
La Biología Molecular en Medicina

Trabajos de competencias transversales

Procesos Bioquímicos y Metabólicos

1º Curso del Grado en Medicina

Universidad de Salamanca

Curso 2015 – 2016

Profesora: Verónica González Núñez

Prefacio

A las profesoras de uno de los grupos de la asignatura de Procesos Bioquímicos y Metabólicos se nos ocurrió proponer a los alumnos que elaboraran unos trabajos en grupo para poder evaluar las competencias transversales. Al ser yo la encargada de impartir el bloque de Biología Molecular, les propuse dos ejercicios relacionados con esta sección. Por una parte, explicar el mecanismo molecular de compuestos empleados en la clínica, y por otra, las causas moleculares de enfermedades, sus principales síntomas y su tratamiento. Ninguno de los fármacos ni de las enfermedades había sido explicado en clase, por lo que los estudiantes tuvieron que realizar un trabajo de búsqueda de información científica, para posteriormente redactar un documento conciso y original. Creo que el resultado ha sido tan satisfactorio que merecía ser puesto a disposición de todos los miembros de la comunidad universitaria. Por lo tanto, me decidí a elaborar un documento para su difusión en conocimiento abierto en el repositorio institucional de la Universidad de Salamanca. Dado que varios grupos han trabajado sobre el mismo tema y se presentan todos ellos, aparecen varios trabajos sobre un mismo fármaco ó sobre una determinada patología. Me ha parecido más correcto hacerlo así que fusionar en un mismo resumen el trabajo de varios grupos.

Quiero destacar que la autoría de estos trabajos es de los alumnos, no mía. Yo simplemente he actuado como coordinadora / editora, ya que he propuesto los temas, he comprobado la originalidad de los escritos y he maquetado el documento para que tuviera una presentación uniforme. Creo que esta iniciativa, donde pretendo reconocer el trabajo y el esfuerzo de los estudiantes, puede ayudar a que los alumnos no pierdan la motivación con la que comenzaron a estudiar su carrera soñada. En este documento sólo figuran los nombres de aquellos alumnos que explícitamente han autorizado su inclusión en este proyecto.

Verónica González Núñez

Dpto. Bioquímica y Biología Molecular

Indice

I. Mecanismo de acción de fármacos ó tóxicos

Metotrexato	4
Gemcitabina	6
5-Fluorouracilo	6
Acido nalidíxico	7
Fosfamida y Ciclofosfamida.....	8
Aflatoxina	10
Valganciclovir	10
Bristaciclina	11

II. Causas moleculares de enfermedades humanas

Síndrome del Cri du Chat	12
Síndrome de MELAS	13
β -talasemia relacionada con el splicing	13
Hemoglobinosis E	15
ADAR2 y enfermedades neurológicas.....	16
Mucopolipidosis tipo II	18
Polineuropatía amiloide familiar (PAF)	19
Escorbuto	20

I. Mecanismo de acción de fármacos ó tóxicos

A continuación se describe el mecanismo de acción de compuestos implicados en procesos explicados en Biología Molecular, así como su empleo en la clínica y su posible toxicidad.

Metotrexato

Autores: Carla García Nóvoa, Teresa Blázquez Sánchez, Violeta Barrero Bueno y 2 alumnas más

El metotrexato inhibe competitivamente la dihidrofolato reductasa, enzima responsable de convertir el ácido fólico en tetrahidrofolato, cofactor necesario para llevar a cabo la transferencia de un carbono en diversas reacciones metabólicas. Estas reacciones afectan a la proliferación celular, incluyendo la síntesis de ácido timidílico y de los precursores de los nucleótidos de DNA y RNA. Uno de los efectos más importantes de este fármaco es la inhibición de la timidilato-sintasa ya que conlleva la inhibición de la síntesis de DNA.

El metotrexato sirve para tratar enfermedades como el cáncer y de tipo autoinmune, como por ejemplo la psoriasis grave, la artritis reumatoide (combinada con descanso, fisioterapia y, a veces, otros medicamentos), y determinados cánceres como los de útero, mama, pulmón, cabeza y cuello, linfoma y leucemia. El metotrexato trata el cáncer retardando el crecimiento de células cancerosas; la psoriasis, retardando el crecimiento de células cutáneas para interrumpir la descamación y la artritis reumatoide, disminuyendo la actividad del sistema inmunitario.

A veces también se usa para tratar la enfermedad de Crohn y la esclerosis múltiple.

Metotrexato

Autores: Jorge González Prieto y otro alumno

Uso: Se trata de un fármaco utilizado para el tratamiento de determinados cánceres y algunas enfermedades autoinmunes como la psoriasis grave y la artritis reumatoide.

Mecanismo de acción: Se considera un fármaco del grupo de los antineoplásicos y esencialmente su acción principal es retardar y enlentecer el mecanismo de proliferación celular. Este efecto puede aprovecharse bien para disminuir la división de células cancerosas o bien como inmunosupresor en enfermedades autoinmunes.

El dihidrofolato reductasa es una enzima encargada de catalizar la formación de tetrahidrofolato o THF (forma activa del ácido fólico o vitamina B9) a partir de dihidrofolato. El THF actúa como coenzima de la timidilato sintetasa la cual cataliza la formación de dTTP (nucleótido del DNA). Luego si no hay en el medio intracelular THF suficiente, no se podrá sintetizar dTTP, la replicación del DNA no tendrá lugar y la célula no se dividirá.

El MTX es un inhibidor competitivo de la dihidrofolato reductasa y al reducir su actividad provoca la caída de la concentración de THF celular y evita que esa célula o tejido proliferen.

Toxicidad: Su efecto antiproliferativo puede reducir la hematopoyesis y producir anemia. También se han estudiado sus posibles implicaciones en la aparición de

insuficiencia renal al precipitar sus derivados en los túbulos de las nefronas y en enfermedades pulmonares.

Metotrexato

Autores: María Sánchez Tabernero, Carmen Santos Marcos, Elena Varas Martín, Ángela, Madrugá Zaera, Cristina Villaoslada Fuentes

En primer lugar, el Metotrexato se trata de un fármaco que inhibe de forma competitiva la acción de la enzima dihidrofolato reductasa, que se encarga del paso de ácido fólico a tetrahidrofolato.

El tetrahidrofolato es necesario para que se forme la nucleósido timidina, que se relaciona con la síntesis de DNA, RNA y proteínas. Asimismo, inhibe de forma parcial el sistema inmunitario, por lo tanto reduce la inflamación articular Antoinmunitaria a largo plazo. Es por esta razón, por la que se usa principalmente en el tratamiento de la artritis reumatoide.

Relacionado con la síntesis de proteínas, provoca la reducción de cofactores del folato, lo cual causa la parada del ciclo celular en G1, impidiendo la entrada a la fase S. Por tanto, refiriéndose al ciclo celular, es importante relacionarlo con células tumorales y así como fármaco en el tratamiento contra el cáncer. Además debe valorarse que afecta también mayormente a folículos capilares, células epiteliales del tracto digestivo y a la médula ósea, por tener estas células gran capacidad proliferativa.

En cuanto a la toxicidad del fármaco hay que tener en cuenta dos factores: la duración de exposición al fármaco y la concentración de la dosis administrada. Esta toxicidad puede tener implicación hepática y pulmonar por hipoalbuminemia, dérmica, renal y hematopoyética, siendo

esta última por la supresión de hematopoyesis, lo cual puede originar anemia.

Metotrexato

Autores: Alba Martín del Rey, Pablo Conde Bartolomé y 3 alumnos más

Mecanismo de acción: El metotrexato es un inhibidor competitivo de la dihidrofolato-reductasa, enzima encargada de la conversión del folato a tetrahidrofolato, un cofactor que participa en ciertas reacciones de transferencia de carbonos relacionadas con la proliferación celular y la síntesis de precursores nucleotídicos del DNA y RNA, explicándose así la paralización de la síntesis de ácidos nucleicos.

Dosis altas de metotrexato pueden inhibir asimismo la síntesis de proteínas debido a la reducción experimentada por los cofactores del folato, deteniendo a la célula en fase G1.

Indicaciones terapéuticas

- Psoriasis grave: Retarda el crecimiento de las células cutáneas ralentizando o evitando la descamación.
- Artritis reumatoide: Disminuye la actividad del sistema inmune, deteniendo así el curso de la afección.
- Cáncer: Se utiliza en determinados tipos de cáncer de cabeza y cuello, de mama, de pulmón, de ovario y ciertos tipos de linfoma y leucemia. Debido a su acción sobre el ciclo celular, retarda el crecimiento y la proliferación de las células tumorales.

Gemcitabina

Autores: Vladut Alexandru Tanase, Diego Clavo Martín, Paula Iglesias Conejero, Daniel Sánchez González y otra alumna

La gemcitabina es un medicamento que se utiliza con otros de quimioterapia en algunos cánceres cuando no se pueden tratar con cirugía o cuando otros medicamentos no surten efecto. Se emplea en cáncer de ovarios, de mama, cáncer de pulmón no micrótico o cáncer de páncreas.

Pertenece a una clase de medicamentos denominados antimetabólicos. Es un inhibidor nucleosídico utilizado como antitumoral, que se utiliza solo o en combinación con otros antitumorales. En cuanto al mecanismo de acción, disminuye o detiene la proliferación celular de la siguiente forma: Es un antimetabolito que presenta especificidad hacia la fase S del ciclo celular, en la que se duplica el DNA. Es metabolizada mediante kinasas nucleares, obteniéndose nucleótidos difosfato y trifosfato.

Respecto a la toxicidad, no se han realizado estudios para estudiar su potencial carcinógeno. En los diferentes tests realizados en ratones se llegó a la conclusión de que la gemcitabina es clastogénica, por el contrario el fármaco no indujo ninguna aberración cromosómica. La gemcitabina intraperitoneal provocó en los ratones macho una reducción de la fertilidad.

Gemcitabina

Autores: Ana Perera Gregorio y 4 alumnas más

La gemcitabina es un fármaco anticanceroso utilizado en quimioterapia. Es un inhibidor nucleosídico que se utiliza sola o en combinación con otros

antitumorales en el tratamiento de diversos tipos de cáncer (pancreático, vesical, tejidos blandos, mama...).

La gemcitabina es un antimetabolito específico de la fase S del ciclo celular que bloquea el paso de las células hacia la fase G1/S. Es metabolizada en el interior de las células tumorales mediante kinasas nucleares formando nucleósidos difosfato y trifosfato, que son los metabolitos activos:

- La gemcitabina difosfato inhibe la ribonucleótido reductasa, enzima responsable de la generación de los trifosfatos de desoxinucleósidos, necesarios para la síntesis de DNA.

- La gemcitabina trifosfato compite con los otros desoxinucleósidos para incorporarse al DNA. Cuando un nucleótido de gemcitabina se incorpora a una cadena de DNA en crecimiento, ésta solo es capaz de añadir un nucleótido adicional. Además, la DNA polimerasa épsilon no puede eliminar el nucleótido de gemcitabina y reparar la cadena de DNA en crecimiento.

5-Fluorouracilo

Autores: María Oviedo Madrid, Javier Pardo Gil, Miriam Moreno Ramos y 2 alumnos más

Es un fármaco, también conocido como 5-FU utilizado en la quimioterapia anticancerosa. Se trata de un antimetabolito de uridina que se une de forma irreversible a la enzima timidilato sintasa inhibiendo su actividad. Hace que no se sintetice timidilato (dTMP) y por lo tanto, timina, y siendo éste un paso fundamental en la síntesis y reparación de DNA, se inhibe la división celular, afectando específicamente a la fase S. Los efectos de la carencia de DNA afectan más a las

células neoplásicas que se están dividiendo continuamente que a las células normales.

Se utiliza contra cánceres de colon, recto, mama, ovárico, cánceres del aparato digestivo (páncreas, esófago y estómago), cánceres de cabeza y cuello. Puede usarse como crema (uso tópico) contra cáncer de células basales, queratosis actínica y enfermedad de Bowen.

Hay muy poca diferencia entre la dosis efectiva y la dosis máxima tolerada, además, es un fármaco con una farmacocinética muy variable. No se debe utilizar este fármaco durante el embarazo y la lactancia. Además se debe reducir la dosis si el paciente sufre de insuficiencia renal o hepática. Aumenta el efecto de anticoagulantes orales y su toxicidad se ve incrementada por metronidazol.

5-Fluorouracilo

Autores: Celia María Delgado Álvarez, Sara Fernández Montes, María García Pérez, Alba Martín Hernández, Beatriz Meixeira Sánchez

El medicamento propuesto es el 5-fluorouracilo, es un antineoplásico. Es un nucleósido modificado que compite con la uridina para ocupar su lugar durante la transcripción de DNA a RNA mensajero. Este medicamento inhibe la división celular por bloqueo de síntesis de DNA y formación de RNA de estructura defectuosa.

El proceso a partir del cual actúa esta molécula es el siguiente: Al ser una estructura muy similar a la uridina, compite con ella por colocarse en su posición a la hora de la transcripción de una molécula de DNA.

5-Fluorouracilo

Autores: Guillermo García Martín, Raquel Becerra Acedo, Leyre Perez, Laura Lozano Sutil, Cristina Lapuerta García

El 5-fluorouracilo (5-FU) es un antineoplásico antimetabolito de uridina (análogo de Pirimidinas). Se trata de un profármaco que se metaboliza en 5FdUMP (5-fluorodesoxiuridílico).

Mecanismo de acción: El 5FdUMP compite con el sustrato natural (dUMP) por timidilato sintetasa (antagonista competitivo) y, por lo tanto interfiere con la síntesis del RNA y del DNA.

Durante las primeras 24 h de exposición al 5-fluoruracilo, se observa una citotoxicidad en la fase S del ciclo celular, probablemente debida a los efectos del fármaco sobre el DNA. A las 24 horas, la citotoxicidad tiene lugar en la fase G-1, probablemente a consecuencia de la incorporación del 5-FU en el RNA. La selectividad del 5-fluoruracilo hacia las células en división rápida se debe a que las concentraciones de timidilato sintetasa son 20 veces mayores en las células en división que en las células no proliferantes.

El 5-fluoruracilo se puede administrar tópica o IV. Debido a su absorción digestiva muy baja y variable, este fármaco no se administra por vía oral.

Efectos adversos: emesis (aguda); mucositis, alopecia, leucopenia (diferida)

Indicaciones: ADC colon, páncreas o estómago, cáncer de mama.

Acido nalidíxico

Autores: Sonia Patricia González Gómez y 4 alumnos más

Es un antibiótico perteneciente a la primera generación de las quinolonas que

se concentra en la orina, produciéndose concentraciones en plasma muy bajas.

Su mecanismo de acción consiste en interferir con la DNA-polimerasa bacteriana. Este agente antimicrobiano, selectiva y reversiblemente, bloquea la replicación del DNA bacteriano, inhibiendo la subunidad A de la enzima girasa del DNA provocando, así, la formación de un complejo enzimático ineficaz.

Asimismo, el ácido nalidíxico, cuando se encuentra en concentraciones menores, actúa como bacteriostático produciendo la inhibición de la reproducción y el crecimiento bacteriano. Por el contrario, si está presente en concentraciones más elevadas, se comporta como bactericida y su mecanismo de acción consiste en matar las bacterias y no inhibirlas.

Su uso en clínicas está relacionado con las infecciones urinarias producidas por microorganismos gram-negativos como *Escherichia coli*, *Enterobacter* y *Klebsiella*; pero también se utiliza en los estudios de los mecanismos de regulación de la división bacteriana. Por último, el ácido nalidíxico está contraindicado en los pacientes con arteriosclerosis cerebral o con epilepsia puesto que pueden desarrollar convulsiones durante el tratamiento con quinolonas.

Ciclofosfamida

Autores: Silvia Arroyo Romero, Gristea Cerrudo Jiménez, Lucía Cives Losada y 2 alumnas más

Fármaco antineoplásico con características inmunosupresoras. Pertenece junto con el clorambucil, el busulfán y el melfalan a la familia farmacológica de los alquilantes. Estos agentes impiden la replicación del DNA y ocasionan la muerte celular.

Mecanismo de acción y su acción terapéutica (descritos según su acción antitumoral): Al absorberse por vía digestiva sufre una activación metabólica dependiente del sistema citocromo 450 hepático siguiendo el siguiente esquema:

aldofosfamida → 4hidroxiciclofosfamida → acroleína y fosforamida

La fosforamida es causante de los efectos citotóxicos, mientras que la acroleína induce cistitis hemorrágica. Su actividad biológica es debida a la existencia de grupos bis2cloroetil, siendo una de estas cadenas 2cloroetilo la que sufre una modificación formando un compuesto intermediario altamente reactivo que da lugar a numerosas reacciones químicas que terminan con la alquilación del nitrógeno 7 de los residuos de guanina del DNA.

En condiciones normales la guanina se aparea con la citosina. Sin embargo, al estar alquilada, el residuo de guanina se acidifica y predomina su forma enol, esto hace que durante la síntesis de DNA, se puedan sustituir el par de bases A/T por G/C. Además, la alquilación puede hacer que el anillo imidazólico se abra o que la guanina sea escindida causando graves daños en el DNA.

De la misma manera, la segunda cadena cloroetilo puede alquilar un segundo residuo de guanina resultando en el *crosslinking* de dos cadenas de ácidos nucleicos o en la unión de un ácido nucleico con una proteína, ocasionando efectos mutagénicos. Estos daños pueden dar lugar a un proceso apoptótico.

Fármaco para el tratamiento en clínica en: leucemias (linfocítica aguda y crónica, y mielógena aguda), cáncer (neuroblastoma, retinoblastoma, mieloma múltiple, de mama y de ovario), micosis fungoide, enfermedad de Hodgkin, linfoma de Burkitt (no Hodgkin), enfermedad injerto contra huésped y el rechazo después de los

trasplantes de órganos, síndrome de Behcet, síndrome nefrótico, artritis reumatoide, granulomatosis de Wegener, etc.

Tóxico: su uso terapéutico conlleva síntomas de toxicidad, es por ello por lo que ha de ser empleado con precaución en casos en los que el paciente haya recibido algún tipo de terapia inmunosupresora o aquellos que hayan padecido una infección recientemente. Este fármaco presenta un elevado índice de teratogenicidad por lo que su uso está muy desaconsejado en mujeres embarazadas así como en aquellas que se encuentren en periodo de lactancia.

Fosfamida

Autores: Sara González Vega, Cristina Teresa Fuentes Morales, Nadia Ávila Rodríguez y otra alumna

La fosfamida, también denominada ciclofosfamida, es un profármaco que, por metabolismo hepático origina fosforamida (agente alquilante) y acroleína.

Es un compuesto muy reactivo, que forma enlaces covalentes entre los grupos alquilo y las moléculas nucleofílicas de la célula, capaces de ceder un par de electrones a otras especies. Como resultado se obtiene un enlace covalente que altera la replicación y la transcripción del DNA, sobre todo, en aquellas células de división más rápida (actúa en fases G1 y S).

Este profármaco se emplea como un posible tratamiento contra tumores, como en la enfermedad de Hodgking o el Linfoma de Burkitt. Además, puede emplearse en enfermedades autoinmunes como vasculitis sistémica o LES.

Sin embargo, el cuerpo presenta numerosos mecanismos de resistencia ante la ciclofosfamida tales como la reparación

del DNA dañado (sustituye los nucleótidos alquilados), o el incremento de grupos tioles y glutatión (antioxidantes).

Como efectos adversos destacan los vómitos, alopecia, visión borrosa, mielodepresión reversible, infertilidad temporal, cistitis hemorrágica...

Fosfamida

Autores: Blanca Casado Peláez y 4 alumnas más

El miembro más simple de la familia de las ifosfamidas es el 1,3,2-oxazafosfina-2-amino-2-óxido sustituidos ambos átomos de nitrógeno por dos grupos cloroetilos respectivamente. Se trata de un agente alquilante, relacionado con las mostazas nitrogenadas, que es empleado en el tratamiento de diversos cánceres, además de tener otras múltiples aplicaciones.

Mecanismo de acción: La fosfamida es un profármaco antineoplásico que requiere la activación por el sistema citocromo P-450. En las células hepáticas se convierte ifosfamida a aldoifosfamida y 4-hidroxiifosfamida, que están en equilibrio entre sí. La aldoifosfamida se transforma posteriormente en acroleína y mostaza ifosforamida, siendo éste último un compuesto alquilante de DNA. De este modo se origina, mediante la formación de puentes inter e intracatenarios, una redícula entre las hebras de DNA, deteniéndose la replicación y transcripción del mismo y causando, por tanto, la muerte celular.

Uso clínico: Tratamiento del cáncer testicular de células germinales, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, cáncer de páncreas (como fármaco de tercera línea), cáncer de pulmón, cáncer de mama, sarcoma osteogénico, sarcoma del tejido blando y sarcoma de Ewing.

Toxicidad: La ifosfamida tiene un estrecho índice terapéutico, por ello sus dosis de administración son susceptibles de causar toxicidad, teniendo ciertas contraindicaciones y efectos secundarios, tales como: neurotoxicidad central, bajo recuento de glóbulos blancos y plaquetas, pequeño riesgo de algún tipo de cáncer de sangre, afecciones renales. No se recomienda administrar a mujeres embarazadas, además de poder afectar de forma negativa a la fertilidad.

Aflatoxina

Autores: Javier Carneiro dos Anjos y 2 alumnos más

La aflatoxina es un tipo de toxina producida por hongos, principalmente por *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*. Existen varios tipos pero hay 4 grupos principales: AFB1, AFB2, AFG1 y AFG2.

AFB1 es un potente carcinógeno. Su acción carcinógena requiere de una activación para producir mutaciones, de modo que para que la acción tóxica ocurra es necesario un cambio metabólico. AFB1 es muy liposoluble y se absorbe en el tracto gastrointestinal. Su biotransformación se lleva a cabo en el hígado por enzimas de la familia del citocromo P450. La más destacable es CYP3A4 que interviene en la formación de la forma endo-epóxido.

Su acción carcinógena consiste en la biotransformación de AFB1 a AFB1-8,9-epóxido, mediante enzimas del sistema hepático microsomal P450. Es una alteración muy característica en hepatocarcinoma. AFB1-8,9-epóxido es altamente inestable y forma uniones covalentes con el nitrógeno N7 de los residuos de guanina del DNA. De manera que el complejo formado actúa en el proceso de replicación del DNA y causa mutaciones: la Guanina pasa a ser Timina. Esto se lleva a cabo en el gen p53; como

este gen es un gen supresor tumoral (encargado de disminuir y controlar a la baja la proliferación tumoral) si sufre mutaciones, el proceso tumoral queda constantemente activado.

AFB1-8,9-epóxido impide que la DNA polimerasa realice correctamente su función, por lo que aparecen mutaciones por replicación incompleta. También tiene la capacidad de unirse a proteínas alterando su estabilidad.

Consecuencias de su ingesta: Los alimentos más susceptibles a ser contaminados con aflatoxinas son cereales, frutos secos, lácteos y especias. Su ingesta puede producir toxiinfección: Aflatoxicosis, que produce efectos tóxicos en el sistema inmune y hepático.

Valganciclovir

Autores: Alberto Alén Andrés, Paloma Calvo Acosta, Carlos Rodríguez Carneiro, Laura Santos Gómez, Elena Villanueva Sánchez

Se trata de un antiviral utilizado contra VIH y citomegalovirus. Químicamente es un éster conformado por la unión del Ganciclovir y el aminoácido valina. Esta unión permite su administración vía oral mientras que el Ganciclovir se suministra por vía venosa. El enlace éster es fácilmente hidrolizado por esterasas digestivas. El Ganciclovir es análogo del nucleótido 2'-desoxiguanosina, la cual funciona como inhibidor competitivo de la desoxiguanosina trifostato (dGTP), utilizada por DNA polimerasa de los virus para su replicación, evitando dicho proceso.

Al tratarse de un antivírico previene la propagación de la enfermedad por citomegalovirus o frena su crecimiento.

Las principales aplicaciones del medicamento son: Retinitis por citomegalovirus,

SIDA, Prevenir infecciones en pacientes transplantados de órganos sólidos

Consecuencias de su ingesta: Tanto el Valganciclovir como el Ganciclovir, según se ha demostrado en experimentos con animales, es carcinógeno. En casos de embarazo, se ha visto también que atraviesa la barrera placentaria y es teratígeno.

Valganciclovir

Autores: Ana Viciana Giménez, Clara Rodrigo Pérez, Gloria Cabañas Engenios y 2 alumnas más

Mecanismo de acción: Se trata de un antiviral que inhibe la síntesis de DNA y la replicación de virus del herpes. Es el ester del ganciclovir con la L-valina. Una vez hidrolizado, tiene las mismas propiedades que éste. El ganciclovir es fosforilado a monofosfato por una enzima codificada por el gen UL97 del CMV (citomegalovirus), una proteína kinasa del virus. A continuación, las kinasas celulares convierten el monofosfato a di- y trifosfato. Este trifosfato permanece en las células infectadas por unos días. La función del ganciclovir trifosfato es inhibir la síntesis del virus mediante una inhibición competitiva de las DNA-polimerasas víricas y, además de incorporarse al DNA del virus, terminando así con la elongación del DNA vírico de forma temprana.

Utilización en la clínica: El valganciclovir es un fármaco que se administra por vía oral y sus usos en clínica son diversos. Entre ellos encontramos la retinitis por CMV, que es una infección de los ojos que puede dar lugar a ceguera, en las personas con SIDA. También se utiliza para prevenir la enfermedad nombrada anteriormente (CMV) en personas trasplantadas de corazón, riñón o páncreas.

Bristaciclina

Autores: Mikele Mannion Agirre, Marcos Albarrán Gómez y 3 alumnas más

La bristaciclina dental o tetraciclina clorhidrato es un antibiótico con acción bacteriostática, que inhibe la síntesis proteica. Se absorbe al unirse a proteínas plasmáticas. El mecanismo de acción de este antibiótico es mediante el bloqueo del sitio A de la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, impidiendo que se unan los tRNAs al complejo de transcripción y por tanto inhibiendo la síntesis proteica a nivel transcripcional. Es un antibiótico de amplio espectro, con actividad antibacteriana frente a organismos Gram-positivo y Gram-negativo. Su uso se recomienda específicamente para tratar infecciones odonto-estomatológicas causadas por antígenos sensibles a la tetraciclina.

Este fármaco está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a tetraciclinas, en embarazadas, mujeres lactantes o niños en edad inferior a los 8 años. Las infecciones en las que se usa más son: la brucelosis, fiebre tifoidea y otras formas graves de diarrea infecciosa, cólera, ETS producidas por clamidias, gonorrea o sífilis, en pacientes alérgicos a penicilina, legionelosis, rickettsias, leptospirosis, infecciones respiratorias, dentales, etc.

Bristaciclina

Autores: Lucía Villafáfila Martínez, Estela Cristina Prieto Maíllo y 3 alumnas más

Los principios activos de la bristaciclina dental son la tetraciclina clorhidrato, la bencidamina, tripsina y la alfa-quimotripsina. La tetraciclina es un antibiótico bacteriostático que inhibe la síntesis proteica, absorbiéndose rápidamente. La bencidamina actúa como un antiinflamatorio, de manera que favorece

la acción antimicrobiana del antibiótico. Además, la actividad enzimática de la tripsina y la alfa-quimotripsina aumenta la actividad antibiótica de la tetraciclina. Este fármaco se indica para infecciones odontostomatológicas por microorganismos sensibles a la tetraciclina. El suministro de este fármaco no se recomienda a pacientes

con fallos hepáticos o renales ni a mujeres embarazadas o en período de lactancia o niños menores de ocho años, pues la tetraciclina puede afectar en el desarrollo de la dentición.

II. Causas moleculares de enfermedades humanas

En este apartado se explican las causas moleculares de enfermedades humanas, los principales síntomas y su tratamiento, en caso de existir alguno.

Síndrome del Cri du Chat

Autores: Mikele Mannion Agirre, Marcos Albarrán Gómez y 3 alumnas más

El nombre viene del sonido del llanto del bebé, similar al de un gato. Es un síndrome poco común. La anomalía se produce durante el desarrollo de los gametos. Los signos y síntomas del cri du chat se encuentran probablemente en relación a la pérdida de múltiples genes en el brazo corto del cromosoma 5. Al parecer, la pérdida del gen CTNND2 se asocia con retraso mental severo en las personas afectadas. Este gen codifica la proteína catenina delta 2, la cual se asocia al sistema nervioso donde interviene en mecanismos de adhesión celular. Esta proteína podría ser de vital importancia en el desarrollo del cerebro, ya que guiaría a las células nerviosas a su localización correcta durante un proceso denominado migración neuronal. En las células nerviosas maduras, delta-catenina se localiza en las dendritas a donde llega información desde neuronas cercanas. La delta-catenina parece tener un papel crucial en el correcto funcionamiento de la sinapsis.

Síntomas: Llanto de tono alto, inclinación de ojos hacia abajo, bajo peso al nacer y

crecimiento lento, orejas de implantación baja o forma anormal, discapacidad intelectual, fusión o formación parcial de membranas en los dedos de las manos o los pies, una sola línea en la palma de la mano, papilomas cutáneos delante de la oreja, desarrollo lento o incompleto de las habilidades motoras, microcefalia, micrognacia y ojos separados.

No hay un tratamiento específico ni prevención para esta enfermedad. Solo se puede proporcionar consejo genético y aportar información necesaria para tratar o manejar los síntomas.

Síndrome del Cri du Chat

Autores: Lucía Villafáfila Martínez, Estela Cristina Prieto Maíllo y 3 alumnas más

Es una alteración cromosómica provocada por la delección autosómica terminal o intersticial del brazo corto del cromosoma 5 que provoca un llanto similar al maullido de un gato, de ahí su nombre. La mayoría de las veces se produce durante el desarrollo del óvulo o del espermatozoide. Además, la enfermedad predomina en niñas. El llanto de maullido de gato es producido por una laringomalacia con

hipoplasia de la epiglotis y relajación de los pliegues ariepiglóticos. También son característicos los siguientes síntomas: microcefalia, discapacidad intelectual, ojos separados e inclinados hacia abajo, desarrollo lento o incompleto de las habilidades motoras, papilomas cutáneos justo delante de las orejas, bajo peso al nacer y crecimiento lento.

No existe un tratamiento para curar la enfermedad pero sí para reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida de quienes padecen la enfermedad. Algunos posibles tratamientos son terapia física y mental temprana así como fisioterapia y ergoterapia. Los niños con la enfermedad de Cri du Chat son capaces de aprender las habilidades verbales suficientes como para poder comunicarse y, con el paso del tiempo, el llanto característico de su enfermedad es menos notorio.

Síndrome de MELAS

Autores: Elisabeth Herminia Arias Gómez y 4 alumnas más

El síndrome de MELAS es una abreviatura de miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios semejantes a apoplejías. Es un trastorno neurodegenerativo progresivo de origen mitocondrial, y como consecuencia de herencia materna, del cual no se conoce su prevalencia exacta. Su inicio tiene lugar de la niñez a la edad adulta. Se puede presentar también en pacientes que padezcan debilidad muscular, sordera, diabetes, baja estatura, miocardiopatía, retraso en el desarrollo, pérdidas de memoria o trastornos de atención. Está causada por mutaciones en el DNA mitocondria, de las cuales la más abundante (80% de los casos) es la 3243A>G en el gen del tRNA de leucina, es decir, se produce una sustitución de A por G en la secuencia de tRNA que codifica para la

leucina en la base 3243 del DNA mitocondrial.

Como síntomas principales tenemos: miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, accidente cerebrovascular y parálisis temporal local. Además tenemos otros síntomas como intolerancia al ejercicio, debilidad en brazos y piernas, pérdida auditiva, problemas de aprendizaje y equilibrio, desarrollo de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular.

En la actualidad no existe un tratamiento etiológico, pero se puede intentar paliar los efectos de la enfermedad. Se recomienda una dieta rica en antioxidantes y vitaminas, especialmente la enzima Q10. El cloroacetato tiene efectos negativos a largo plazo, y se han obtenido resultados positivos tras la administración de L-arginina, L-carnitina y ácido valproico, cuando son administrados al poco tiempo de sufrir las crisis que ocasiona esta patología, pues ayudan a controlar algunas de sus manifestaciones, como por ejemplo la acidosis láctica.

β -talasemia relacionada con el splicing

Autores: Alberto Alén Andrés, Paloma Calvo Acosta, Carlos Rodríguez Carneiro, Laura Santos Gómez, Elena Villanueva Sánchez

La β -talasemia es una globinopatía debida a una mutación del cromosoma 11, lo que produce una disminución o ausencia total de la síntesis de las cadenas de globina de la hemoglobina.

El problema se debe a que se produce una transición de una A por una G en un sitio aceptor de splicing (AG), llamado IVS2 (intervening sequence 2). La mutación inactiva este punto de splicing y esto provoca el uso de otro sitio de splicing encriptado (que no se usa normalmente) situado en la posición 580 del IVS2. El

resultado final es un producto de mRNA anormal que genera una proteína truncada, debido a que al cambiar el splicing se modifican los exones, siendo los finales más largos o nuevos.

Esta enfermedad tiene una serie de síntomas, entre los que se encuentran la anemia grave, deformidades óseas en la cara, fatiga, problemas de crecimiento, ictericia o deficiencia respiratoria. Estos síntomas se deben al fallo de la hemoglobina, que no transporta bien el oxígeno, por lo que se produce una insuficiencia en los órganos.

Por último, hay que destacar que existen una serie de tratamientos para esta enfermedad, entre los que se encuentran las transfusiones de sangre regulares (que sin embargo pueden generar problemas por la acumulación de hierro), suplementos de folato (B9) y trasplantes de médula ósea, los cuales pueden ayudar a tratar la enfermedad en niños especialmente.

β -talasemia relacionada con el splicing

Autores: Ana Viciana Giménez, Clara Rodrigo Pérez, Gloria Cabañas Engenios y 2 alumnas más

Enfermedad hereditaria en la que se produce una forma anormal de hemoglobina, proteína sanguínea encargada de transportar oxígeno en los glóbulos rojos. Está formada por dos proteínas: la α -globina y la β -globina.

La talasemia ocurre cuando hay un defecto en un gen que codifica estas proteínas, diferenciándose dos tipos de talasemia dependiendo de la proteína afectada (alfa y beta). Se distinguen dos formas de talasemia:

- La talasemia mayor o de Cooley se produce cuando el gen defectuoso se hereda de ambos padres.

- La talasemia menor se produce cuando solo se hereda el gen defectuoso de uno de los padres, y los portadores no presentan síntomas.

Causas moleculares de la β talasemia: Algunas β talasemias pueden deberse a un proceso de splicing alternativo, es decir, a un procesamiento anormal del gen de la globina beta. Esto se debe a mutaciones en las secuencias consenso encargadas del splicing, apareciendo así sitios alternativos para el corte y empalme de exones. Por lo tanto, durante el procesamiento del hnRNA, se producirá la exclusión de ciertos exones y la introducción de intrones que no aparecen en la β -globina normal. Es decir, se obtiene un mRNA diferente y por lo tanto al traducirse dará lugar a una proteína anómala.

Síntomas: Debido a la síntesis anómala de las cadenas β , los glóbulos rojos resultan más frágiles por lo que las personas que padecen esta enfermedad son propensas a padecer anemias. Los síntomas de la talasemia son muy variables, siendo más frecuentes son cansancio, dificultad para respirar, palidez o ictericia. Es también habitual el agrandamiento de órganos como el hígado o el bazo.

Tratamiento: En talasemias leves, el tratamiento básico consistente en transfusiones de sangre, especialmente tras el parto o cirugías.

En talasemias más graves, además de transfusiones de sangre frecuentes, se administran medicamentos para liberar los excesos de hierro producidos por las transfusiones, ya que pueden dañar corazón, hígado y demás órganos. En ciertos casos seleccionados en los que existe un donante altamente compatible (como un hermano), se realizan trasplantes de células madre, tras la previa destrucción de la médula ósea enferma.

Hemoglobinosis E

Autores: Sonia Patricia González Gómez y 4 alumnos más

En primer lugar, el término genérico hemoglobinosis es empleado para todas aquellas enfermedades que afectan a la estructura de la proteína principal de la sangre, la hemoglobina. Estas enfermedades tienen su origen en una anomalía hereditaria y cualitativa de dicha proteína. Podemos encontrarnos con varios tipos de hemoglobinosis, diferenciándolas en función de su hemoglobina anormal: hemoglobinosis M, S, E... Siendo esta última en la que nos vamos a centrar.

La enfermedad de la hemoglobina E es el resultado de una mutación en el gen que codifica la síntesis de la cadena β -globina, uno de los componentes de la hemoglobina (Hb). Consecuentemente, tiene lugar una sustitución del ácido glutámico por lisina en la posición 26 de la cadena de la β -globina. La cadena beta de la hemoglobina normal del adulto (HbA) posee una velocidad de síntesis mayor que la de la HbE, puesto que la mutación de esta, crea un sitio de splicing alternativo dentro de un exón. Por ello, los individuos doble heterocigóticos presentan algunas características de la beta-talasemia.

Por otro lado, los sujetos heterocigóticos para HbE tiene una enfermedad asintomática sin gran relevancia clínica, excepto por el riesgo de transmisión de E/beta-talasemia, si el padre es portador de esta última. Mientras que de otro modo, los individuos homocigóticos para HbE son asintomáticos exclusivamente.

Se trata de una enfermedad genética común en el Sudeste Asiático, en algunas zonas de Tailandia, Camboya y Laos. Asimismo podemos encontrarla en Sri Lanka, en el noreste de la India,

Bangladesh, Pakistán, Nepal, Vietnam y Malasia.

En cuanto al cuadro clínico de pacientes heterocigotos y homocigotos para Hb E, estos no presentan síntomas y cuentan con una esperanza de vida completamente normal. Por lo tanto, no requieren de tratamiento alguno. En el estudio morfológico del frotis de sangre, se puede observar glóbulos rojos más pequeños (microcitos) y pálidos (hipocromía). Se debe realizar el diagnóstico diferencial con el déficit de Hierro. Aquellos pacientes con HbE y β -talasemia (individuos doble-heterocigoto) pueden presentar una anemia más severa por lo que deben ser tratados dentro de un programa de cuidados multidisciplinar.

Hemoglobinosis E

Autores: Judith Calle Pérez, Maria Andrea Iglesias Gutiérrez, Carlos Rafael Pires Baltazar y dos alumnas más

Causas: La hemoglobinosis E es el resultado de una mutación en el gen que codifica la síntesis de la cadena β - globina, uno de los componentes de la hemoglobina (Hb). La causa es la sustitución de ácido glutámico por lisina en la posición 26 de la cadena de β -globina. La cadena beta de la hemoglobinosis E se sintetiza más despacio en comparación con la de la hemoglobina normal del adulto (HbA), ya que la mutación crea un sitio de splicing alternativo dentro de un exón.

Síntomas: En un estudio de frotis sanguíneo se observan glóbulos rojos pequeños y pálidos, es decir, presentan microcitos e hipocromía. Si el paciente únicamente presenta hemoglobinosis E, tiene una vida normal; sin embargo si esta enfermedad se combina la β -talasemia, podría presentar una anemia severa.

Tratamiento: En caso de presentar exclusivamente hemoglobinosis E, normalmente no es necesario ningún tipo de tratamiento, pero si se combina con una β -talasemia podría ser necesario terapia de transfusión.

ADAR2 y enfermedades neurológicas

Autores: Silvia Arroyo Romero, Gristea Cerrudo Jiménez, Lucía Cives Losada y 2 alumnas más

Las ADARs son unas enzimas desaminasa que se expresan fundamentalmente en el cerebro y participan en la edición del RNA catalizando el cambio de adenina a inosina (edición A a I). Si esta modificación se produce en un exón, la inosina va a ser reconocida como una guanina (G), en lugar de como una adenina (que es lo que era antes de la desaminación), pudiendo desembocar en un cambio de aminoácido en la proteína o en la aparición de un codón de stop prematuro.

La edición A a I de las ADAR2 es común en las transcripciones de los receptores de glutamato. La desaminación en exones de preRNA que van a codificar para la subunidad de AMPA receptores GluA2, va a provocar el cambio de dos aminoácidos, uno en la región Q/R (glutamina por arginina) y otro en la R/G (arginina por glicina). El cambio en R/G favorece la inclusión de un exón en otro.

En la primera región (Q/R), la presencia del residuo Q indica la permeabilidad de calcio. Por lo que la deficiencia de ADAR2 produce indirectamente la entrada de calcio al interior de la célula, que inicia una cascada metabólica que desemboca en muerte celular. Por tanto, esta enzima está fuertemente relacionada con enfermedades neurodegenerativas como:

- Alzheimer producido por la degeneración de las células nerviosas del cerebro. En esta enfermedad, la expresión de la enzima de edición del sitio Q / R (ADAR2) se ve reducida en el núcleo caudado. Se caracteriza por la pérdida de memoria, desorientación temporal y/o espacial, dificultad para planificar o resolver problemas.

- El glaucoma es una enfermedad neurodegenerativa progresiva de las células ganglionares de la retina (CGR) asociados con la degeneración de axones en el nervio óptico. La pérdida de ADAR2 parece ser una de las causas, ya que el daño citotóxico generado por el aumento del calcio al no editarse la región Q/R puede causar la disfunción y muerte de RGC. Algunas de sus manifestaciones son disminución del campo visual, dolores de cabeza y trastornos visuales (visión en halo).

- Esclerosis lateral amiotrófica, una enfermedad neuromuscular en la que las motoneuronas disminuyen su funcionamiento y se someten a una muerte lenta mediada por calcio, además se aprecia un aumento de las proteínas asociadas con la autofagia. La falta de ADAR también induce la localización incorrecta de TDP43, observada en pacientes con ELA esporádica. Se manifiesta por sufrir debilidad muscular, tics o calambres musculares, dificultad para proyectar la voz etc

Tratamiento: La concentración del glutamato extracelular está altamente regulada y la activación masiva de sus receptores se ha relacionado con enfermedades neurodegenerativas. En los últimos años se ha demostrado la función neuroprotectora ejercida por los receptores mGlu, especialmente los antagonistas del grupo I y los agonistas del grupo II y III. Esto explica que se hayan convertido en importantes dianas terapéuticas en el tratamiento de diversas enfermedades neurodegenerativas. Lo

mismo ocurre con otro tipo de receptores de glutamato como son los receptores ionotrópicos NMDA. Sin embargo, su inhibición ha causado efectos secundarios como alteraciones en las funciones cognitivas o cardiovasculares.

ADAR2 y enfermedades neurológicas

Autores: Sara González Vega, Cristina Teresa Fuentes Morales, Nadia Ávila Rodríguez y otra alumna

La enzima ADAR (Adenosina Desaminasa de RNA) está relacionada con la edición del RNA. Su mecanismo de acción consiste en la sustitución de nucleótidos, concretamente una adenina por una guanina, cerca de sitios de corte y empalme de exones, generando un splicing alternativo.

Es muy frecuente en el SNC, por ejemplo, en los GluRs y receptores de serotonina, en los que los cambios en la secuencia de aminoácidos alteran las propiedades de los receptores. Estudios actuales confirman que existe una relación entre los receptores de serotonina y la aparición de enfermedades neurodegenerativas, como la depresión suicida, epilepsia, esquizofrenia o esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Debido a que las enfermedades neurodegenerativas son actualmente poco conocidas, no existe una fiabilidad plena en su tratamiento, aunque una posibilidad sería el tratamiento con antidepresivos (para depresión suicida).

ADAR2 y enfermedades neurológicas

Autores: Blanca Casado Peláez y 4 alumnas más

La enzima de edición ADAR2 es una posible terapia para tratar la adicción a la cocaína y tiene gran relación con las isquemias cerebrales y epilepsia. En relación con ADAR2, existe un tipo de receptores

llamados receptores AMPA, que reciben los impulsos nerviosos gracias al neurotransmisor glutamato. Estos Receptores poseen cuatro subunidades: GluA1, GluA2, GluA3 y GluA4, las cuales tienen una gran relación con la implicación en la adicción.

La exposición prolongada a la cocaína ocasiona cambios en la transmisión del glutamato en el cerebro, lo cual incluye la estructura del núcleo accumbens, directamente relacionada con las adicciones. Teniendo en cuenta esto, la investigación de la que hemos extraído esta información se centró en la relación de la edición de la subunidad GluA2 de los receptores AMPA, localizados en el núcleo accumbens, con el ansia de cocaína.

Se concluyó que la sobreexposición de esta estructura a la enzima ADAR2 incrementa la presencia de la subunidad GluA2 editada en el receptor AMPA, lo que redujo la búsqueda de cocaína en los animales en los que se llevó a cabo esta tesis.

De todo esto se deduce que los receptores AMPA permeables al calcio que contienen subunidades GluA2 sin editar forman parte de las ansias de consumir dicho estupefaciente, en contraposición a aquellas subunidades que sí han pasado por un proceso de edición y cuyos receptores en su mayoría son impermeables al calcio, y que, por ende, se traduce en una menor adicción tras un período de abstinencia. Todas estas alteraciones se asocian con trastornos como son la depresión, la epilepsia o la esclerosis lateral amiotrófica, cuyos síntomas y tratamientos son variados.

Mucopolipidosis tipo II

Autores: María Oviedo Madrid, Javier Pardo Gil, Miriam Moreno Ramos y 2 alumnos más

Es una enfermedad lisosomal hereditaria por transmisión recesiva autosómica que también se conoce como enfermedad de inclusión celular o enfermedad I-cell. La causa es la deficiencia en la enzima N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa que a través de la transferencia de fosfato a manosa en proteínas específicas las marca y dirige al lisosoma. Al no estar marcadas, estas proteínas no llegan al lisosoma y son excretadas al exterior de la célula, por lo que las encontramos a niveles altos en sangre. Los lisosomas no son capaces de funcionar correctamente sin estas proteínas, así que los residuos que incluyen lípidos, proteínas e hidratos de carbono se acumulan en los lisosomas formando cuerpos de inclusión que aparecen en las denominadas I-cells que pueden ser identificadas con microscopio y son características de esta enfermedad.

Los niños que padecen mucopolipidosis II suelen mostrar hepatoesplenomegalia, valvulopatía mitroaórtica, opacidad en las córneas y enanismo de tronco corto. Suele, además, acompañarse de recurrentes infecciones de las vías respiratorias. Generalmente mueren antes de los 7 años de vida por insuficiencia respiratoria. Actualmente no hay cura para esta enfermedad y el tratamiento existente es exclusivamente sintomático. Suelen recomendarse suplementos de hierro y vitamina B12, además de sesiones de fisioterapia y logopedia.

Mucopolipidosis tipo II

Autores: Celia María Delgado Álvarez, Sara Fernández Montes, María García Pérez, Alba Martín Hernández, Beatriz Meixeira Sánchez

Enfermedad hereditaria autosómica recesiva que se basa en la deficiencia de la enzima UDP-N-acetilglucosamina: N-acetilglucosamil-1-fosfotransferasa (GlcNAc-fosfotransferasa). La función de la GlcNAc-fosfotransferasa es catalizar la glucosilación entre un residuo de Asn y la manosa-6-fosfato. Ésta actúa como señal para que las enzimas lisosomiales vayan del RE al Golgi (esa señal es fosforilación).

La enfermedad está originada por un trastorno en la de las hidrolasas lisosomiales, marcador necesario para su reconocimiento debido a un déficit de GlcNAc-fosfotransferasa. En esta situación las enzimas se pierden del lisosoma. Cuando GlcNAc-fosfotransferasa es deficiente se altera la síntesis y transporte de las hidrolasas hasta el lisosoma, por lo cual se acumula material no degradado de lípidos y mucopolisacáridos, formando los depósitos lisosomales, reconocidos claramente como la causa de las manifestaciones propias de la enfermedad.

La enfermedad se inicia a lo largo del primer año de vida, y la muerte se produce entre 2 y los 10 años después de la aparición de la enfermedad, por infección respiratoria o insuficiencia cardíaca congestiva. Los síntomas clínicos son: cardiomegalia y hepatoesplenomegalia, alteraciones óseas, retraso psicomotor severo, hernias inguinales, infecciones respiratorias, hipotonía generalizada, y piel gruesa y rígida

Hasta ahora no existe un tratamiento efectivo, sólo tratamiento sintomático. Dentro de las medidas terapéuticas más frecuentes están la fisioterapia (mantener

las funciones articulares) y el manejo quirúrgico para disminuir el riesgo de infecciones recurrentes.

Mucopolipidosis tipo II

Autores: Guillermo García Martín, Raquel Becerra Acedo, Leyre Perez, Laura Lozano Sutil, Cristina Lapuerta García

Esta enfermedad hace referencia a alteraciones en la correcta funcionalidad de los lisosomas, grandes almacenes de sustancias en la célula. La causa de este tipo de mucopolipidosis es genética: una mutación en el gen GNPAB causa una deficiente cantidad de la enzima lisosomal N-acetilglucosamina-1-fosfo-transferasa.

Esta enzima es reguladora de la localización y transporte de otras proteínas (activadoras) que llevan a cabo diversos procesos metabólicos de degradación. De esta manera, las proteínas necesarias para los procesos existen, pero no están en el espacio correcto para la desintegración de sustancias, a menudo se encuentran extracelulares.

Los principales síntomas o signos físicos son un anormal desarrollo esquelético, rasgos faciales grotescos, problemas en el movimiento articular, opacidad de la córnea y agrandamiento de órganos como bazo e hígado, o de las válvulas cardíacas.

Actualmente no existe tratamiento alguno, propiamente dicho. Hay terapias dirigidas a los problemas motores, cirugía de la córnea o complementos nutricionales para el crecimiento de los niños. Los niños con esta patología suelen morir antes de los 7 años de edad.

Bibliografía:

<http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/mucopolipidoses.htm>

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/mucopolipidosis-ii-alpha-beta#>

Polineuropatía amiloide familiar (PAF)

Autores: Vladut Alexandru Tanase, Diego Clavo Martín, Paula Iglesias Conejero, Daniel Sánchez González y otra alumna

Es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por el depósito extracelular de amiloide en diferentes órganos.

Causas moleculares: se produce por una mutación puntual en uno o los 2 alelos del gen de la transtirretina (TTR) localizado en el cromosoma 18; en el primer caso se trata de heterocigotos, y en el segundo, de homocigotos. Esta mutación causa la sustitución de un aminoácido por otro en una determinada posición en una de las 4 cadenas (la más frecuente, la de valina por metionina). La variante sistémica (98%) es sintetizada por el hígado y el 2% restante es sintetizado por la retina y los plexos coroideos.

La PAF se presenta generalmente como una polineuropatía sensitiva. Las manifestaciones más frecuentes son:

- Síndrome sensitivo motor clásico: comienza en las extremidades inferiores y más adelante se afectan las superiores. En un principio se producen pinchazos, dolores, hormigueos, etc., y al final se afecta la sensibilidad táctil y la profunda. Las manifestaciones motoras son de tipo deficitario en forma de parestias flácidas con atrofia muscular. Se produce una progresiva dificultad en la marcha, con pérdida de habilidad y fuerza.
- Alteraciones autonómicas digestivas: las más frecuentes son las intestinales, y suelen consistir en estreñimiento espástico que posteriormente alterna con diarreas.
- Alteración autonómica sexual en el varón: Origina impotencia en la mayoría y suele ser de rápida implantación.

Tratamiento: el único viable actualmente es el trasplante hepático. Fue propuesto por un grupo sueco, basándose en que el hígado sintetizaba la variante sistémica. Consiste en sustituir el hígado del paciente por otro con código genético diferente, por lo que dejará de sintetizarla. Los resultados bioquímicos confirmaron esta hipótesis, al desaparecer la variante sérica. Se ha demostrado que los resultados son mejores cuanto menor es la edad de los pacientes. Por tanto, el injerto debería realizarse durante el primer año. Sin embargo, existe la posibilidad de que se sigan produciendo depósitos amiloideos, debido a la independencia de la fuente retiniana.

Escorbuto

Autores: Carla García Nóvoa, Teresa Blázquez Sánchez, Violeta Barrero Bueno y dos alumnas más

El escorbuto es una enfermedad causada por la falta grave de vitamina C (ácido ascórbico) en la dieta. La vitamina C es un nutriente esencial que pertenece al subgrupo de las vitaminas hidrosolubles, y es antioxidante. Es indispensable en la conformación del colágeno en humanos, ya que funciona como agente reductor en el metabolismo de este compuesto. Por ello, la falta de ácido ascórbico en la dieta produce la incorrecta formación del colágeno, que conlleva el funcionamiento anormal de todas las estructuras de nuestro organismo que estén constituidas por colágeno, como el tejido conectivo.

El síntoma principal del escorbuto es la hemorragia. Ésta puede ser subcutánea y manifestarse con aspecto de moratón. También es bastante común la gingivitis (inflamación de las encías), junto con su característico sangrado. Acompañando a estos síntomas, también es frecuente la debilidad general, la aparición de anemias,

un estado anímico alicaído y fácilmente irritable...

El escorbuto era muy frecuente en marinos que, al pasar mucho tiempo a bordo de embarcaciones, no tenían acceso a alimentos frescos como fruta o verdura, fuente de vitamina C. En la actualidad, el escorbuto se presenta sobre todo en adultos de avanzada edad que no mantienen una alimentación adecuada.

El principal tratamiento a seguir en caso de enfermedad es la ingesta de suplementos de ácido ascórbico que contrarresten la carencia de éste, o bien enriquecer la dieta con alimentos de alto contenido en vitamina C como son los cítricos, las fresas, el brócoli y otras frutas y verduras.

Escorbuto

Autores: Jorge González Prieto y otro alumno

Fisiopatología: El escorbuto (diástesis hemorrágica por angiopatía) es una enfermedad causada por la falta de vitamina C o también conocida como ácido ascórbico. El ácido ascórbico es una vitamina hidrosoluble (a diferencia de otras como la E que es liposoluble) que participa en la hidroxilación de la prolina a 4-hidroxiPro (prolil hidroxilasa) y la lisina a 5-hidroxiLys mediante unas enzimas conocidas como hidroxilasas. Sin esta hidroxilación no se podría formar la triple hélice del colágeno (levógira) con 3 aminoácidos por paso de vuelta ya que estas hidroxilaciones son importantes para el mantenimiento de la hélice mediante puente de hidrógeno. Esta vitamina debe ser ingerida en la dieta ya que carecemos de la enzima necesaria para su síntesis (gulonolactona oxidasa).

Síntomas: El escorbuto es una enfermedad poco frecuente en países desarrollados ya

que se debe a carencia de vitamina C presente generalmente en alimentos.

Cabe resaltar que el colágeno se encuentra principalmente en el tejido conectivo formando la matriz extracelular por lo que los principales síntomas estarán relacionados con la patología del tejido conjuntivo. El escorbuto presenta un gran número de síntomas entre los que destacan; debilidad, encías sangrantes y esponjosas, palidez, pelos ensortijados, posible caída de dientes, hemorragias provocadas por vasos sanguíneos débiles, anemia, color púrpura cutáneo y debilidad en huesos y cartílagos.

Tratamiento: El escorbuto es una enfermedad que no requiere ningún tratamiento complejo ni agresivo ya que basta con tomar suplementos con vitamina c como acompañados de alimentos ricos en vitamina c como fresas, cítricos, pimientos, naranjas o tomates hasta llegar a una dosis diaria de 75 mg/día para mujeres y 90 mg/día para hombres. Un consumo de 5 piezas de fruta al día es necesario para llegar a la dosis diaria recomendada de vitamina c que debemos ingerir.

Bibliografía:

Vitaminas y coenzimas. En: Lehninger AL, editor. Bioquímica. Las bases moleculares de la estructura y función celular. 5nd ed

Introducción a la medicina clínica. Fisiopatología y semiología. Javier Laso F. 2nd ed. Elsevier Masson

<http://actasdermo.org/es/vitamina-c/articulo/13095269/>

<http://medicinasalud.org/dolor-enfermedad-enfermedades-trastorno-mal-trastornos/escorbuto-tratamiento-causas-s-ntomas-diagn-stico-y-prevencion/>

<http://www.acidoascorbico.com/escorbuto>

Escorbuto

Autores: María Sánchez Tabernero, Carmen Santos Marcos, Elena Varas Martín, Ángela, Madruga Zaera, Cristina Villaoslada Fuentes

El escorbuto es una enfermedad que se debe a la carencia de la vitamina C o ácido ascórbico. Esta vitamina es un cofactor redox que actúa principalmente como correductor en reacciones de hidroxilación, por lo que participa en procesos como:

- Hidroxilación de prolina y lisina por ataque de una molécula de dióxígeno en el retículo endoplasmático, donde tiene lugar la síntesis de colágeno. Esta hidroxilación es necesaria para la formación en triple hélice de las fibras de colágeno que permiten mantener la estructura de los tejidos. Un átomo de oxígeno se utiliza para la hidroxilación de un aminoácido, pero el otro está presente en forma de radical libre (O). La liberación de dos átomos de hidrógeno por el ácido ascórbico va a inhibir el ataque oxidante del radical, según la reacción siguiente:
 $2 H + O = H_2O$.

- Hidroxilación en la biosíntesis de hormonas esteroideas (corteza suprarrenal).

- Hidroxilaciones propias del metabolismo de xenobióticos.

Inicialmente una deficiencia de vitamina C puede causar dolores de cabeza, cansancio, pérdida de peso, mayor susceptibilidad a las infecciones etc. Las manifestaciones de escorbuto son numerosas e incluyen: fatiga; edema, hinchazón visible principalmente a nivel de los tejidos cutáneos; formación de puntos de color púrpura en la piel; afectación bucal, con encías que sangran con facilidad y pérdida de dientes; daño en huesos y cartílagos; epistaxis; hemorragias masivas en las

etapas finales que pueden desencadenar la muerte.

Para tratar el escorbuto se emplean suplementos de vitamina C y se introducen en la dieta alimentos como cítricos y frutas frescas, específicamente pimientos, tomates, patatas, naranjas, brócoli, fresas y melones. Esta vitamina se destruye por una cocción excesiva. Cabe destacar que es una de las primeras enfermedades que se identificaron como producidas por carencias alimenticias de alimentos frescos. Durante los viajes por mar realizados entre los siglos XV y XVIII, muchos marineros padecieron de escorbuto y su primer tratamiento fue el té de cedro, rico en vitamina C.

Escorbuto

Autores: Alba Martín del Rey, Pablo Conde Bartolomé y 3 alumnos más

El escorbuto es una enfermedad producida por la escasez de vitamina C, caracterizada por el empobrecimiento de la sangre, manchas en la piel, dolor en las articulaciones, cansancio, mala

cicatrización de las heridas, ulceraciones en las encías, hemorragias y vello ensortijado. También puede incluirse depresión o anemia, y si no se trata es mortal.

Los humanos, los cerdos de Guinea y algunos murciélagos no tienen la capacidad de poder sintetizar ácido ascórbico (Vitamina C) ya que no poseen la enzima L-gulonolactona oxidasa (la cual produce Vitamina C a partir de glucosa). Esto ocurre debido a un defecto genético.

El ácido ascórbico sirve como coenzima para la hidroxilación de los aminoácidos prolina, lisina, que forman parte del colágeno (en forma de hidroxiprolina, hidroxilisina), por lo tanto al tener un déficit de ácido ascórbico (responsable de hidroxilar prolina y lisina) se genera un colágeno defectuoso.

Los alimentos que contienen Vitamina C y que por lo tanto previenen el escorbuto son: fresas, frutas cítricas, papaya, pimiento, el brócoli y la coliflor entre otros. La vitamina C, ácido ascórbico se vende en forma de cápsulas y tabletas de liberación gradual, jarabes, gotas, siempre por vía oral. El ácido ascórbico es un antioxidante, por tanto protege al organismo y a las células de los radicales libres.