

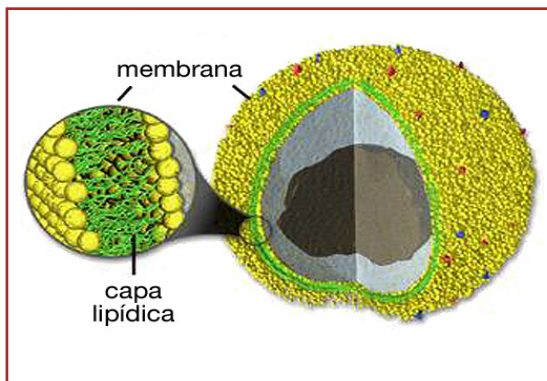
MALALTIES PEROXISOMALS BIOGÈNESI DEL PEROXISOMA

QUÈ SÓN LES MALALTIES PEROXISOMALS?

Són malalties metabòliques hereditàries de molt baixa incidència, produïdes per una alteració en la formació i/o en una o més funcions del peroxisoma.

QUÈ ÉS EL PEROXISOMA?

El peroxisoma és una organel·la cel·lular que consta d'una membrana, constituïda per una doble capa lipídica (de grasses), que conté diverses proteïnes. En el seu interior hi ha una matriu peroxisomal, que conté proteïnes de funció enzimàtica (capaces de transformar unes substàncies en unes altres). Aquests enzims catalitzen (faciliten) moltes reaccions de síntesi i degradació de compostos de gran importància metabòlica.



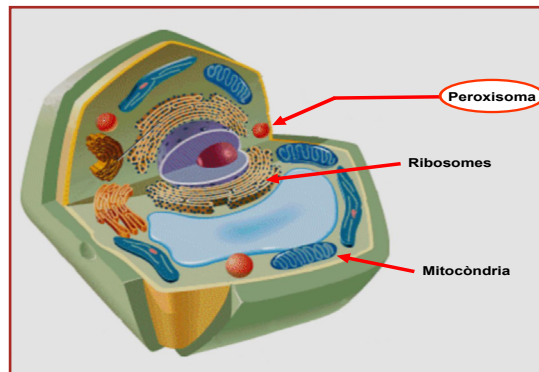
ON ÉS EL PEROXISOMA?

El peroxisoma és en tots els teixits, però predomina en el fetge, ronyó i cervell durant el període de formació de la mielina (material que recobreix les fibres nervioses i forma la substància blanca cerebral).

COM ES FORMA EL PEROXISOMA?

La biogènesi o formació del peroxisoma es produeix per síntesi "de novo" (apareixen nous peroxisomes) i per proliferació (es multipliquen els ja existents) d'aquestes organel·les. Tant les proteïnes de la membrana com les de la matriu del pe-

MALALTIES PEROXISOMALS BIOGÈNESI DEL PEROXISOMA



roxisoma se sintetitzen en unes altres organel·les cel·lulars, els ribosomes. La síntesi de totes aquestes proteïnes està codificada per gens localitzats en el nucli cel·lular.

Un cop sintetitzades, cal que aquestes proteïnes s'importin a l'interior del peroxisoma perquè puguin realitzar la seva funció correctament.

Les proteïnes implicades en la biogènesi del peroxisoma i en el transport de proteïnes peroxisomals s'anomenen **peroxines** i estan codificades pels **gens PEX**. Es coneixen fins ara 15 gens **PEX**.

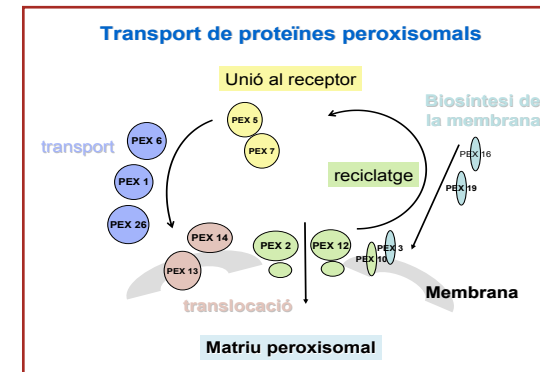
QUINES FUNCIONS TÉ EL PEROXISOMA?

Els peroxisomes tenen múltiples funcions. Destaquen les relacionades amb el metabolisme lipídic. Entre elles, hi ha les reaccions de degradació, com la **β -oxidació dels àcids grassos de cadena molt llarga (AGCML: de més de 22 àtoms de carboni) i l'àcid fitànic** i les reaccions de formació de **plasmalògens** (lipids complexos localitzats a la mielina), **colesterol** i **àcids biliars**. La **β -oxidació peroxisomal** dels AGCML escurça la longitud de la seva cadena perquè puguin seguir degradant-se dins de la mitocondria.

QUÈ ÉS UN ERROR DEL METABOLISME DEL PEROXISOMA?

Quan hi ha un error del metabolisme peroxisomal algun dels processos relacionats amb aquesta organel·la no es realitza correctament. L'error pot estar localitzat en la biogènesi o en alguna de les funcions dels enzims peroxisomals.

MALALTIES PEROXISOMALS BIOGÈNESI DEL PEROXISOMA



PER QUÈ ES PRODUÏX UN ERROR CONGÈNIT DEL METABOLISME DEL PEROXISOMA?

Cadascuna de les proteïnes implicades al metabolisme peroxisomal està determinada genèticament (codificada). Quan es produeix una **mutació** (canvi estable i hereditari) en un gen que codifica alguna d'aquestes proteïnes, aquesta mostra alteracions en la seva concentració o estructura que poden alterar la seva funció. Es diu que hi ha un **error hereditari** de la biogènesi o del metabolisme del peroxisoma.

QUINES SÓN LES CONSEQÜÈNCIES D'UN DEFECTE PEROXISOMAL?

Com a conseqüència d'un error metabòlic poden acumular-se compostos que no s'han degradat correctament (per.ex. AGCML, àcid fitànic) i que són tòxics si estan en excés. A més a més, es produeix un defecte en la síntesi d'altres compostos, com els plasmalògens, que poden ser essencials per al desenvolupament cerebral. Aquestes alteracions són causa de malaltia.

QUINES MALALTIES PEROXISOMALS ES CONEIXEN?

A) Trastorns de la biogènesi peroxisomal:
Es distingeixen dos grups:

- **Espectre Zellweger**: alteració en l'estructura del peroxisoma i en múltiples funcions peroxisomals. S'inclou la Síndrome de Zellweger (SZ), l'adrenoleucodistrofia neonatal (ALDN) i la malaltia de Refsum infantil (RI).

MALALTIES PEROXISOMALS BIOGÈNESI DEL PEROXISOMA

- **Condrodisplàsia punctata rizomièlica tipus I (CDPR):** l'estructura del peroxisoma està intacta però hi ha alteracions en múltiples funcions.

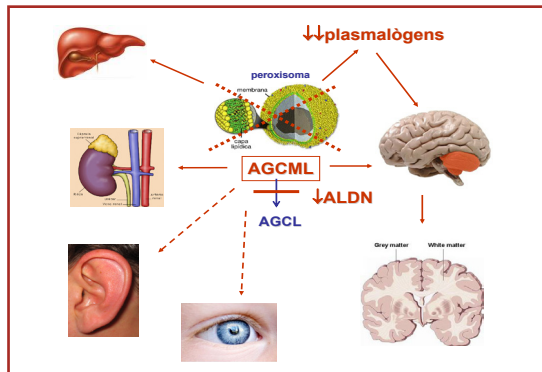
B) Defecte d'una única proteïna peroxisomal.

Malalties causades per l'alteració en una única funció peroxisomal, però amb l'estructura del peroxisoma intacta, com l'adrenoleucodistrofia lligada al cromosoma X.

QUINS SÍMPTOMES CAUSEN LES MALALTIES DE LA BIOGÈNESI PEROXISOMAL?

Presenten gran varietat de manifestacions clíniques. Els nens que pateixen la Síndrome de Zellweger es diagnostiquen al naixement pel seu fenotip peculiar (front àmplia i abombada, antioblicitat palpebral i fontanel·la anterior àmplia), severa hipotonia i convulsions en les primeres hores de vida. Presenten hepatomegàlia, sordesa, ceguesa i un puntejat ossi característic a les ròtules. És la forma més greu i poden morir en el primer any de vida.

En els pacients amb ALDN i RI predominen el defecte nutricional i els símptomes digestius (diarrea, pèrdua de pes...) a més a més de convulsions i espasticitat. La ALDN presenta una gravetat intermitja i la malaltia de RI es la forma més lleu. La CDPR tipus I, també és més lleu que la SZ. Els pacients es diagnostiquen al néixer per l'escurçament de les extremitats, cataractes i dismorfia facial.



COM ES DIAGNOSTIQUEN LES MALALTIES PEROXISOMALS?

El diagnòstic de malaltia peroxisomal es realitza en base a la sospita clínica. Una de les claus pel diagnòstic de malaltia peroxisomal són els AGCML que s'acumulen a plasma, cèl·lules en cultiu i teixits (sistema nerviós central i glàndules suprarrenals).

MALALTIES PEROXISOMALS BIOGÈNESI DEL PEROXISOMA

El descens dels nivells de plasmalògens és essencial en els pacients amb CDPR tipus I així com l'augment d'àcid fitànic. L'absència de peroxisomes en cultiu de fibroblasts confirmarà un trastorn de la biogènesi peroxisomal. El diagnòstic prenatal i el consell genètic familiar són possibles, gràcies a la quantificació dels AGCML en líquid amniòtic o vellositats corials i als estudis de genètica molecular.

TENEN TRACTAMENT LES MALALTIES PEROXISOMALS?

No hi ha un tractament curatiu, és principalment simptomàtic o paliatiu. S'ha utilitzat l'àcid docosahexanoic (DHA) perquè els seus nivells estan disminuïts en cervell, retina i plasma de pacients amb la Síndrome de Zellweger i altres malalties peroxisomals.

En les malalties peroxisomals que cursen amb acumulació d'àcid fitànic (com la malaltia de Refsum infantil) es molt útil realitzar una dieta baixa en aquest àcid.

Les malalties de la biogènesi del peroxisoma comporten greus conseqüències pels nens que les pateixen. El diagnòstic precoç, tractament simptomàtic i bon control de l'estat nutricional poden ajudar a aquests pacients.

Sant Joan de Déu
HOSPITAL MATERNOINFANTIL - UNIVERSITAT DE BARCELONA

Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Èsplugues de Llobregat
Barcelona, Espanya
+34 93 253 21 00
Fax +34 93 203 39 59
www.hsjdbcn.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Drets reservats.

Sant Joan de Déu
HOSPITAL MATERNOINFANTIL - UNIVERSITAT DE BARCELONA

MALALTIES PEROXISOMALS BIOGÈNESI DEL PEROXISOMA



UNITAT DE SEGUIMENT
DE LA PKU I ALTRES
TRASTORNS METABÒLICS
HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU