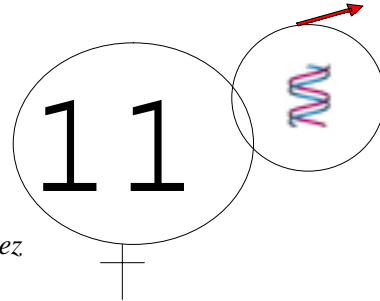


## MUTACIONES MONOGÉNICAS QUE AFECTAN A DIFERENTES CLASES DE PROTEÍNAS



Araceli Lantigua Cruz y Rolando Hernández Fernández

*Existe un número enorme de proteínas conocidas y faltan aun muchas por conocer, sin embargo, a los bioquímicos el número actual de proteínas conocidas les ha permitido identificarlas por su estructura y función en al menos siete clases diferentes, cada una de ellas a su vez participan en diferentes funciones celulares y vías metabólicas. En la mayoría, si no en todos los casos, sus funciones se han conocido debido a anomalías de éstas relacionadas con la expresión de enfermedades monogénicas específicas.*

*En este capítulo trataremos aspectos que proporcionen instrumentos generales que permitan al lector comprender y elaborar hipótesis sobre lo que podría esperarse en la patogénesis de enfermedades genéticas, una vez que se identifique la relación entre el efecto pleiotrópico de la mutación y el rol de la proteína afectada en el organismo. De igual forma, este conocimiento permitirá comprender las fronteras entre la clínica y las bases moleculares actuales de estos defectos y las posibilidades de utilizar esta información metabólica en la proyección de nuevos tratamientos que minimicen los efectos indeseables de estas condiciones genéticas.*

### CLASIFICACIÓN DE LAS PROTEÍNAS SEGÚN SU PATRÓN DE EXPRESIÓN

Las proteínas se clasifican en 3 clases según su patrón de expresión:

- Generales y permanentes
- Locales y permanentes
- Locales y temporales

*Generales y permanentes.* A esta clase pertenecen las proteínas denominadas "housekeeping" expresadas en la mayoría de los tejidos. Los genes que codifican para estas proteínas reciben el nombre de genes "housekeeping". Estos genes constantemente se están expresando, pues sus proteínas se requieren en las funciones metabólicas

generales y comunes de la mayoría de las células del organismo; operan en funciones básicas como generar energía o transportar nutrientes.

Las proteínas incluidas en las clases *locales y permanentes* y *locales y temporales* son reconocidas como proteínas especiales, que se expresan en tejidos específicos. Serán *locales y permanentes* cuando su patrón de expresión esté limitado a algunos tejidos de forma permanente y diferencian las funciones del tejido, y *locales y temporales* cuando se expresan en algunos tejidos, pero solamente en respuestas a estímulos específicos y temporales. Los genes especializados que codifican para estas proteínas están en todo el genoma de todas las células, pero solamente se expresan en momentos y lugares específicos durante la vida.

Dentro de estas clases de proteínas y sus genes atendiendo a su expresión, hay otras clases atendiendo a sus funciones específicas:

- Proteínas enzimáticas.
- Proteínas de transporte y almacenamiento.
- Proteínas estructurales de células y de órganos.
- Proteínas involucradas en la homeostasis.
- Proteínas que se expresan durante el desarrollo.
- Proteínas involucradas en la proliferación y diferenciación celular.
- Proteínas que actúan en el metabolismo intercelular y la comunicación entre las células.

## **DEFECTOS DE PROTEÍNAS ENZIMÁTICAS**

Las enzimas son proteínas que catalizan en conversión de un sustrato a un producto específico. En términos generales, un defecto funcional por incompetencia de la proteína enzimática o por su ausencia total afecta la vía metabólica en cuestión y los efectos fenotípicos, van a estar en correspondencia con la función que deja de realizar un producto específico que no llega a producirse en absoluto o que es insuficiente para las cantidades que requiere el organismo, o con el efecto que produce el exceso de un sustrato específico que puede incluso, acumularse en el interior de las células o en espacios intercelulares, o también con la salida alternativa que este trastorno metabólico pueda ocasionar en el organismo, al requerir en ocasiones la apertura de vías metabólicas que habitualmente no son comunes en el organismo. Muchas de las vías metabólicas del organismo funcionan como mecanismos de retroalimentación (feedback) positiva o negativa como ocurre en los funcionamientos hormonales. Un defecto de una proteína

enzimática específica puede ser un mecanismo patogénico que explique la expresión y efecto pleiotrópico de la mutación en estudio.

A los defectos enzimáticos se les denomina errores innatos o congénitos del metabolismo y estos incluyen a:

- Amino ácidos ( Son muchos los defectos metabólicos de los aminoácidos entre los más frecuentes la fenilcetonuria, la homocistinuria)
- Carbohidratos. (Defectos de la enzima galactosa 1 fosfato uridiltransferasa que produce la galactosemia)
- Ácidos orgánicos. (Defectos de la enzima metilmalonil CoA mutasa que produce la aciduria metilmalónica)
- Ácidos grasos. (Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena media)
- Lípidos complejos (Deficiencia de la hexosaminidasa A que produce la enfermedad Tay Sachs)
- Purinas. (Deficiencia de la adenosina desaminidasa causa de la inmunodeficiencia severa combinada)
- Porfirias. (Deficiencia de la porfobilinógeno deaminidasa que produce la porfiria intermitente aguda)

Cada uno de estos grupos de sustratos presenta varios defectos enzimáticos conocidos, pero no es el objetivo de este Capítulo su estudio individual, sin embargo, desarrollaremos a modo de ejemplo el defecto de la enzima fenilalanina hidroxilasa que origina un defecto metabólico, consistente en el exceso del amino ácido fenilalanina o hiperfenilalaninemia cuya forma más frecuente o clásica se conoce como fenilcetonuria o PKU.

La fenilalanina incorporada al organismo por la dieta, se transforma en tirosina por la acción de enzima fenilalanina hidroxilasa y este bloqueo enzimático hace que la concentración de fenilalanina en sangre sea mucho mayor que lo normal. Este exceso del amino ácido se elimina en la orina como ácido fenilpirúvico (fenilcetonuria) dando a la orina un olor peculiar y desagradable, pero también su exceso en sangre afecta el funcionamiento del sistema nervioso central (SNC), manifestándose por convulsiones, conductas anormales y retraso mental severo. Por su parte la tirosina se encuentra en deficiencia en el organismo y a partir de ella se forman pigmentos intermediarios y necesarios para la formación de melanina por lo que estos individuos afectados también se caracterizan por su piel despigmentada y lesiones en la piel.

Podemos generalizar el efecto pleiotrópico de este defecto genético por las siguientes manifestaciones fenotípicas: Anormalidades funcionales del sistema nervioso central, (con-

vulsiones, trastornos de conducta, retraso mental), piel muy blanca con lesiones y orinas con olor peculiar debido a la excreción de ácido fenilpirúvico en ella.

La fenilcetonuria (PKU) fue descubierta por Fölling en el año 1934. Este descubrimiento fue la base del tratamiento actual de la enfermedad, una dieta libre de fenilalanina y su control neuropsicopediátrico estricto es suficiente para variar el efecto pleiotrópico del gen, al menos en su espectro más grave que es el funcionamiento del SNC. Este defecto metabólico tiene una frecuencia en algunas poblaciones de 1/2900 y al obtenerse la experiencia de que los resultados en la mejoría de las manifestaciones clínicas a nivel del SNC, eran más eficaces en la medida en que el tratamiento se instalaba más temprano, se proyectarán los pesquisajes o screening neonatales con el propósito de ofrecer un tratamiento lo más temprano posible.

Sin embargo, por razones incomprensibles había un grupo de niños que a pesar de tener los criterios diagnósticos clínicos y bioquímicos de niveles altos de fenilalanina en sangre no respondían al tratamiento dietético y otros con diagnóstico neonatal de fenilalaninemia no desarrollaban estas manifestaciones aun sin tratamiento.

#### *¿Cómo explicar esta contradicción biológica?*

En estos casos la manifestación clínica inicial es común tanto para la fenilcetonuria clásica o PKU, como la fenilcetonuria denominada maligna como para la fenilcetonuria transitoria, en las tres existe un incremento por encima de los valores normales de fenilalanina en sangre. Esta es una manifestación fenotípica común sin embargo su explicación se corresponde con el fenómeno de heterogeneidad genética:

Ahora se conoce que el gen que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa, se encuentra el locus 12q24.1, que este gen nombrado PAH fue aislado en 1986. Ya se han detectado un gran número de variantes alélicas, algunas de estas mutaciones explican las fenilalaninemias transitorias o benignas, o sea, la explicación a estos eventos se debe a la heterogeneidad alélica del locus de la PHA. Existen más de 400 mutaciones para este locus, esto explica que algunas personas afectadas en lugar de ser homocigóticas para el mismo tipo de mutación, sean lo que se ha dado en denominar genotipos compuestos y que son aquellos que presentan dos mutaciones que expresan la enfermedad, pero que en lugar de ser del mismo tipo son diferentes, pero para el mismo locus. Cuanto mayor número de mutaciones se detecten para el mismo locus mayor probabilidad de existencia de genotipos compuestos.

Por otra parte la fenilalanina hidroxilasa es una enzima que requiere como cofactor a la tetrahidrobiopterina que es utilizada constantemente. Para la síntesis de la tetrahidrobiopterina se requiere de varias enzimas, cuyos defectos génicos son en realidad, la causa de la hiperfenilalaninemia con mala respuesta al tratamiento nutricional utilizado para los individuos afectados por PKU. Los genes conocidos hasta el momento cuyas protei-

nas se requieren para la síntesis de la tetrahidrobiopterina, se encuentran en 10q22, 4p15.31 y 11q22.3. Este es un ejemplo de heterogeneidad genética no alélica, o que también se conoce como heterogeneidad de locus y que se resume como diferentes loci involucrados en un fenotipo similar.

Un grupo de estos defectos enzimáticos corresponde a enzimas que se encuentran localizadas en organelos celulares, como los lisosomas, peroxisomas y mitocondrias y que responden a los términos de enfermedad lisosomal, peroxisomal o mitocondrial.

Los errores congénitos de enzimas lisosomales impiden la degradación de grandes moléculas de gangliósidos, mucopolisacáridos o mucolípidos. En sentido general, estos defectos no se identifican en el recién nacido, sino que debido a la imposibilidad de degradar a estas macromoléculas, se produce un almacenamiento de las mismas afectando primero a las células y después a los tejidos y órganos, por lo que las personas que padecen de ellas van sufriendo de un deterioro progresivo que inexorablemente las lleva a la muerte en edades tempranas de la vida.

Los defectos enzimáticos casi siempre son de expresión recesiva, o sea, se requiere de una doble dosis del gen afectado, pues la presencia del gen no mutado en una simple dosis es suficiente para la producción de las cantidades necesarias de estas proteínas, para lograr un metabolismo adecuado, por lo que las personas con genotipos heterocigóticos para estos tipos de mutaciones, son clínicamente asintomáticos.

Los defectos enzimáticos que producen altas concentraciones de pequeñas moléculas afectan, de manera general, a tejidos incluso no involucrados en estos defectos metabólicos, debido a la difusión de estas sustancias en el organismo, sin embargo, los defectos metabólicos que involucran a grandes moléculas dañan generalmente a los tejidos específicos involucrados, ejemplos de estas consecuencias son la fenilcetonuria y las mucopolisacaridosis respectivamente.

Una persona afectada puede tener una pérdida de funciones en más de una enzima si la enzima:

- Usa el mismo cofactor y el defecto o deficiencia es de este. (deficiencia de tetrahidrobiopterina).
- Si comparte una subunidad común o proteína activadora, procesadora o estabilizadora.
- Si las enzimas son procesadas por una enzima modificadora común y en su ausencia ser todas inactivadas.
- Si son enzimas que funcionan en el interior de un organelo y la biogénesis del mismo está dañada.

## **PROTEÍNAS DE TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO**

El ejemplo más ilustrativo de anomalías en proteínas de este tipo son las hemoglobinopatías, ya que la hemoglobina es una proteína de transporte de oxígeno que funciona a nivel de todos los tejidos. La sickleemia, las talasemias y sus variantes son ejemplos clásicos.

Otras proteínas transportan oligoelementos intracelulares como el cobre y cuando sus genes sufren mutaciones dan lugar a enfermedades como el síndrome Menkes, otras son proteínas de transporte en organelos membranosos, como es el caso del transportador lisosomal de la cisteína cuya anomalía ocasiona la cistinosis, o puede tratarse de anomalías en proteínas de membrana epiteliales, como las proteínas de canales de cloruro cuya afectación produce la fibrosis quística.

## **PROTEÍNAS ESTRUCTURALES DE CÉLULAS Y DE ÓRGANOS**

Estas son proteínas comprometidas como su nombre indica en la estructura de tejidos y células.

Proteínas estructurales de órganos se encuentran a nivel extracelular; como el colágeno, la fibrilina, la elastina son ejemplos de estos tipos de proteínas, generalmente son ensambladas fuera de las células para formar fibras que tienen funciones por sí mismas o que forman parte de estructuras más complejas. Esto significa que los defectos genéticos que se presentan suelen ser heterocigotos y presentarse en diferentes pasos, desde la síntesis de su ARNm, su traducción, salida al exterior de la célula y terminación extracelular de su estructura tridimensional final.

Las mutaciones que afectan a estos tipos de proteínas se expresan como caracteres dominantes.

Un ejemplo de este tipo de defecto lo constituye el síndrome Marfan. El defecto genético se encuentra a nivel del locus *FBN1*, cuyas mutaciones se expresan en moléculas de fibrilina anormales, que a nivel extracelular se ensamblan de manera inadecuada afectando la estructura de la fibrilina molecularmente normal expresada por el cromosoma que no tiene la mutación y dando lugar al efecto pleiotrópico que caracteriza a esta enfermedad.

Las moléculas de fibrilina forman microfibrillas que sirven de encofrado al depósito de elastina y otras moléculas proteicas del tejido conectivo, y que forman la capa media

de las grandes arterias como la aorta, también están involucradas en el tejido óseo y son las fibras que forman la zónula o ligamento que sostiene al cristalino en su lugar.

Un defecto estructural del gen de la fibrilina tiene un efecto pleiotrópico que explica las características fenotípicas de este síndrome, dadas por alta talla y múltiples defectos óseos, producto de crecimiento exagerado prepuberal y debilidad de capsulas articulares, dilatación importante de la raíz de la aorta y aneurismas aórticos fusiformes o disecantes y defectos visuales debidos a la subluxación de los cristalinos.

Dentro del grupo de mutaciones de genes de proteínas estructurales celulares se encuentran los defectos de la distrofina. El gen que codifica para esta proteína es extremadamente grande su locus se encuentra en Xp21.2 y 2300 kb el 1.5 % del ADN de este cromosoma.

El 60 % de sus mutaciones se corresponden con deleciones de diferentes tamaños que incluyen desde la pérdida de un exón hasta de todo el gen.

La heterogeneidad alélica más importante se relaciona con el tipo y localización de las mutaciones y las alteraciones estructurales de la distrofina. Se describe, además de la distrofia muscular Duchenne, la distrofia muscular Becker y su fenotipo difiere fundamentalmente por su severidad clínica y tejido muscular afectado.

Las mujeres heterocigóticas para estos tipos de distrofias musculares, generalmente no padecen de la enfermedad, sin embargo en ocasiones, por defectos en la inactivación aleatoria de los cromosomas X hay mujeres heterocigóticas que expresan importantes síntomas de la enfermedad.

## **PROTEÍNAS INVOLUCRADAS EN LA HOMEOSTASIS**

Se describen en esta clase las proteínas con función de protección inmune, como las involucradas con el sistema de complemento, entre las que se encuentran la deficiencia del complemento C3 y que se expresa por infecciones bacterianas recurrentes; las proteínas que intervienen en la coagulación como el factor VIII, cuya deficiencia se expresa como la hemofilia A; las proteínas inhibidoras de proteasas como la alfa 1 antitripsina que cuando presenta mutaciones deficientes se expresa por enfermedad pulmonar obstructiva y defectos de función hepática.

## **PROTEÍNAS QUE SE EXPRESAN DURANTE EL DESARROLLO**

En esta clase de proteínas se encuentran factores de transcripción, cuyas mutaciones génicas dan lugar a defectos congénitos como mutaciones del gen PAX6 que expresan un defecto de desarrollo del iris denominado aniridia; moléculas señalizadoras o recepto-

res de moléculas señalizadoras, como los defectos del gen de la polaridad de segmentos denominado *sonic hedgehog* que se expresa como holoprosencefalia dentro de las primeras y mutaciones del gen del receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3 (FGFR3) que se expresa como acondroplasia en la segunda y proteínas ribosomales como el defecto de S19 que expresa la anemia congénita Diamond-Blacfan.

## **PROTEÍNAS INVOLUCRADAS EN LA PROLIFERACIÓN Y DIFERENCIACIÓN CELULAR**

Los genes que codifican para estos tipos de proteínas ejercen control positivo y negativo en la regulación de las divisiones celulares. Han sido detectadas en investigaciones sobre el cáncer, son de dos tipos fundamentales los oncogenes y las proteínas supresoras tumorales. Las primeras son el resultado de mutaciones en genes denominados protooncogenes y las segundas son codificadas por genes denominados supresores tumorales. La neoplasia endocrina múltiple o MEN 2 es un ejemplo conocido que ilustra defecto del tipo proteínas receptoras tirosina quinasa (oncogen Ret) y el retinoblastoma tumor ocular maligno de la infancia expresado por mutaciones que afectan la función de una proteína del tipo supresora tumoral.

## **PROTEÍNAS QUE ACTÚAN EN EL METABOLISMO INTERCELULAR Y LA COMUNICACIÓN ENTRE LAS CÉLULAS**

Estas son proteínas con funciones muy especiales, en esta clase están incluidas proteínas del tipo de canales que comunican células -células como las conexinas, mutaciones de la conexina 26 son responsables de un tipo de sordera no sindrómica.

*Proteínas receptoras de metabolitos con funciones intercelular* como los receptores de lipoproteínas de baja densidad las mutaciones de los genes que codifican para estos tipos de proteínas producen la hipercolesterolemia familiar .

*Proteínas receptoras de luz* como la rodopsina, mutaciones de los genes de la rodopsina producen un tipo de retinosis pigmentaria del tipo autosómico dominante. Mutaciones de los genes de la hormona de crecimiento expresan una forma de baja talla extrema o enanismo. Se encuentran también en esta clase, las proteínas de receptoras de hormonas que cuando presentan mutaciones en sus genes pueden dar lugar a defectos de insensibilidad a andrógenos, como el síndrome de feminización testicular y por último los



defectos de proteínas transductoras de señales que dan lugar a síndromes como el pseudohipoparatiroidismo.

La interacción del genoma con el ambiente es fácilmente comprensible cuando un individuo se pone en contacto con drogas específicas. Es en estos casos que las clases de proteínas específicas atendiendo a su expresión se declaran como locales y temporales. A este aspecto de la genética bioquímica se le denomina farmacogenética. Dos ejemplos pueden ilustrar los defectos de esta clase de proteínas:

*La hipertermia maligna y de deficiencia de G6PD (glucosa 6 fosfato deshidrogenasa):* La hipertermia maligna tiene una herencia autosómica dominante, pero solamente se expresa de manera dramática como respuesta a la inhalación de anestésicos como el halotano y de relajantes musculares, como la succinilcolina provocando una hipertermia muy severa, contracción muscular e hipermetabolismo. Es una importante causa de muerte en la anestesia. La anomalía fisiológica consiste en una elevación de calcio en el sarcoplasma de la célula muscular. La mayoría de los casos están asociados con una mutación en el gen denominado RYR1 que codifica para una proteína del canal de liberación de calcio.

La glucosa 6 fosfato deshidrogenasa es una enzima cuyo gen se encuentra ligado al cromosoma X. Los hombres hemicigóticos para variantes deficientes del alelo normal, se ponen a riesgo de padecer de una anemia severa tras la ingestión de drogas, como la primaquina utilizada contra la malaria o cuando comen judías blancas, de ahí que a este defecto se le denomine también como favismo. Las diferencias entre la anemia que se produce frente a la droga antimalárica y el favismo se deben a que en el favismo la mutación es más severa. Las manifestaciones clínicas son la anemia hemolítica e ictero.

*Respuesta al metabolismo del alcohol:* El alcohol se degrada en el hígado por la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) a acetaldehído y posteriormente este metabolito secundario es degradado por la acetaldehído deshidrogenasa (ALDH). Existen dos variantes de ALDH: 1. que se encuentra en el citoplasma celular, y 2. que actúa en las mitocondrias. En los asiáticos se tolera muy mal el alcohol debido a que en esta población la ALDH 2 está ausente con alta frecuencia, por lo que se piensa que esta es la causa de que en estas poblaciones se encuentre la menor incidencia de alcoholismo y de enfermedad hepática secundaria al consumo excesivo de alcohol.

## **RESUMEN**

La heterogeneidad genética alélica y no alélica, y más recientemente la acción de genes modificadores, son fenómenos biológicos que explican la variación fenotípica de la mayoría de los defectos proteicos a los que se ha hecho mención en este capítulo.

Para los defectos enzimáticos son más frecuentes las herencias recesivas, mientras que para los defectos de proteínas estructurales extracelulares y los defectos de receptores de membrana son más frecuentes las herencias dominantes.

La comprensión a nivel molecular, de los defectos genéticos propios de los errores congénitos del metabolismo y de otras clases de proteínas agrupadas así por sus funciones celulares, no solo contribuyen al conocimiento de la biología humana, sino también a fundamentar tratamientos más efectivos para estas enfermedades.