



**Nombre del alumno: KASIA OJEDA PRZEKAZINSKA.**

**Nombre del profesor: MIGUEL RICALDI.**

**Nombre del trabajo: ENZIMAS Y SU RELACIÓN CON ALGUNAS ENFERMEDADES METABOLICAS.**

**Materia: BIOQUÍMICA.**

**Grado: 1º**

**Grupo: LMH14EMM0421-A**

Las llamadas enfermedades congénitas del metabolismo (ECM) son consecuencia de alteraciones bioquímicas de origen génico que tienen como consecuencia la alteración de una proteína. Dependiendo de la función de esta proteína, ya sea como un enzima; como una hormona; como un receptor-transportador de membrana celular; o formando parte de una organela celular (lisosoma, peroxisoma) surgen diferentes grupos de enfermedades, lo cual origina la característica más destacada de los errores innatos del metabolismo (EIM) que es su gran heterogeneidad clínica.

Los trastornos metabólicos hereditarios hacen referencia a distintos tipos de trastornos médicos que se producen por anomalías genéticas (que, por lo general, se heredan de ambos padres) y que interfieren con el metabolismo del cuerpo. Estos trastornos también se conocen como errores innatos del metabolismo.

El metabolismo es un conjunto complejo de reacciones químicas que el cuerpo genera para mantenerse con vida, lo cual incluye la producción de energía. Existen enzimas especiales que descomponen la comida o ciertas sustancias químicas para que el cuerpo pueda emplearlas de la forma correcta para obtener energía o almacenarlas. Además, algunos procesos químicos descomponen sustancias que el cuerpo ya no necesita, o fabrican aquellas que faltan.

Cuando estos procesos químicos no funcionan de forma adecuada a causa de una deficiencia hormonal o de enzimas, ocurre un trastorno metabólico. Los trastornos metabólicos hereditarios se clasifican en distintas categorías, según la sustancia específica y teniendo en cuenta si se acumula en cantidades perjudiciales (ya que no se puede descomponer), si es muy baja o si está ausente.

### ***Deficiencias enzimáticas***

La constatación de un déficit enzimático demuestra en principio, la existencia de un defecto OXPHOS. Sin embargo, estas determinaciones están sujetas a muchos problemas técnicos y pueden existir deficiencias enzimáticas secundarias a otros procesos patológicos. Por ello, es muy importante que la metodología utilizada en su estudio sea la más adecuada. Es importante seleccionar el tejido a examinar y en principio debe elegirse aquel en el que la enfermedad se exprese mejor. El músculo es muy rico en mitocondrias y el más accesible en la mayoría de las ocasiones, pero puede ocurrir que una determinada anomalía sólo esté

presente en un órgano concreto (tejido hematopoyético, hígado, riñón, etc.) y en ese caso es preciso su estudio para descartar una patología OXPHOS.

Debido a las características biológicas de las mitocondrias, un resultado normal no descarta una deficiencia enzimática. Es muy complicado interpretar los resultados de los valores absolutos encontrados para cada grupo de enzimas y habitualmente hay que valorar los resultados considerando la relación de actividades encontradas entre los distintos grupos enzimáticos. La expresión fenotípica de las deficiencias enzimáticas en los tejidos cultivados es inestable. Una congelación incorrecta conduce a una rápida pérdida de actividad enzimática. Deficiencias enzimáticas pueden ser debidas a otro tipo de anomalías como los defectos de la B-oxidación de las grasas, por ejemplo.

### **Errores congénitos del metabolismo de organelas celulares: enfermedades lisosomales.**

Las enfermedades lisosomales (EL) tienen su origen en un trastorno de la síntesis o función de una hidrolasa ácida lisosomal o de una proteína necesaria para la normal biogénesis y funcionamiento de los lisosomas.

Los lisosomas son organelas intracitoplasmáticas que forman parte del sistema de endocitosis celular mediada por receptores, que es utilizado por muchas células para internalizar diversas moléculas procedentes de células vecinas o segregadas por ellas mismas. Este sistema está formado por un grupo de estructuras especializadas en la separación de la molécula internalizada de su receptor, en su degradación enzimática y en el almacenamiento del material indigerible: los endosomas primarios, los endosomas tardíos, los lisosomas propiamente dichos y las glicoproteínas asociadas a las membranas (LAMP's o Igps).

Hacerlo en función del producto almacenado en el lisosoma y de los síntomas clínicos, facilita el posterior reconocimiento del defecto enzimático y de la mutación génica responsable. Tiene claras ventajas para la identificación precoz sindrómica de los pacientes, para establecer el pronóstico y para proceder a su subclasificación en diferentes grupos.

La mayoría de estas enfermedades tienen una gran heterogeneidad génica y han sido identificadas para cada una de ellas un alto número de mutaciones alélicas o no alélicas. El grado de actividad enzimática residual que estas mutaciones condicionan y el resto de la

dotación génica del individuo, junto a factores patogénicos desconocidos, son responsables en gran parte, de la gran variabilidad en la expresión clínica de los pacientes.

### ***Tratamiento***

#### ***Reposición enzimática***

El objetivo es suministrar al paciente el enzima deficitario o recuperar la actividad funcional del enzima sintetizado por el propio paciente. Para ello existen tres opciones terapéuticas con diversa eficacia en función de la edad, de las características de la enfermedad y del defecto génico responsable de ella.

#### ***Estimulación de la actividad enzimática***

Está comprobado que determinadas moléculas pueden actuar con chaperones, estabilizando o estimulando la actividad residual lisosomal de algunos enzimas que sufren anomalías estructurales de plegamiento, a causa de determinadas mutaciones génicas. La ventaja de esta terapia es que un ligero aumento de la actividad del enzima catalítico es capaz de producir un significativo efecto terapéutico. El inconveniente principal es que no estimula la actividad residual en las mutaciones en las que la deficiencia enzimática es total o se debe a otros mecanismos moleculares.

#### ***Tratamiento enzimático sustitutivo***

Su objetivo radica en la introducción en las células corporales del enzima que el organismo no es capaz de producir. Para ello, una vez sintetizado, es marcado mediante una señal bioquímica (generalmente manosa-6-fosfato) para alcanzar adecuadamente la diana celular a la que va dirigido, y se administra por vía endovenosa con una dosis y frecuencia que depende del enzima, del paciente y de la enfermedad.

Las ventajas de este tratamiento es que puede administrarse prácticamente a todo tipo de pacientes y que no requiere para ello ninguna metodología especial; que puede utilizarse como profilaxis y como tratamiento de alteraciones ya desarrolladas. Bajos niveles enzimáticos en sangre parecen suficientes para un efecto terapéutico adecuado y, por el contrario, no se ha comprobado que altos niveles sean dañinos. Su utilización puede mejorar de un modo indirecto la función de órganos sobre los que no actúa directamente (cerebro, esqueleto) al mejorar la circulación y hematosi general del organismo.

Sus inconvenientes son fundamentalmente, que no pasa la barrera hematoencefálica, que llega mal a los tejidos poco vascularizados (sistema esquelético por ejemplo) y que su

administración puede desarrollar a la larga anticuerpos neutralizantes que disminuyan o neutralicen su efecto.

## **Enfermedad de Gaucher.**

Es el resultado de una acumulación de ciertas sustancias grasas en determinados órganos, especialmente en el bazo y el hígado. Esta enfermedad hace que dichos órganos se agranden, lo que puede afectar su funcionamiento.

También pueden acumularse sustancias grasas en el tejido óseo, lo que debilita el hueso y aumenta el riesgo de sufrir fracturas. Si está afectada la médula ósea, esto puede interferir en la capacidad de coagulación del cuerpo.

En las personas que tienen la enfermedad de Gaucher, una enzima que descompone esas sustancias grasas no funciona correctamente. El tratamiento a menudo comprende la terapia de reemplazo hormonal.

La mayoría de las personas que tienen la enfermedad de Gaucher experimentan diversos grados de los siguientes problemas:

- **Problemas abdominales.** Dado que el tamaño del hígado y, en especial, del bazo puede aumentar drásticamente, el abdomen puede distenderse y causar dolor.
- **Anomalías esqueléticas.** La enfermedad de Gaucher puede debilitar los huesos y aumentar el riesgo de tener fracturas dolorosas. También puede interferir en la irrigación sanguínea hacia los huesos, lo cual puede causar la pérdida de partes del hueso.
- **Trastornos de la sangre.** Una disminución en los glóbulos rojos sanos (anemia) puede provocar cansancio intenso. La enfermedad de Gaucher también afecta las células responsables de la coagulación, lo cual puede provocar la rápida formación de hematomas y sangrado nasal.

Más raramente, la enfermedad de Gaucher afecta al cerebro, lo que puede causar movimientos anormales de los ojos, rigidez muscular, dificultades para tragar y convulsiones.

La enfermedad de Gaucher puede provocar:

- Retrasos en el crecimiento y la pubertad en los niños
- Problemas ginecológicos y obstétricos
- Enfermedad de Parkinson
- Tipos de cáncer tales como mieloma, leucemia y linfoma

## **Síndrome de Hunter**

El síndrome de Hunter es un trastorno genético muy poco frecuente producido por la falta de una enzima o por su mal funcionamiento. En el síndrome de Hunter, el cuerpo no tiene suficiente enzima iduronato 2-sulfatasa. El trabajo de esta enzima es descomponer ciertas moléculas complejas y, sin suficiente cantidad de esta enzima, las moléculas se acumulan en cantidades perjudiciales.

La acumulación de cantidades masivas de estas sustancias nocivas con el tiempo causa un daño progresivo y permanente que afecta el aspecto, el desarrollo mental, la función de los órganos y las capacidades físicas.

El síndrome de Hunter es mucho más frecuente en los varones.

No existe cura para el síndrome de Hunter. El tratamiento consiste en el control de los síntomas y las complicaciones.

Puede ocurrir una variedad de complicaciones con el síndrome de Hunter, dependiendo del tipo y la gravedad de la enfermedad. Las complicaciones pueden afectar los pulmones, el corazón, las articulaciones y el tejido conectivo, así como el cerebro y el sistema nervioso.

## **Enfermedad de Krabbe**

La enfermedad de Krabbe aparece cuando una persona hereda dos copias de un gen alterado (mutado), una copia de cada padre.

Un gen proporciona una especie de modelo para producir proteínas. Si hay un error en este modelo, es posible que las proteínas producidas no funcionen correctamente. En el caso de la enfermedad de Krabbe, dos copias mutadas de un gen en particular generan una producción escasa o nula de una enzima llamada galactocerebrosidasa (GALC).

Las enzimas, como la GALC, son responsables de descomponer ciertas sustancias en el centro de reciclaje de una célula (lisosoma). En la enfermedad de Krabbe, el escaso suministro de enzimas GALC genera la acumulación de determinados tipos de grasas, llamadas galactolípidos.

### **Leucodistrofia metacromática**

Es un trastorno hereditario (genético) poco frecuente que hace que se acumulen sustancias grasas (lípidos) en las células, especialmente en el cerebro, la médula espinal y los nervios periféricos. Esta acumulación es provocada por la deficiencia de una enzima que ayuda a descomponer los lípidos llamados sulfatos. El cerebro y el sistema nervioso pierden progresivamente su función porque la sustancia que cubre y protege las células nerviosas (mielina) está dañada.

Aún no hay cura para la leucodistrofia metacromática. Según la forma y la edad de aparición, la identificación y el tratamiento tempranos pueden ayudar a controlar algunos signos y síntomas y retrasar la progresión del trastorno.

### **Enfermedad de Niemann-Pick**

La enfermedad de Niemann-Pick se produce a raíz de mutaciones en genes específicos relacionados con el modo en que el cuerpo metaboliza la grasa (el colesterol y los lípidos).

#### *Tipos A y B*

Los tipos A y B se producen por la falta o mal funcionamiento de una enzima llamada «esfingomielinasa». Esto afecta la capacidad del cuerpo para metabolizar las grasas (el colesterol y los lípidos), lo que provoca una acumulación de grasa en las células. Esto ocasiona la disfunción de las células y, en última instancia, su muerte. El tipo A se produce principalmente en los bebés, que presentan enfermedades cerebrales graves y progresivas. No existe ninguna cura, por lo que la mayoría de los niños no sobreviven a los primeros años de vida. El tipo B suele producirse más adelante durante la niñez y no está asociado con enfermedades cerebrales graves. La mayoría de las personas afectadas por el tipo B sobreviven y llegan a la edad adulta.

## **Fenilcetonuria**

La fenilcetonuria, también denominada «PKU», es un trastorno hereditario poco frecuente que provoca la acumulación de un aminoácido denominado «fenilalanina» en el organismo. La fenilcetonuria es causada por un defecto en el gen que ayuda a crear la enzima necesaria para descomponer la fenilalanina.

Sin la enzima necesaria para procesar la fenilalanina, puede formarse una peligrosa acumulación si una persona con fenilcetonuria come alimentos con alto contenido de proteínas o ingiere aspartamo —edulcorante artificial—. Esto puede provocar, con el tiempo, graves problemas de salud.

Por el resto de sus vidas, las personas con fenilcetonuria (bebés, niños y adultos) necesitan seguir una dieta que limite la fenilalanina, que se encuentra mayormente en alimentos con proteínas.

La gravedad de la fenilcetonuria depende del tipo.

- **Fenilcetonuria clásica.** La forma más grave del trastorno se llama «fenilcetonuria clásica». La enzima necesaria para convertir la fenilalanina es inexistente o está disminuida en extremo, lo que produce niveles elevados de fenilalanina y un daño cerebral grave.
- **Formas menos graves de fenilcetonuria.** En las formas leves o moderadas, la enzima conserva alguna función, por lo tanto, los niveles de fenilalanina no son demasiado elevados, lo que produce un menor riesgo de daño cerebral significativo.

## **Enfermedad de Tay-Sachs**

La enfermedad de Tay-Sachs es un trastorno poco común que se transmite de padres a hijos. Es provocada por la ausencia de una enzima que ayuda a descomponer las sustancias grasosas. Estas sustancias grasosas, denominadas gangliósidos, se acumulan en niveles tóxicos en el cerebro del niño y afectan la función de las células nerviosas. A medida que la enfermedad avanza, el niño pierde el control muscular. Con el tiempo, esto ocasiona ceguera, parálisis y la muerte.

## **Enfermedad de Tarui**

Es una enfermedad metabólica debida a una deficiencia en la enzima fosfofructocinasa, la cual convierte la fructosa 6-fosfato a fructosa-1,6-bisfosfato en el paso 3 de la glucólisis.

Es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva en la que ciertas células, como los eritrocitos y el músculo esquelético, pierden la habilidad de usar glucosa como fuente de energía.

La enfermedad de Tarui está dentro de los errores innatos del metabolismo, que pertenece al grupo de las glucogenosis, enfermedades producidas por depósito o acúmulo de glucógeno. Las glucogenosis son trastornos hereditarios que afectan a la formación y utilización del glucógeno, dando lugar a concentraciones o estructuras anormales del mismo.

En esta enfermedad, una comida con muchos carbohidratos empeora típicamente la capacidad para el ejercicio, bajando los niveles sanguíneos de las grasas, que son los principales combustibles que le proporcionan energía a los músculos en el caso de las personas con este desorden. Una deficiencia parcial de fosfofructoquinasa en los glóbulos rojos de la sangre resulta en la degradación de esas células, causando una leve hemólisis y en un aumento de los niveles de bilirrubina en la sangre, aunque la persona por lo general no presenta síntomas. El cuadro hemolítico se detecta con orinas oscuras a pequeños esfuerzos musculares.

## **Galactosemia**

Es una enfermedad hereditaria causada por una deficiencia enzimática y se manifiesta con incapacidad de utilizar el azúcar simple galactosa, lo cual provoca una acumulación de este dentro del organismo, produciendo lesiones en el hígado y el sistema nervioso central.

La galactosemia es una enfermedad caracterizada por la incapacidad de metabolizar la galactosa en glucosa. Esto se debe a que el sujeto hereda un gen defectuoso de cada progenitor. La galactosa es un monosacárido obtenido principalmente de la hidrólisis de la lactosa contenida en la leche, aunque también puede estar presente en otros alimentos. La galactosa se absorbe en el intestino y principalmente se transforma en glucosa en el hígado.

Existe una deficiencia en la enzima galactosa-1-fosfato uridiltransferasa, que es imprescindible para pasar de galactosa a glucosa. Normalmente cuando una persona consume

un producto que contiene lactosa, el metabolismo degrada la lactosa en galactosa y luego a glucosa. Una cantidad excesiva de galactosa en sangre causa la dicha galactosemia. Esta se caracteriza por causar daños en el hígado, riñones y sistema nervioso central, entre otros sistemas.

Durante la digestión de la lactosa, la enzima lactasa degrada la molécula en glucosa y galactosa. Los individuos que padecen galactosemia, tienen niveles muy bajos o ausencia completa de las enzimas necesarias para la posterior metabolización de la galactosa, lo que conlleva la acumulación de **galactosa 1- fosfato** en diversos tejidos. Esta acumulación genera niveles tóxicos de galactosa que, tal y como sucede en el tipo clásico de este trastorno, pueden provocar hepatomegalia (un aumento patológico del hígado), cirrosis, fallo renal, cataratas, daños cerebrales y, en mujeres, disfunción ovárica.

## **Glucogenosis tipo I**

La glucogenosis tipo Ia, también conocida como enfermedad de Von Gierke, déficit de glucosa-6-fosfatasa, glucogenosis hepatorenal y depósito de glucógeno Ia, es una enfermedad metabólica rara, y de carácter hereditario, incluida dentro de los errores innatos del metabolismo. Pertenece al grupo de las glucogenosis, enfermedades producidas por depósito, o acumulación de glucógeno (sustancia que se forma en el organismo, para almacenar la energía que proviene de los hidratos de carbono). Está causada por un déficit congénito de la enzima glucosa-6-fosfatasa en hígado, riñón e intestino. Afecta la formación y utilización del glucógeno, dando lugar a concentraciones, o estructuras anormales del mismo.

El glucógeno se sintetiza en el tejido hepático, fundamentalmente a partir de la glucosa. Una vez dentro de los tejidos, la glucosa se transforma en glucógeno mediante una cadena de reacciones enzimáticas, luego, mediante una hexocinasa, se transforma en glucosa-6-fosfato, que a su vez se convierte en glucosa-1-fosfato, a través de otra enzima: la fosfoglucomutasa. La glucosa-1-fosfato se transforma en uridindifosfato glucosa y posteriormente, se van añadiendo restos de glucosa, por acción de la glucógeno sintetasa. Finalmente, mediante la enzima ramificante se completa la estructura normal del glucógeno.

## **Bibliografía**

[https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272008000400005](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000400005)

<http://www.esp.org/books/garrod/inborn-errors/facsimile/>

<http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/279/482>

<http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARIA%20JOSE%20FERNANDEZ%20SIMON.pdf>