cloruros en el epitelio respiratorio, como respuesta al AMPc, estaba abolido en células procedentes de pacientes con fibrosis quística. La activación de la proteína quinasa A por el AMPc se producía normalmente, pero no se lograba activar el transporte del anión.

Por otra parte, el uso de marcadores de ADN anónimos, que segregaban junto con el fenotipo de fibrosis quística, se localizaban en el brazo largo del cromosoma 7. Refinamientos técnicos posteriores llevaron a encontrar un gen candidato en esa zona, que se expresaba en las glándulas sudoríparas, los pulmones y el páncreas. El gen era bastante grande, de unos 250 000 pb, con 27 exones que se transcribían en un ARNm, el cual, después de procesado, contenía 6 500 nucleótidos y cuya traducción daba origen a una proteína de 1 480 aminoácidos.

Sorpresivamente, la zona del promotor era semejante a la de los genes de mantenimiento, es decir, que se expresan en todos los tejidos, con alto contenido en G y C, ausencia del motivo TATA y varios sitios de iniciación de la transcripción.

La prueba final de que el gen identificado era el de la fibrosis quística fue el descubrimiento de una mutación que diferenciaba a los sujetos afectados de los normales; ésta consistía en el borramiento de 3 pares de bases en el exón 10, que ocasionaba la pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508, de ahí la denominación $\Delta F508$. Esta mutación se encontró aproximadamente en el 70 % de los pacientes con fibrosis quística y nunca en personas normales; en Cuba su frecuencia es del 34 %. El producto proteínico del gen se denominó regulador de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) nombre algo ambiguo, debido al desconocimiento de sus funciones.

La expresión del gen se limita a las células epiteliales, donde se localiza en la zona apical y se transcribe a muy baja velocidad. Sólo en el páncreas, las glándulas salivales, las glándulas sudoríparas, el intestino y el tracto genital su expresión es relativamente alta. En el epitelio respiratorio su expresión es baja, pero es alta en las glándulas submucosas.

El hecho de que la mutación $\Delta F508$ apareciera en el 70 % de los casos hizo sospechar que habría pocas mutaciones en el gen, idea que tuvo que ser abandonada al detectar más de 170, algunas de ellas en un solo individuo. De las restantes mutaciones solamente 5 tienen una frecuencia mayor que el 1 % ; ellas son G542ter, R553ter, W1282ter, G551D y N1303K.

La proteína CFTR tiene un peso molecular de 170 000 y está glicosilada; pertenece estructuralmente a la gran familia de proteínas que actúan como transportadores activos. Estas proteínas tienen en común la existencia de 1 ó 2 dominios hidrofóbicos transmembranales, cada uno de los cuales atraviesa la membrana 6 veces, y un dominio de unión a nucleótidos (NBF, *nucleotide binding fold*) que une e hidroliza el ATP, con lo cual obtiene la energía necesaria para el transporte. El CFTR contiene 2 de cada uno de estos dominios. Además, posee un dominio central, rico en aminoácidos con carga eléctrica, y 4 residuos de serina, que sirven de sitios de fosforilación para la proteína quinasa A, y por ello se le llama dominio regulador. En la figura 76.7 se muestra un esquema del CFTR.

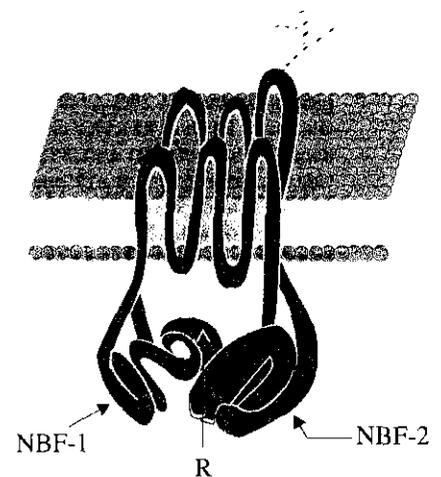


Figura 76.7. Estructura del CFTR. El CFTR es una proteína integral de la membrana, en la cual pueden distinguirse varios dominios: 2 dominios esencialmente hidrofóbicos que atraviesan la membrana (6 veces cada uno). Entre estos 2 dominios y hacia el lado citoplasmático se encuentran el dominio regulador (R) y los 2 dominios de unión a nucleótidos (NBF-1 y NBF-2). La proteína está glicosilada hacia el espacio extracelular.

La transfección con el gen del CFTR a células de pacientes con fibrosis quística restablece el flujo normal de cloruros que responde al AMPc, de lo cual se puede concluir que el CFTR es un canal de cloruro, regulado por la proteína quinasa A.

Las serinas de las posiciones 660, 737, 795 y 813 son fosforiladas *in vivo* por la proteína quinasa A y se ha observado que mutaciones en 3 de ellas no afectan la función del CFTR, pero cuando se mutan las 4, sí.

Según el modelo más aceptado del funcionamiento del CFTR, éste es inicialmente fosforilado en el dominio R por la proteína quinasa A, como respuesta a la elevación de las concentraciones intracelulares de AMPc. Entonces se produce la unión a los dominios NBF-1 y NBF-2 del ATP, que al hidrolizarse provoca una transconformación de la proteína, la cual ocasiona la apertura del canal y los iones cloruro se mueven pasivamente a favor de su gradiente de concentración. Por lo tanto, el CFTR no es una bomba de iones y no existe una relación estequiométrica entre el número de iones cloruro que atraviesa la membrana y el número de ATP que es hidrolizado. El borramiento parcial de R origina un CFTR constitutivamente activo, sin necesidad de la proteína quinasa A; por consiguiente, R tiene una función inhibitoria en su estado no fosforilado. En la figura 76.8 se muestra un resumen del mecanismo.

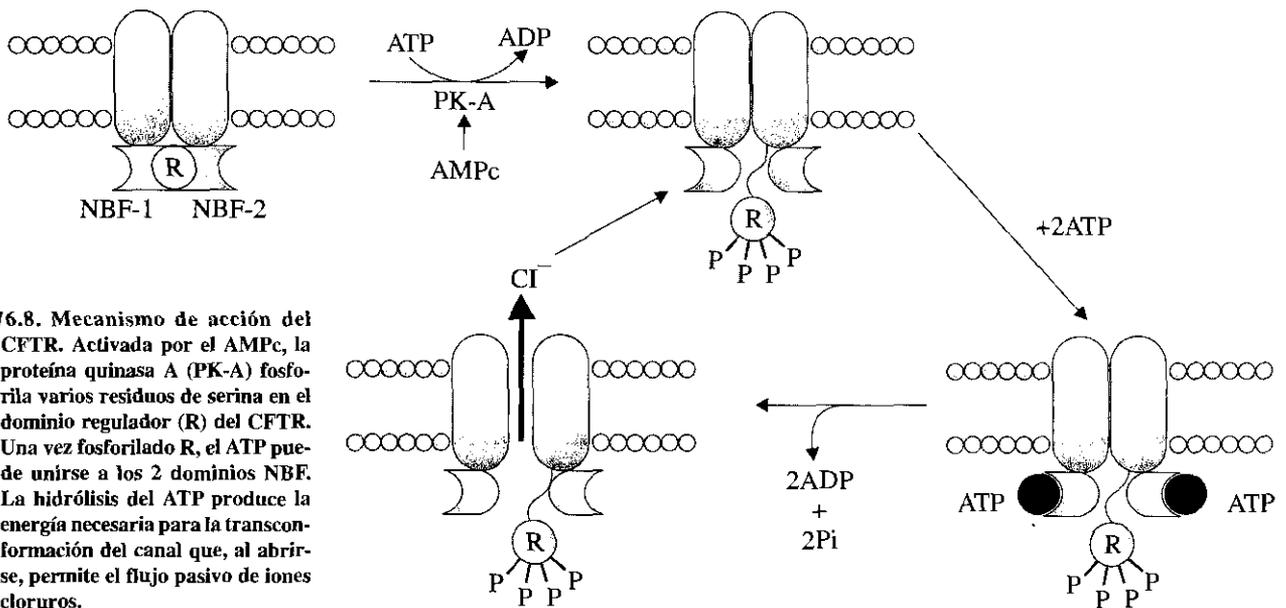


Figura 76.8. Mecanismo de acción del CFTR. Activada por el AMPc, la proteína quinasa A (PK-A) fosforila varios residuos de serina en el dominio regulador (R) del CFTR. Una vez fosforilado R, el ATP puede unirse a los 2 dominios NBF. La hidrólisis del ATP produce la energía necesaria para la transconformación del canal que, al abrirse, permite el flujo pasivo de iones cloruros.

El transporte celular de los electrólitos es un proceso extremadamente complejo; en él intervienen numerosos canales y transportadores, cuyas acciones e interacciones son necesarias para el normal funcionamiento de las células. Entre los factores necesarios se encuentran el grado de humectación de los tejidos y la concentración iónica del espacio extracelular.

El movimiento de los electrólitos se acompaña siempre de un movimiento de agua. Al existir un defecto en el transporte de cloruros, esto influye sobre el movimiento del resto de los iones, especialmente de sodio y del agua.

La poca humectación de las secreciones de los epitelios que rodean los conductos secretores de las glándulas exocrinas provoca su obstrucción y crea un medio favorable para el desarrollo de infecciones, con las consiguientes lesiones, que al cicatrizar producen alteraciones estructurales permanentes de los conductos, las cuales, -con el paso del tiempo- llevan a la eliminación de la función exocrina de éstos, lo que explica la situación de los pacientes con fibrosis quística y el origen de las manifestaciones pulmonares, sudoríparas y pancreáticas.

Las alteraciones del tracto genital masculino obedecen al mismo fenómeno que, en ocasiones, lleva a la fibrosis de los conductos deferentes, esto explica la esterilidad

masculina. Las características del *mucus* espeso en el cuello uterino explicaría los casos de esterilidad femenina.

El conocimiento del defecto básico de la fibrosis quística abre la perspectiva del tratamiento de la enfermedad desde una nueva óptica. El empleo de inhibidores de la fosfodiesterasa, para incrementar los niveles intracelulares de AMPc, se ha ensayado con algún éxito. Las membranas epiteliales contienen otros canales de cloruros, diferentes del CFTR; la activación de éstos puede ser una solución para los pacientes.

La observación de que la aplicación del ATP o del UTP en el epitelio nasal provoca la aparición de una corriente de cloruro, en pacientes con fibrosis quística, es un dato a favor de esta idea. Por último, la clonación del gen del CFTR ha hecho pensar en la posibilidad de reemplazar el gen dañado por uno normal mediante los procedimientos de la terapia génica. Se han realizado pruebas en animales y los resultados han sido alentadores.

Hoy en día, los análisis del gen permiten realizar el diagnóstico de certeza, incluso de la mutación, antes y después del nacimiento, como se hace en Cuba, en el Centro Nacional de Genética Médica.

Como el borramiento de 3 pares de bases consecutivas es un fenómeno poco frecuente, esta mutación $\Delta F508$ debe haberse producido hace mucho tiempo y representar alguna ventaja selectiva para los portadores. En verdad, el hecho de que el flujo de iones provoque un flujo simultáneo de agua y que la mutación impida ese flujo, ha hecho pensar que los pacientes presentan ventajas ante la infección del cólera, que fue durante mucho tiempo un azote para la humanidad, especialmente en el viejo continente. Si esto es así, las poblaciones de Europa septentrional, al adquirir la mutación, eran más resistentes a los efectos del cólera y por ello la mutación ha perdurado.

Alteraciones en proteínas receptoras

Los receptores se han estudiado en varias ocasiones, a lo largo del texto. En este momento sólo se tendrán en cuenta los receptores celulares que -como se ha señalado- pueden estar localizados en la membrana plasmática o ser intracelulares. Como los receptores hormonales fueron objeto de estudio en los capítulos 59 y 60, se han seleccionado 2 ejemplos para las enfermedades moleculares por alteraciones de receptores: la rodopsina y el receptor de la vitamina D.

Retinosis pigmentaria

La retinosis pigmentaria es una enfermedad que afecta fundamentalmente el sistema ocular. En ella se observa una degeneración progresiva crónica, que consiste en la atrofia de la retina, con depósitos característicos de pigmentos. El cuadro clínico comienza con síntomas de ceguera nocturna, con una creciente disminución concéntrica del campo visual y la pérdida progresiva de la visión. El examen del fondo de ojo revela manchas negras en la periferia del fondo ocular, especialmente a lo largo de los vasos sanguíneos, cubriéndolos.

Como fue estudiado en el capítulo 65, la visión es un proceso complejo, en el cual intervienen numerosas proteínas, cada una de ellas codificada por un gen diferente. Por lo tanto, es posible llegar a un resultado fenotípico similar por la alteración en cualquiera de esos genes. Esta situación se manifiesta en que, al menos desde el punto de vista genético, existen 3 tipos de retinosis pigmentaria, los cuales exhiben patrones de herencia del tipo autosómico dominante, autosómico recesivo, y recesivo ligado al cromosoma X. Incluso, en el tipo dominante parece estar involucrado más de un gen, pues en estudios de ligamento el gen se ha localizado unas veces en el cromosoma 1 y otras en el 3.

En este momento sólo se hará referencia a la retinosis pigmentaria producida por mutaciones en el gen de la rodopsina, que está localizado en el cromosoma 3 y se trasmite como un carácter mendeliano autosómico dominante.

La rodopsina es una proteína de 348 aminoácidos y se encuentra en la membrana que forma los discos del segmento externo de los bastones; su disposición la hace atravesar la membrana 7 veces, de modo que el extremo N terminal queda hacia el lumen del disco, y el C terminal hacia el citosol. La zona N terminal presenta glicosilaciones en las asparaginas 2 y 15. Otras modificaciones consisten en la adición de residuos de ácido palmítico en las cistinas 322 y 323, y fosforilaciones en varias serinas y treoninas en el extremo C terminal. Existe un puente disulfuro que une la cistina 110 con la 187. Está unida al 11 - cis retinal mediante una base de Schiff protonada en la lisina 296, de la cual actúa como contracción el glutámico de la posición 113.

La retinosis pigmentaria se presenta en la población con una frecuencia de 1 por 4 000. El 25 % de los pacientes con retinosis pigmentaria presenta mutaciones en el gen de la rodopsina. Se han reportado no menos de 32 mutaciones en el gen, que incluyen la delección de los aminoácidos del 68 al 71, la delección del aminoácido 255 y el cambio de una glutamina por un codon de terminación en la posición 344. El resto de las mutaciones son del tipo puntuales, es decir, del cambio de un aminoácido por otro, por ejemplo, K296E, G106 W, T58R, P347S, etc.

Como en la retina la zona periférica es rica en bastones y la central, en conos, la pérdida de la visión por alteraciones de la rodopsina se va produciendo desde la periferia hacia el centro, y casi nunca llega a perderse la visión totalmente.

Raquitismo hereditario resistente a la vitamina D

En 1978, *Brooks* y otros encontraron un paciente con signos de deficiencia de vitamina D, pero con altos niveles plasmáticos de la 1,25 dihidroxi vitamina D (1,25 (OH)₂D), por lo cual la denominó como resistencia hereditaria a la vitamina D. Desde entonces, poco más de 50 sujetos afectados han sido reportados, la mayoría de la zona del Mediterráneo. Se ha establecido un patrón de herencia autosómico recesivo y se han identificado parientes consanguíneos en el 50 % de los casos. Los heterocigóticos obligados son asintomáticos.

La enfermedad se caracteriza por una pobre absorción del calcio dietético, que lleva a la hipocalcemia; un hiperparatiroidismo secundario e hipofosfatemia. Los bajos niveles de calcio y fosfato conducen a trastornos de la mineralización y aparece el raquitismo. El 50 % de los pacientes presenta hipotricosis o alopecia completa. Otros signos son la oligodoncia y los quistes epidérmicos. Los signos de raquitismo pueden detectarse a los 2 años. En la figura 76.9 se resumen las acciones principales de la forma bioactiva de la vitamina D.

Las pruebas de laboratorio muestran, además de la hipocalcemia, la hipofosfatemia y el hiperparatiroidismo, una actividad incrementada de la fosfatasa alcalina del suero y especialmente niveles de 1,25 (OH)₂D tan elevados, que pueden ser 10 veces el nivel normal.

La naturaleza de la resistencia periférica a la forma bioactiva de la vitamina se ha explorado en numerosos tipos celulares. En 1998, se identificó en 7 familias una mutación en el gen del receptor de la 1,25 (OH)₂D, que originaba un codon de terminación en el exón 7, dentro del dominio de unión a los esteroides en el receptor. Posteriormente, se han descubierto otras mutaciones.

La forma bioactiva de la vitamina D, una vez unida al receptor, induce en el intestino la síntesis de una proteína fijadora de calcio, que interviene en el mecanismo de su absorción. La ausencia de esa proteína determina los bajos niveles de absorción de calcio, con la consiguiente hipocalcemia. Ésta, a su vez, estimula la secreción de la paratohormona y provoca el hiperparatiroidismo secundario.

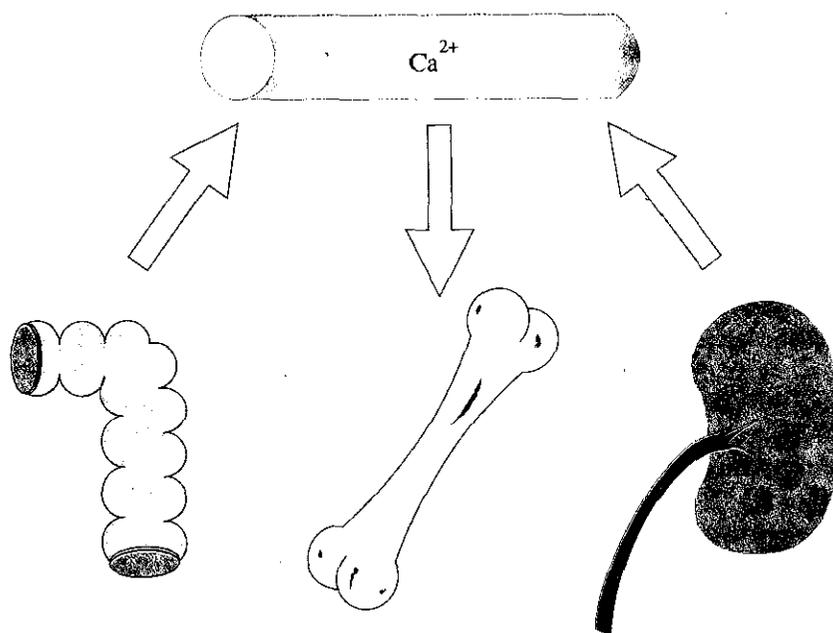


Figura 76.9. Efectos de la vitamina D sobre el movimiento del calcio. La vitamina D, en su forma activa de 1,25-dihidroxi-vitamina D, contribuye a la regulación de la concentración de los iones de Ca^{2+} en la sangre, lo que se debe a que este compuesto aumenta la absorción intestinal de calcio, así como la reabsorción de este catión en el riñón. Por otra parte, la vitamina contribuye al depósito de calcio en el tejido óseo. Al faltar el receptor para la vitamina, estas acciones dejan de producirse y conducen a la hipocalcemia y a la desmineralización del tejido óseo, rasgos característicos del raquitismo hereditario, resistente a la vitamina D.

La paratohormona favorece la excreción renal de fosfato, por lo cual se produce la hipofosfatemia. Estos 3 factores combinados (hipocalcemia, hipofosfatemia e hiperparatiroidismo) estimulan la actividad de la 1- α -hidroxilasa renal, que cataliza la conversión de la 25-OH-vitamina D en 1,25 (OH) $_2$ D, lo que explica los niveles elevados de este compuesto.

Los pacientes mueren en la primera infancia, si no reciben tratamiento. La administración de altas dosis de calcio y de calciferol para estimular la síntesis del 1,25 (OH) $_2$ D, especialmente por vía endovenosa, pueden corregir los defectos metabólicos, sobre todo en los pacientes sin trastornos del pelo. Los folículos pilosos tienen una alta expresión del receptor para la vitamina D, aunque la patogénesis de la alopecia se desconoce.

Existe otra entidad nosológica con un cuadro clínico similar, llamada raquitismo hereditario de tipo I, por una deficiencia de la enzima 1- α -hidroxilasa renal. El diagnóstico diferencial puede hacerse por la determinación plasmática del 1,25 (OH) $_2$ D que -como se vio- en la deficiencia del receptor su concentración está muy elevada, y en la de la enzima, muy baja.

Errores congénitos del metabolismo

Los errores congénitos del metabolismo son aquellas enfermedades moleculares en las cuales la proteína afectada es una enzima. En muchos casos se desconoce si el defecto enzimático se debe a que la enzima está alterada estructuralmente, y por ello carece de actividad, o si es que no se sintetiza en las cantidades suficientes.

Características generales

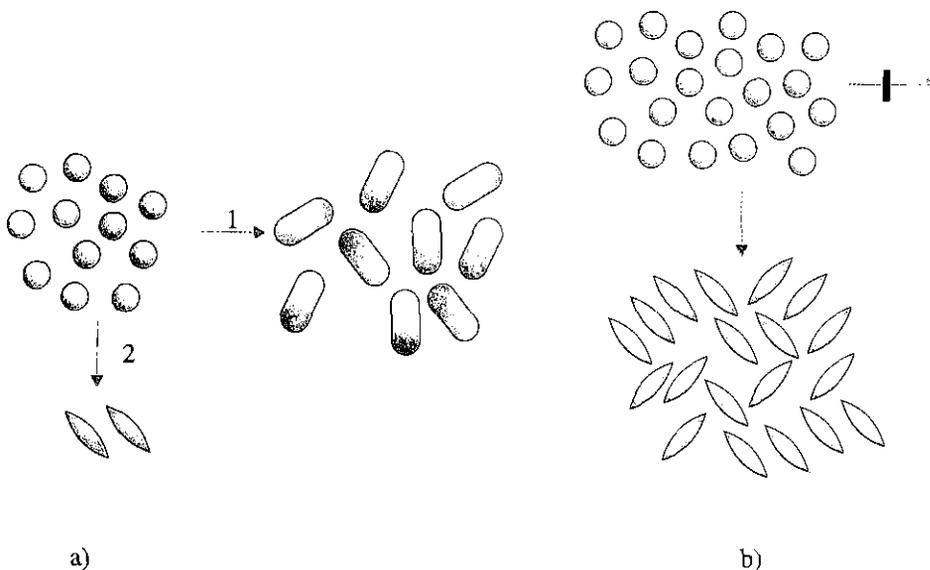
Las enzimas catalizan reacciones del metabolismo y su ausencia determina la formación de un bloqueo en esa reacción. Este bloqueo puede dar lugar a la aparición de manifestaciones clínicas por alguno de los mecanismos siguientes:

1. La ausencia del producto de la reacción o de algún otro que se produce con posterioridad al punto de bloqueo.

2. La acumulación del sustrato o de alguno de sus precursores, que, en concentraciones elevadas, pueden tener carácter tóxico.
3. La actividad incrementada de vías secundarias, que normalmente funcionan a muy baja velocidad, pero se ven estimuladas al aumentar considerablemente la concentración del sustrato.

Estas 3 situaciones se resumen en la figura 76.10.

Figura 76.10. Mecanismo patogénico de los errores congénitos del metabolismo. En a) se representa una reacción enzimática normal, donde un sustrato se transforma en producto (1), aunque existe una vía alternativa que funciona a muy baja velocidad (2). En b) se ha producido el bloqueo de la reacción (1), por la alteración funcional de la enzima. Los síntomas de la enfermedad se deben a uno o más de los factores siguientes: la ausencia del producto, la acumulación del sustrato o la aparición de altas concentraciones del producto secundario.



Deben distinguirse las enzimopatías verdaderas con los retardos en la maduración de algunos sistemas enzimáticos, cuyas manifestaciones desaparecen poco tiempo después del nacimiento, como es el caso de la ictericia del recién nacido, provocada por el retardo en la maduración de la glucuronil-transferasa hepática.

Una de las manifestaciones clínicas más frecuente y grave de los errores congénitos del metabolismo es el retardo mental, que puede ser extremadamente marcado, por lo que debe tratarse, siempre que se pueda, de realizar el diagnóstico y comenzar el tratamiento precozmente. En caso de no existir tratamiento puede intentarse el diagnóstico prenatal, con el objetivo de poner en conocimiento de la pareja toda la información necesaria para que pueda tomar la decisión que entienda más adecuada, sin que el médico interfiera en ésta. El respeto a la determinación de la pareja en cuanto a qué debe hacer con su embarazo es una norma importante de la ética médica contemporánea.

Errores congénitos del metabolismo de los glúcidos

Numerosos son los déficits enzimáticos descritos en el área del metabolismo de los glúcidos, de los cuales sólo se estudiarán algunos relacionados con el metabolismo de la galactosa y del glucógeno.

Galactosemia

En el capítulo 43 se mostró que el metabolismo de la galactosa consta, en esencia, de 3 reacciones enzimáticamente catalizadas: 1) la galactosa es fosforilada a expensas del ATP a galactosa-1-fosfato, por acción de la galactoquinasa; 2) la galactosa-1-fosfato reacciona con la UDP-glucosa y se forma UDP-galactosa y glucosa-1-fosfato, por acción de la galactosa-1-fosfato uridil transferasa y 3) la UDP-galactosa se con-

vierte en UDP-glucosa, por la acción de la UDP-galactosa - 4- epimerasa, enzima que contiene NAD⁺ firmemente unido. Se han descrito deficiencias de las 3 enzimas.

La deficiencia de galactoquinasa, descrita por primera vez por *Gitzelmann (1965)*, origina una forma moderada de galactosemia con galactosuria y cataratas, pero sin retraso mental ni aminoaciduria. Las cataratas comienzan a formarse después del nacimiento, por la ingestión de la lactosa de la leche. Generalmente, el diagnóstico causal de la catarata se hace tardíamente, cuando ésta ya es irreversible.

La galactosuria, que aparece como una consecuencia de los elevados niveles de galactosa en sangre, debe diagnosticarse por una determinación enzimática específica. El diagnóstico definitivo de la enfermedad se hace dosificando la enzima en eritrocitos. Esta enfermedad se hereda como un rasgo autosómico recesivo y tiene una incidencia de alrededor de 1 por cada 40 000 nacimientos.

La galactosemia «clásica» fue descrita inicialmente por *Reuss (1908)* y fue *Kalckar (1956)* quien estableció que se trataba de una deficiencia de la galactosa-1-fosfato uridil transferasa. Es una enfermedad grave, cuyos síntomas son precoces, e incluso, pueden desarrollarse intraútero.

La enfermedad puede sospecharse en recién nacidos o niños mayores con cualquiera de los signos siguientes: ictericia, hepatomegalia, vómitos, hipoglicemia, convulsiones, letargo, irritabilidad, dificultades para la alimentación, poco aumento de peso, aminoaciduria, cataratas, cirrosis hepática, ascitis, esplenomegalia y retraso mental. Si se demora el diagnóstico, y por lo tanto el tratamiento, la cirrosis hepática y el retraso mental se hacen irreversibles.

La ausencia de la enzima provoca un aumento en la concentración de la galactosa-1-fosfato que resulta muy tóxico, especialmente para el hígado y el SNC. También se produce un aumento en la reacción de reducción de la galactosa y se forma el polialcohol galactitol, que provoca un incremento en la captación de agua por el cristalino, lo que da origen a la formación de cataratas. También hay oxidación de galactosa a ácido galacturónico, que se elimina por la orina. Las principales alteraciones metabólicas se resumen en la figura 76.11.

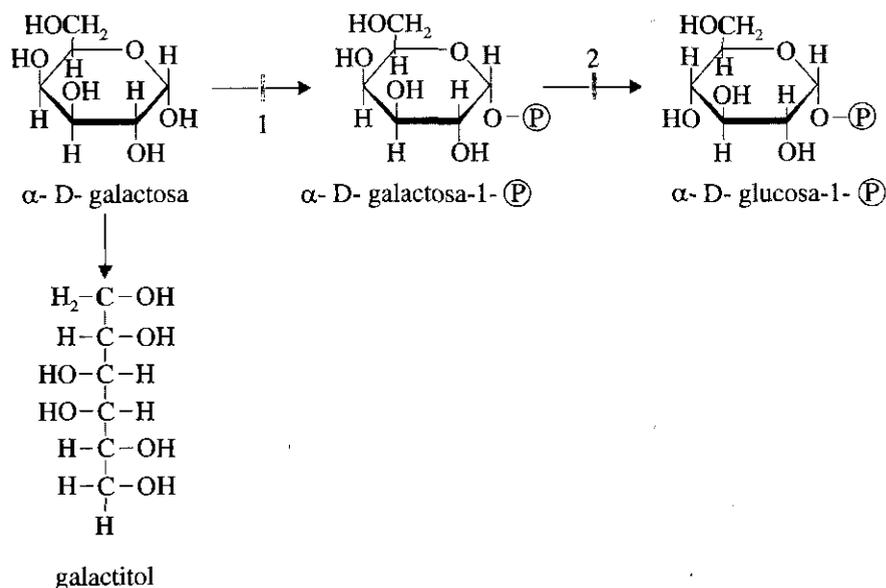


Figura 76.11. Alteraciones metabólicas en la galactosemia. La ausencia de la galactoquinasa (1) provoca solamente un aumento en las concentraciones plasmáticas de galactosa y un incremento en la formación del galactitol que, al acumularse en el cristalino, produce las cataratas. Al faltar la galactosa uridil transferasa (2) se acumula, además, la galactosa-1-fosfato que a altas concentraciones es hepatotóxica y al parecer es el compuesto responsable de la gravedad de esta enfermedad.

La existencia de estos 2 errores confirma el carácter tóxico de la galactosa-1-fosfato (o algún producto derivado), pues en la deficiencia de galactoquinasa, donde no se forma la galactosa-1-fosfato, no aparecen la mayoría de los síntomas descritos.

El diagnóstico bioquímico de certeza puede hacerse por la dosificación de la enzima en eritrocitos. Deben evitarse las pruebas de sobrecarga de galactosa, pues la

galactosa-1-fosfato actúa como un inhibidor competitivo de la fosfoglucomutasa y, por ende, de la glucogenólisis, lo cual provoca la aparición de hipoglicemia, que, aunque transitoria, puede llegar a ser grave. El diagnóstico prenatal es posible mediante la dosificación de la enzima en células cultivadas de líquido amniótico. La enfermedad se transmite como un rasgo autosómico recesivo y su incidencia aproximada es de 1 por cada 50 000 nacimientos. La deficiencia de UDP-galactosa-4-epimerasa es un hallazgo de laboratorio en estudios masivos para el diagnóstico de galactosemia y no presenta manifestaciones clínicas.

Glucogenosis

Las glucogenosis constituyen un grupo de alteraciones del metabolismo del glucógeno, las cuales se producen por una acumulación de este polisacárido en los tejidos, especialmente el hepático y el muscular. La primera de estas entidades fue descrita por *Edgar von Gierke*, en 1929, y el defecto enzimático fue establecido por los *Cori*, en 1952; éste fue el primer error congénito del metabolismo que tuvo un diagnóstico enzimático de certeza. Desde entonces se han descrito más de una docena de alteraciones del metabolismo del glucógeno, las cuales se distinguen sobre la base de sus características clínicas, en los defectos enzimáticos identificados, o en ambos. El metabolismo del glucógeno ya fue estudiado en el capítulo 43.

La glucogenosis tipo I (enfermedad de von Gierke) se debe a la ausencia en hígado, riñón e intestino de la enzima glucosa-6-fosfatasa. La deficiencia de la enzima entorpece la degradación del glucógeno y, por consiguiente, éste se acumula en la célula y puede visualizarse en estudios histológicos. A diferencia de otras glucogenosis, la estructura del glucógeno no está alterada. La deficiencia de la enzima impide la conversión de glucosa-6-fosfato a glucosa y el paso de ésta a la sangre, con lo cual se produce una hipoglicemia sostenida, que no responde a la administración de glucagón o de adrenalina.

En el hígado, el exceso de glucosa-6-fosfato produce un aumento de la glucólisis, con salida a la sangre de cantidades anormalmente elevadas de ácidos láctico y pirúvico, que pueden conducir a la aparición de una acidosis láctica. Existe un aumento de la utilización de los lípidos con hiperlipemia, que puede dar lugar a la formación de xantomas cutáneos.

El incremento en la utilización de los lípidos y la deficiencia en el metabolismo de los glúcidos provocan un aumento de la síntesis de cuerpos cetónicos y de su concentración en sangre, lo que puede llevar -en algunos casos- a un cuadro de cetosis.

Los niños presentan una notable hepatomegalia, con distensión abdominal. Un hallazgo interesante es el aumento de la producción de ácido úrico con hiperuricemia, pudiendo desarrollarse gota y cálculos renales.

El tratamiento de elección es la ingestión de glúcidos cada 3 ó 4 h para evitar la hipoglicemia. En los niños debe administrarse por sonda nasogástrica durante la noche.

La enfermedad de von Gierke se hereda como un rasgo autosómico recesivo y presenta una incidencia de 1 por cada 200 000 nacimientos. No existe la posibilidad de diagnóstico prenatal.

La glucogenosis tipo V (enfermedad de McArdle) fue descrita por este autor en 1951 y se debe a la deficiencia de actividad de la glucógeno fosforilasa muscular. Generalmente, comienza a manifestarse en la adolescencia por dolor y rigidez musculares durante la realización de esfuerzos físicos, que de ser muy intensos pueden originar mioglobinuria. Los grupos musculares ejercitados suelen ponerse tumefactos. Más tarde se desarrolla una debilidad muscular crónica.

La ausencia de la fosforilasa impide la degradación del glucógeno muscular durante el ejercicio físico, que es cuando el músculo realmente lo utiliza, lo que provoca un déficit en la producción de energía muscular, que es el causante de las manifestaciones

clínicas. El tratamiento consiste en evitar la actividad física intensa. Es una enfermedad rara que se transmite como carácter autosómico recesivo. Se han descrito 2 variedades: una donde falta la proteína enzimática y otra donde aparece una enzima inactiva. El diagnóstico prenatal no es posible.

Estos 2 defectos son muy interesantes porque muestran cómo alteraciones metabólicas similares pueden manifestarse de forma tan diferente: una como enfermedad grave, y la otra, un defecto tolerable. Desde el punto de vista de los estudios básicos, éstos demuestran, por una parte, que la función principal de la glucogenólisis hepática es el mantenimiento de la glicemia y que la degradación del glucógeno muscular no es imprescindible para la vida.

Errores congénitos del metabolismo de los lípidos

La variedad estructural y la diversidad funcional de los compuestos lipídicos hacen que en esta área del metabolismo se describa un elevado número de defectos enzimáticos; casi todos originan enfermedades por almacenamiento excesivo y afectan principalmente al SNC.

Esfingolipidosis

Las esfingolipidosis son un grupo de enfermedades caracterizadas molecularmente por un déficit en alguna de la enzimas del catabolismo de los esfingolípidos. Todas ellas son hidrolasas lisosomales, que tienen un complejo proceso de síntesis y direccionamiento. Generalmente, el defecto provoca que las enzimas no lleguen a los lisosomas, sino que queden atrapadas en el aparato de Golgi, donde son degradadas.

Los genes para estas enzimas no presentan secuencias típicas de localización lisosomal, pues otras proteínas con funciones similares, pero con otra localización, presentan estructuras génicas semejantes. Como los genes se expresan en todos los tejidos son del tipo de mantenimiento y, por lo tanto, carecen del motivo TATA y contienen una zona rica en G y C, con un posible sitio para el factor de transcripción SP-1: sólo se exceptúa la glucocerebrosidasa, que, al tener expresión diferencial en los tejidos, sí presenta el motivo TATA y carece de la zona rica en G y C. Por la heterogeneidad clínica de estos defectos, se sospecha que existan varios genes mutantes y que los enfermos más que homocigóticos para un alelo mutado sean heterocigóticos compuestos, es decir, presentan 2 alelos mutados.

Clínicamente, todas estas enfermedades se caracterizan por trastornos graves del SNC y la muerte en la primera década de la vida. Los estudios anatomopatológicos revelan la acumulación de esfingolípidos en las células, sobre todo en las neuronas. Los ejemplos seleccionados para su estudio en este texto son la enfermedad Tay Sachs y la Gaucher. En la figura 76.12 se presenta un resumen del metabolismo de los esfingolípidos y se señalan los defectos enzimáticos más sobresalientes.

Enfermedad de Tay Sachs

El metabolismo de los gangliósidos ya se estudió en el capítulo 58. Estos compuestos se encuentran en altas concentraciones en el SNC, especialmente en la materia gris, donde constituyen el 6 % de todos los lípidos. El catabolismo ocurre en los lisosomas, y las hidrolasas que participan en él son enzimas de muy alta especificidad.

En esta enfermedad la enzima deficiente es la hexosaminidasa A, la cual hidroliza el enlace glicosídico que une la *N*-acetil-galactosamina terminal del gangliósido GM₂ y lo convierte en el GM₃. El resultado del déficit enzimático es la acumulación del gangliósido GM₂, principalmente en el SNC.

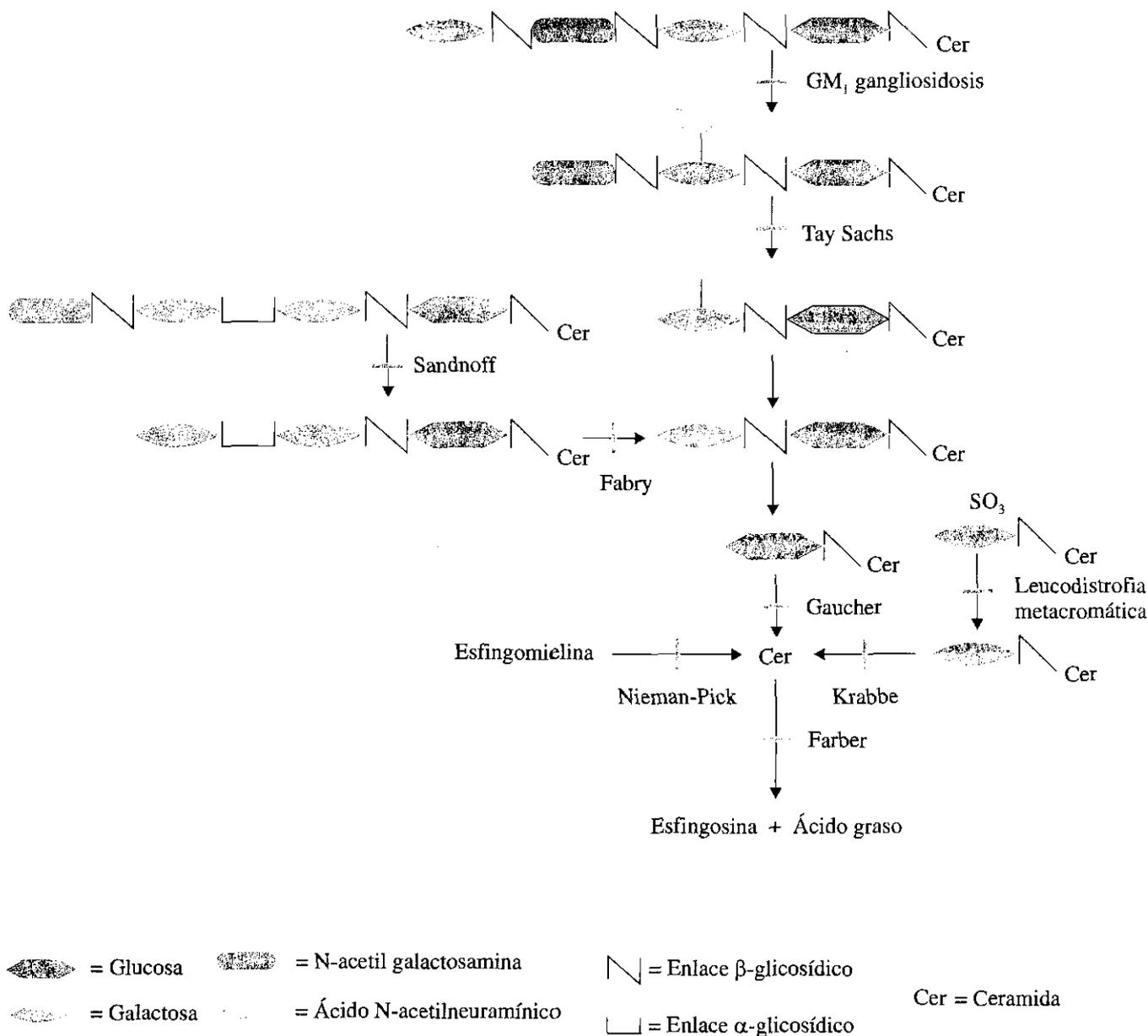


Figura 76.12. Esfingolipidosis. Se muestra un resumen del metabolismo de los esfingolípidos y se señalan los puntos de bloqueo metabólico por la deficiencia de algunas de la enzimas que participan en el proceso. En cada caso se señala la enfermedad que se produce como consecuencia del bloqueo.

Los recién nacidos parecen normales, pero alrededor de los 6 meses comienzan a presentar apatía, hipotonía muscular y retraso en el desarrollo psicomotor y, sobre todo, una exagerada respuesta a los ruidos, que generalmente es lo que motiva la intervención del médico. Al examen físico se observa una mancha rojo cereza en la retina. La enfermedad progresa rápidamente con retraso psicomotor, ceguera entre los 12 y 18 meses, y aparición de convulsiones. El desarrollo exagerado de las glías produce macrocefalia. La muerte sobreviene a los 3 años o antes.

Aunque la enfermedad se ha descrito en todos los grupos étnicos, es más frecuente en los judíos de Europa oriental (Ashkenazi), donde la frecuencia de portadores es, aproximadamente, 1 de cada 30, mientras que en el resto de las poblaciones es de 1 cada 300.

Varias son las mutaciones encontradas en el gen de la hexosaminidasa A, asociada al fenotipo Tay Sachs. La delección del exón 1 y de las secuencias que lo flanquean es frecuente entre los canadienses franceses. La sustitución de una base en el sitio de corte y empalme del intrón 12 que interfiere con el procesamiento del ARNm y la inserción de 4 nucleótidos en el exón 11 que produce una terminación prematura y un ARNm inestable son hallazgos frecuentes en los judíos Ashkenazi. Otras mutaciones puntuales han sido reportadas igualmente. La gravedad de la enfermedad depende, en gran medida, de las características de los alelos mutados, que son menos graves en aquellos casos que presentan una actividad enzimática residual.

La enfermedad de Tay Sachs puede diagnosticarse en el período prenatal, por dosificación de la hexosaminidasa A en células cultivadas de líquido amniótico. El conocimiento de los aspectos básicos de la bioquímica ha permitido el diseño de una prueba para el diagnóstico de esta enfermedad. Para ello, se utiliza un sustrato artificial, el 4-metilumbeliferil-β-D-N-acetilglucosamina, que cuando se hidroliza por acción de la enzima genera un producto fluorescente. Pero este sustrato también es reconocido por la hexosaminidasa B, cuya actividad es normal en los pacientes con la enfermedad.

La distinción entre las 2 enzimas se hace gracias a un conocimiento básico. Se sabe que la hexosaminidasa A es más resistente al calor que la B; por eso, la preparación para la dosificación de la enzima se calienta previamente, con el propósito de eliminar la forma B y que al añadir el sustrato artificial sólo esté presente la forma A. En la figura 76.13 aparece un esquema de la reacción.

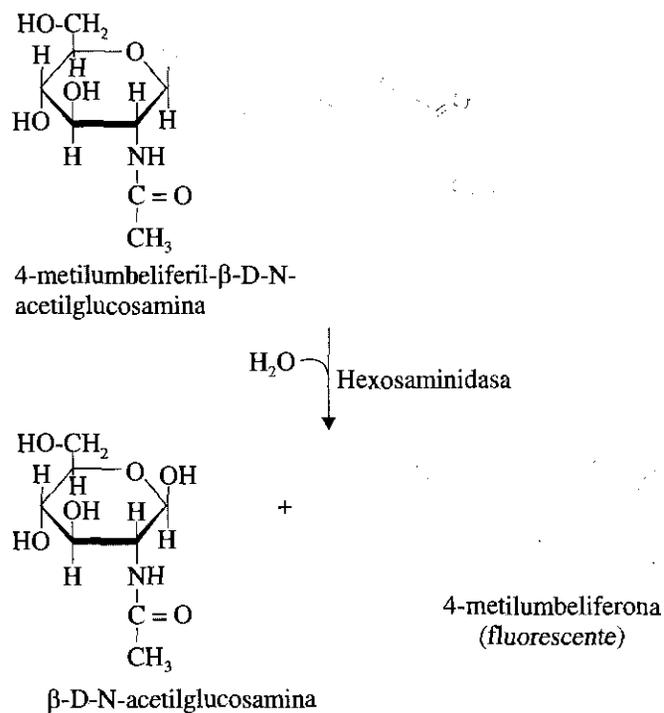


Figura 76.13. Prueba diagnóstica de la enfermedad de Tay Sachs. El compuesto que se utiliza como sustrato no es fluorescente, pero al separarse de la N-acetil glucosamina por la acción de la hexosaminidasa A, uno de los productos tiene carácter fluorescente. Esta reacción permite determinar la ausencia de la enzima y por lo tanto a los pacientes que padecen la enfermedad de Tay Sachs. Puede hacerse en células cultivadas, obtenidas del líquido amniótico.

Éste es un ejemplo claro de las alteraciones debidas a la acumulación de un sustrato.

Enfermedad de Gaucher

Esta enfermedad se origina por un déficit en la enzima glucocerebrosidasa, con la consiguiente acumulación intracelular de glucocerebrósidos; se describió por primera vez en 1882, pero no fue hasta 1934 que se identificó el material acumulado y sólo en

1965 se pudo conocer el defecto enzimático; es la más común de las enfermedades lisosomales. Se manifiesta en 3 formas clínicas principales: el tipo I adulto, crónico o no neuropático; el tipo II neuropático agudo infantil y el tipo III neuropático subagudo o juvenil.

El tipo adulto se caracteriza por el agrandamiento del hígado y del bazo, así como por lesiones óseas que pueden ser dolorosas. En la forma infantil los trastornos del SNC son muy marcados.

El diagnóstico de certeza se realiza por la aspiración de la médula ósea, donde existen las llamadas células Gaucher, que son histiocitos fusiformes de 15 a 85 μm , con uno o más núcleos pequeños, situados de forma excéntrica. El citoplasma se tiñe de azul dando el aspecto de seda arrugada, que lo distingue de otras lipidosis.

El gen de la glucocerebrosidasa se localiza en el cromosoma 1 y consta de 11 exones; el sitio activo de la enzima está codificado en el exon 10. Este gen se transcribe en un ARNm de 7 250 nucleótidos, que después de procesado y traducido da lugar a una enzima de aproximadamente 60 kD. Las mutaciones encontradas en él son varias y están asociadas al fenotipo Gaucher.

Es interesante el hecho de que, al menos en algunos casos, esas mutaciones están correlacionadas con el tipo de enfermedad. Así, la L444P está regularmente asociada a la forma infantil aguda neuronopática, mientras que la N370S se asocia a los casos más moderados.

Es muy probable que el conocimiento de la estructura del gen pueda contribuir -en los próximos años- a diseñar medios terapéuticos más eficaces que los actuales para el tratamiento de la enfermedad, especialmente en la infantil aguda, la cual provoca la muerte antes de los 10 años de vida.

Errores congénitos del metabolismo de los compuestos nitrogenados de bajo peso molecular

Esta es el área metabólica donde se ha encontrado el mayor número de defectos enzimáticos, debido a la gran diversidad estructural de los compuestos y a lo complejo de las vías anabólicas y catabólicas. Baste decir que sólo en lo que se refiere a los aminoácidos, para cada uno de ellos se han descritos 3 ó 4 errores congénitos del metabolismo.

Fenilcetonuria

Es un trastorno del metabolismo de la fenilalanina, que tiene una incidencia aproximada de 1 por 14 000 nacimientos y se debe a la ausencia de actividad de la enzima fenilalanina-hidroxilasa hepática, cuya función es la conversión de fenilalanina en tirosina.

El niño no tratado presenta (hacia los 4 meses) evidencia de retraso en el desarrollo cerebral, que puede conducir a la microcefalia. Posteriormente aparece el retraso mental, de moderado a grave. Estos niños tienen la piel, los ojos y el pelo más claros que sus familiares, cierto olor a almizcle y tendencia a lesiones cutáneas. Aproximadamente un tercio presenta crisis convulsivas. Muchos de ellos tienen hipertonicidad o son hiperactivos.

El diagnóstico debe hacerse alrededor de los 7 días de nacido, pues antes los niveles de fenilalanina en sangre pudieran ser normales. En Cuba se emplea para el estudio masivo la prueba de Guthrie, de inhibición del crecimiento bacteriano y a los casos positivos se les dosifica fenilalanina y tirosina en sangre, en un programa masivo de detección y tratamiento de la fenilcetonuria que lleva adelante el Centro Nacional de Genética Médica.

La deficiencia de fenilalanina-hidroxilasa evita la conversión de fenilalanina en tirosina, reacción inicial de su catabolismo, y provoca un aumento de la concentración

de fenilalanina en todos los líquidos corporales; esto estimula la fenilalanina aminotransferasa que produce ácido fenilpirúvico y a partir de éste, feniláctico y fenilacético (cuya excreción provoca el olor característico). También tiene lugar la descarboxilación de la fenilalanina a feniletilamina. La fenilalanina inhibe la tirosinasa y por eso disminuye la formación de melanina. El mecanismo por el cual se produce el retraso mental es desconocido. En la figura 76.14 se muestra un resumen de las alteraciones metabólicas.

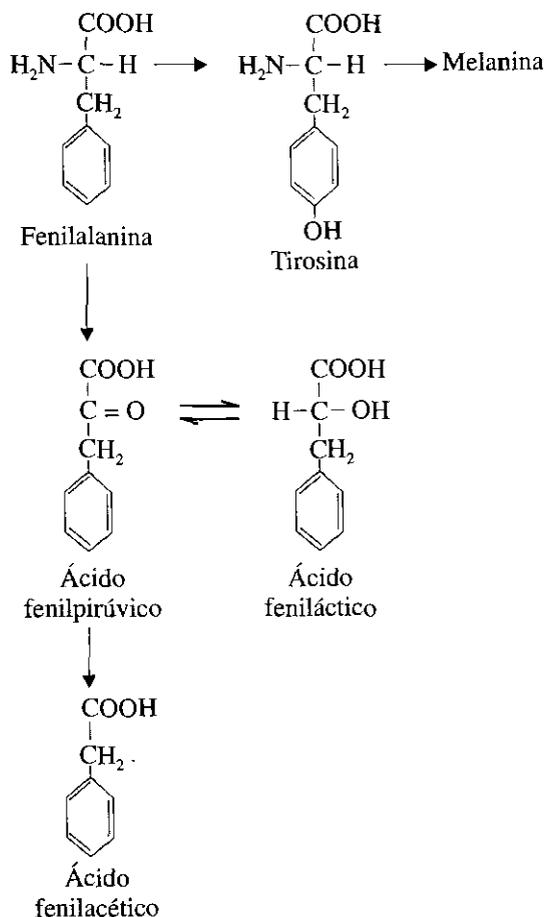


Figura 76.14. Alteraciones metabólicas en la fenilcetonuria. La fenilalanina es precursora de la síntesis de tirosina y ésta, a su vez, de la melanina. Al estar bloqueada la reacción falta la tirosina y por ende la melanina lo que explica los signos de despigmentación parcial de los pacientes. El cúmulo de fenilalanina estimula vías metabólicas secundarias con la formación de ácidos fénlicos que se excretan por la orina. El mecanismo de producción del retraso mental aún permanece sin esclarecerse.

La fenilcetonuria se transmite como un rasgo autosómico recesivo y la frecuencia de portadores es de 1 por 60 habitantes. El diagnóstico prenatal no es posible.

El tratamiento está encaminado a evitar la aparición del retraso mental y para ello se utilizan dietas pobres en fenilalanina, las cuales deben llevarse rigurosamente hasta que se complete el desarrollo del sistema nervioso. En este caso las manifestaciones clínicas se deben al cúmulo del sustrato, a la falta del producto y al incremento de las vías secundarias.

Fosfo-ribosil-pirofosfato sintetasa

La fosfo-ribosil-pirofosfato sintetasa es la enzima que cataliza la reacción de la ribosa-5-fosfato y el ATP con la formación de fosfo-ribosil-pirofosfato y AMP. El fosfo-ribosil-pirofosfato así formado es sustrato de la amidotransferasa para la formación de ribosil-amina que inicia la síntesis de nucleótidos purínicos. La fosfo-ribosil-pirofosfato sintetasa es la enzima reguladora de esta vía. La síntesis de nucleótidos pirimidínicos y las vías de recuperación de bases también utilizan el fosfo-ribosil-pirofosfato (capítulo 57).

La anomalía en la actividad de la fosfo-ribosil-pirofosfato sintetasa se descubrió en pacientes con gota, por la superproducción de ácido úrico. Tanto los hematíes como los fibroblastos cultivados de 2 hermanos con esta enfermedad presentaban una actividad de esta enzima, que era 3 veces la de los controles sanos u otros pacientes con gota, con producción elevada de ácido úrico. Otras enzimas de la síntesis de purinas eran normales.

Los estudios moleculares demostraron que se trataba de la síntesis de una enzima con alteraciones estructurales que tenían una actividad específica aumentada. La cantidad de enzima era similar a la normal, pero la actividad era de 2,5 a 3 veces la normal. La enzima tiene una movilidad electroforética diferente de la normal.

Esta alteración se transmite como un rasgo recesivo, ligado al cromosoma X.

Errores latentes

Bajo este título se describe un defecto, aunque existen otros, que no se manifiestan en el sujeto a menos que se produzcan determinadas alteraciones en el ambiente, generalmente la ingestión de alguna sustancia que hace que se ponga de manifiesto la existencia del defecto enzimático. Se incluye porque constituyen ejemplos fascinantes de la interacción genoma-ambiente en la producción de enfermedades.

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa del eritrocito

La función más importante de la vía de las pentosas en el eritrocito (por donde pasa más del 10 % de la glucosa que consume esta célula) consiste en la producción de NADPH que se utiliza en la reducción del glutatión. Esto es esencial para la inactivación de compuestos oxidantes. Si alguno de los componentes del sistema falla, y disminuye la concentración del glutatión reducido, la hemoglobina puede precipitar y provocar alteraciones en la membrana del hematíe. Esta distorsión estimula la eliminación de los eritrocitos por el bazo, lo que puede dar lugar a un proceso hemolítico agudo.

El déficit de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (una de las productoras de NADPH) se debe a la herencia de cualquiera de un gran número de alelos anormales del gen que codifica su síntesis. Se han encontrado más de 100 variantes de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, asociadas con un amplio espectro de enfermedades hemolíticas. La síntesis de la enzima del eritrocito está codificada por un gen localizado en el cromosoma X, y por esta razón la enfermedad es más común en los varones.

En el tipo de deficiencia más frecuente la hemólisis se hace evidente entre las 48 a 96 h posteriores a la ingestión de alguna sustancia con propiedades oxidantes, entre ellas determinados fármacos (antipiréticos, antipalúdicos, sulfamidas, etc.). El grado de hemólisis varía de acuerdo con el agente, la cantidad ingerida y el grado de deficiencia enzimática. Puede producirse hemoglobinuria e ictericia y en casos muy graves, la muerte.

Como puede observarse el déficit enzimático permanece latente hasta que la ingestión de las sustancias oxidantes lo ponen de manifiesto.

Alteraciones de otras proteínas

Una enfermedad molecular puede producirse por la deficiencia de cualquier tipo de proteína. Hasta aquí se han visto los ejemplos más sobresalientes, pero es bueno señalar la existencia de otros defectos en proteínas que desarrollan otras funciones.

Es harto conocida la deficiencia de numerosas proteínas que intervienen en el mecanismo de la coagulación sanguínea (ver capítulo 63) lo que da lugar a la aparición de los diferentes tipos de hemofilia. También se han descrito las deficiencias de

los diferentes tipos de inmunoglobulinas, que originan síndromes de inmunodeficiencia congénita.

En el capítulo 53 se estudió cómo las alteraciones de los receptores de LDL trastornan todo el mecanismo de regulación de la síntesis del colesterol dando lugar a la hipercolesterolemia familiar, una grave enfermedad que se caracteriza por la aparición precoz de arteriosclerosis.

Una proteína plasmática, conocida como alfa-1-antitripsina, que actúa como inhibidora de un grupo de proteasas, también puede faltar o tener una actividad disminuida y esa deficiencia desempeña una función importante en la producción de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Como puede verse, todos los tipos de proteínas pueden estar afectados por mutaciones en los genes que codifican o que regulan su síntesis y producir trastornos metabólicos o de otro tipo, que si comprometen el estado de salud del sujeto originan una enfermedad molecular.

Resumen

El número de enfermedades moleculares conocidas crece constantemente, en parte por la descripción clínica de nuevos síndromes y en parte por la tipificación bioquímica de las deficiencias moleculares. Muchas de estas enfermedades pueden diagnosticarse en etapas tempranas de la vida e incluso, en algunas es posible el diagnóstico prenatal, lo cual posibilita imponer precozmente el tratamiento que en muchos casos evita la aparición de las manifestaciones más graves, como el retraso mental. En todos los casos es conveniente el asesoramiento genético.

En los ejemplos seleccionados se ha evidenciado cómo varía el tipo de herencia de acuerdo con el tipo de proteína afectada, estructural o funcional; cómo alteraciones en la misma vía metabólica pueden tener diferentes manifestaciones clínicas; cómo un metabolismo puede estar afectado en órganos con distinto grado de gravedad y cómo algunos defectos permanecen latentes y se manifiestan solamente por la interacción con el ambiente.

En los últimos años, el desarrollo de la biotecnología ha abierto nuevas perspectivas para el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades.

En nuestro país se llevan adelante numerosos programas de salud encaminados a la erradicación de estas enfermedades o, al menos, a reducir notablemente su incidencia; incluso, se realizan varios procedimientos de diagnóstico prenatal.

Ejercicios

1. ¿Por qué la mutación en un gen puede alterar unas veces la función de la proteína que él codifica y otras veces no?
2. ¿Por qué los defectos de proteínas estructurales se heredan de forma dominante y los de proteínas funcionales de forma recesiva?
3. ¿Por qué las enfermedades debidas a defectos recesivos ligados al cromosoma X son más frecuentes en los varones que en las hembras?
4. ¿Por qué la glucogenosis tipo I produce hipoglicemia y otros tipos no?
5. ¿Por qué en unas enfermedades es posible realizar el diagnóstico prenatal y en otras no?
6. ¿Puede una misma enfermedad molecular deberse a varios defectos genéticos diferentes?
7. ¿Cómo explicaría usted el hecho de que una misma enfermedad molecular se pueda presentar en varias formas de diferentes grados de gravedad?