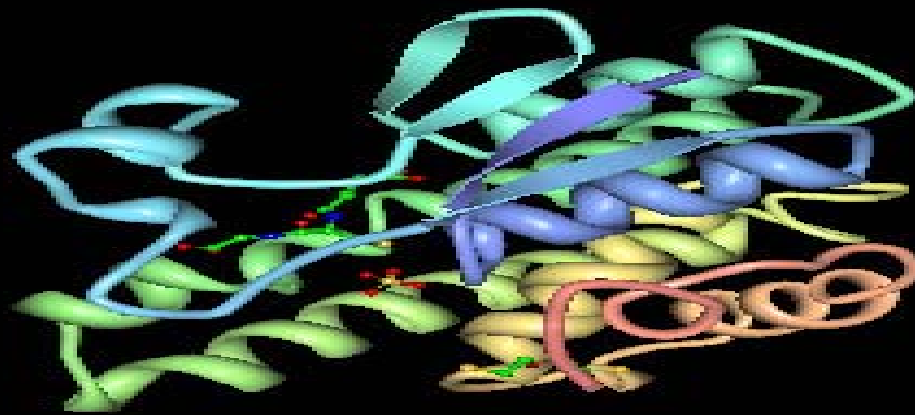


ENFERMEDADES CONFORMACIONALES



HOSPITAL DE TORREVIEJA
DEPARTAMENTO DE SALUD TORREVIEJA

Dr. Felipe Blasco Patiño

Servicio de Medicina Interna

“Lo que no se conoce no se diagnostica”



Una visión romántica de la medicina interna

The image features a solid yellow background. In the upper right corner, there is a white crescent moon. In the upper left, there is a small white star. A thin, white, comet-like streak with a tail extends from the left towards the center. At the bottom, there is a dark silhouette of a person sitting on a rounded hill. The overall scene is minimalist and evocative.

Debemos aprender a pensar
Debemos enseñar a pensar

El diagnóstico diferencial es la herramienta de trabajo del internista

- Exige capacidad de análisis
- Amplios conocimientos de las enfermedades y de formas de enfermar
- Conocer al paciente en todos sus ámbitos.
- Tener, además, una amplia formación en fisiología, biología, epidemiología, inmunología y farmacología
- **EL DIAGNÓSTICO MÉDICO DEBE SER NUESTRA RAZÓN DE SER, NUESTRA SEÑA DE IDENTIDAD**

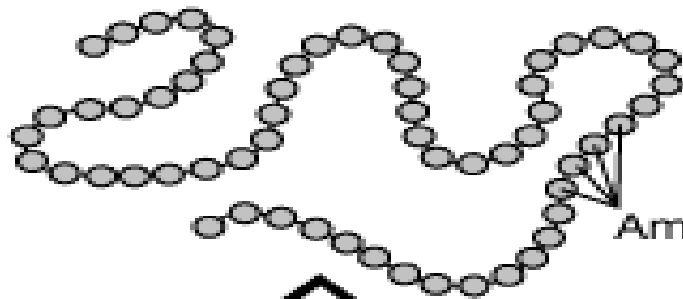
CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES EN BASE A SU PATOGENIA

- Enfermedades neoplásicas
- Enfermedades inflamatorias
- Enfermedades degenerativas
- Enfermedades infecciosas
- **Enfermedades conformacionales**

¿Qué son las enfermedades conformacionales?

- Conjunto de enfermedades en los que la base de la patología está determinada por el cambio en la estructura secundaria o terciaria de una proteína normal. Lo que determina un cambio en su forma espacial.
- La función de la proteína viene dada por su forma tridimensional, cualquier mínimo cambio en esta forma, la convierte en una proteína totalmente diferente, que ha perdido su función biológica

Niveles de organización de las proteínas



Estructura primaria de las proteínas

Es la secuencia de una cadena de aminoácidos

Aminoácidos



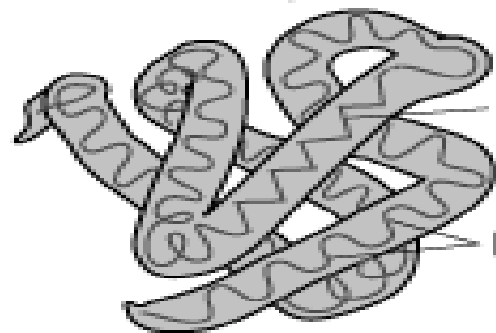
Hoja plegada



Hélice alfa

Estructura secundaria de las proteínas

ocurre cuando los aminoácidos en la secuencia interactúan a través de enlaces de hidrógeno

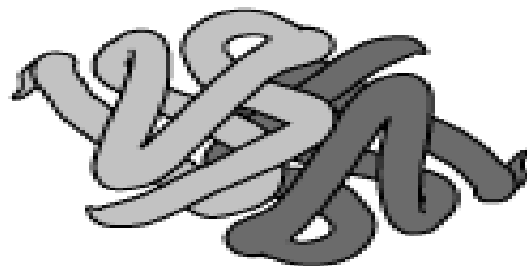


Hoja plegada

Hélice alfa

Estructura terciaria de las proteínas

ocurre cuando ciertas atracciones están presentes entre hélices alfa y hojas plegadas

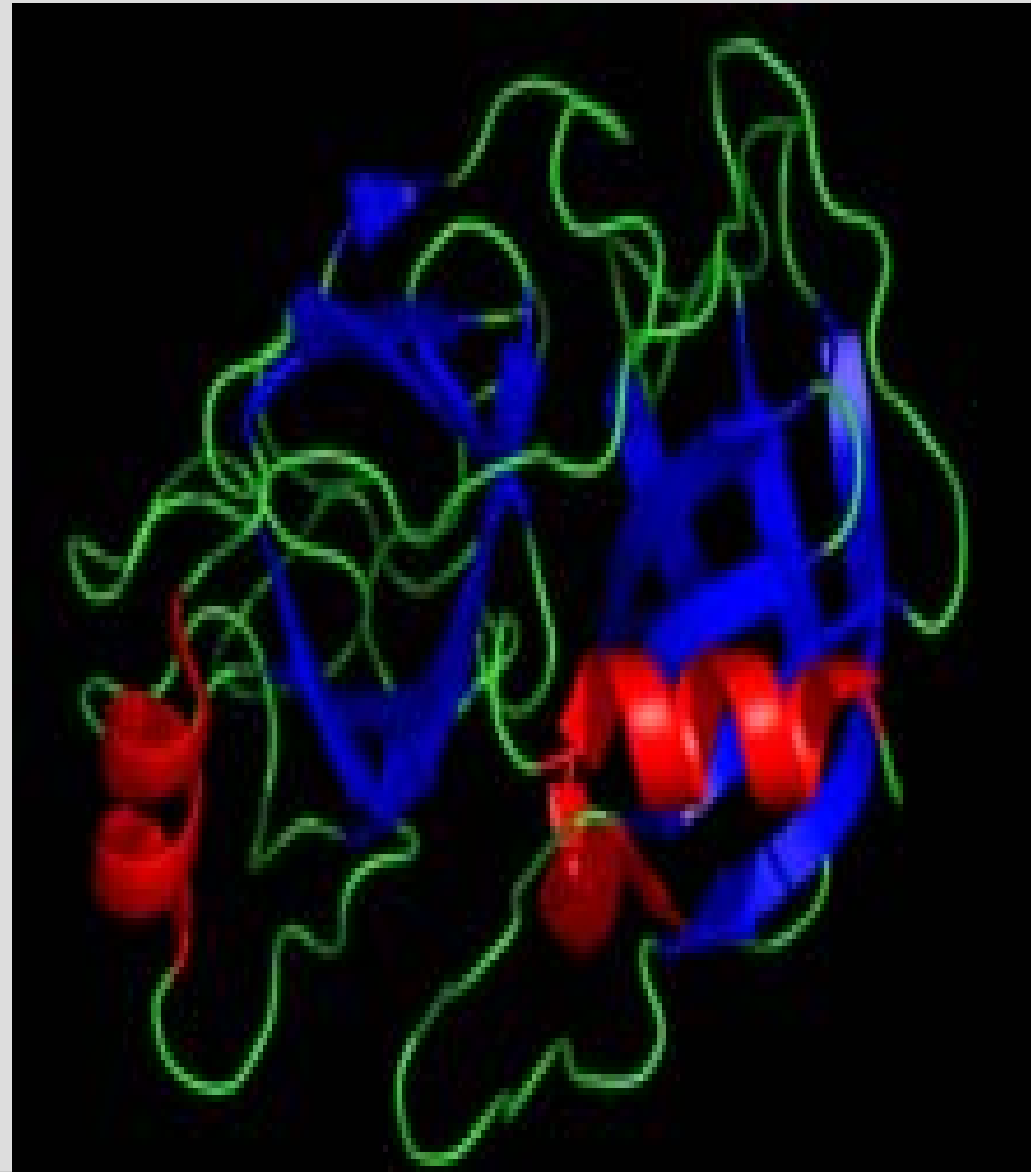


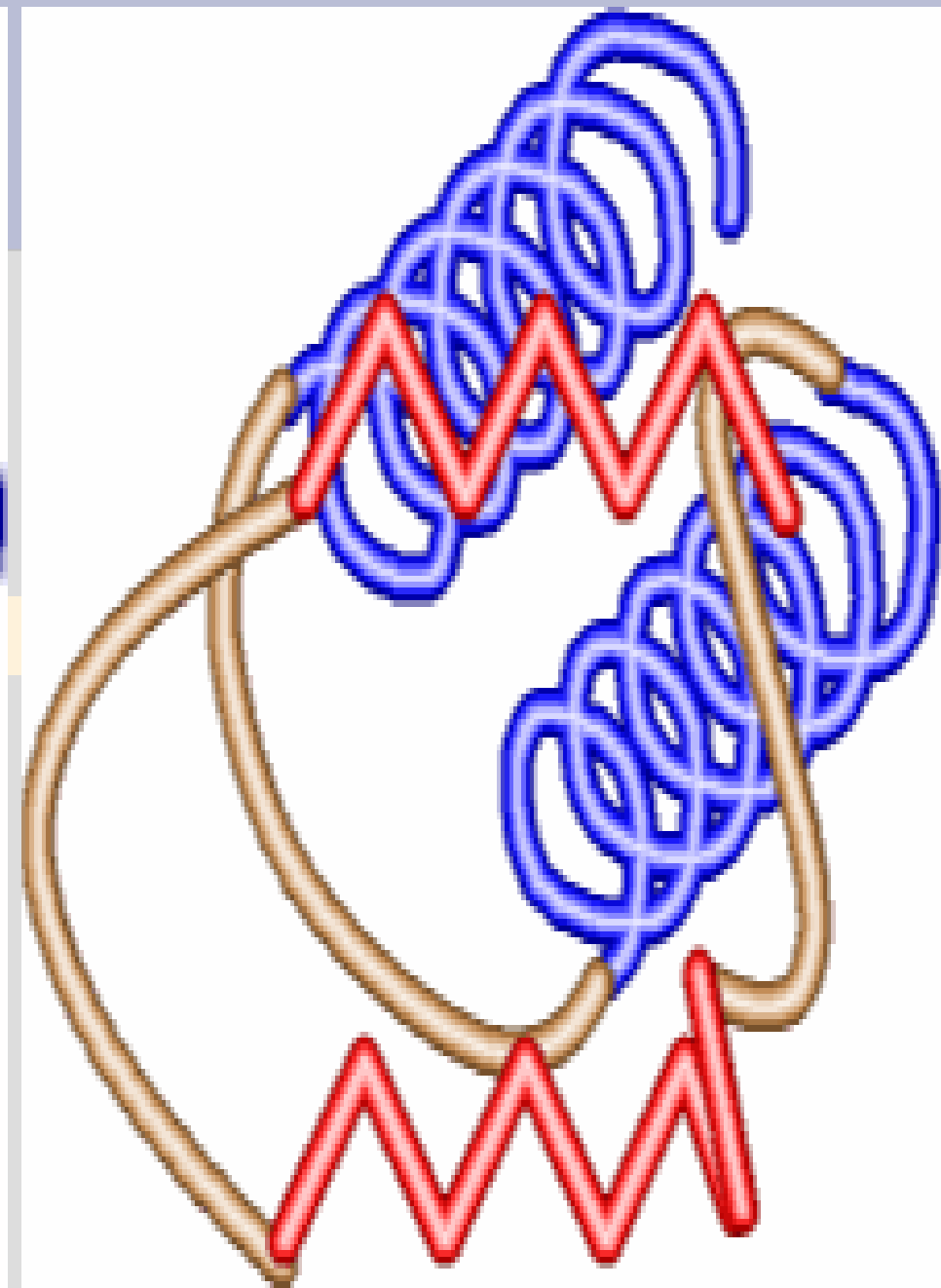
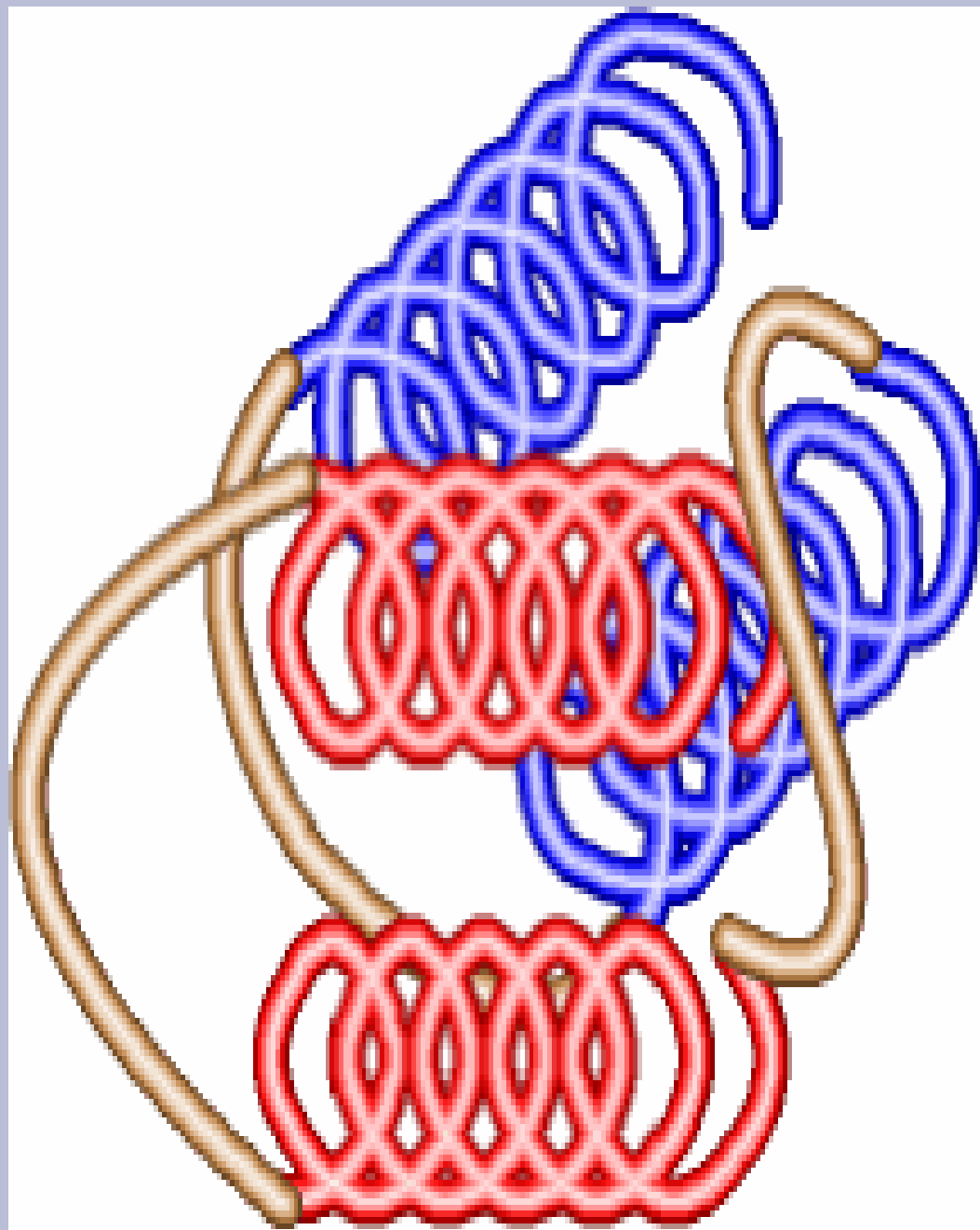
Estructura cuaternaria de las proteínas

es una proteína que consiste de más de una cadena de aminoácidos

Base biológica

- La función biológica de las proteínas depende de la estructura tridimensional.
- Esta depende de la secuencia aminoacídica
- El defecto de plegamiento condiciona la alteración de su forma espacial y la aparición de otra proteína diferente.





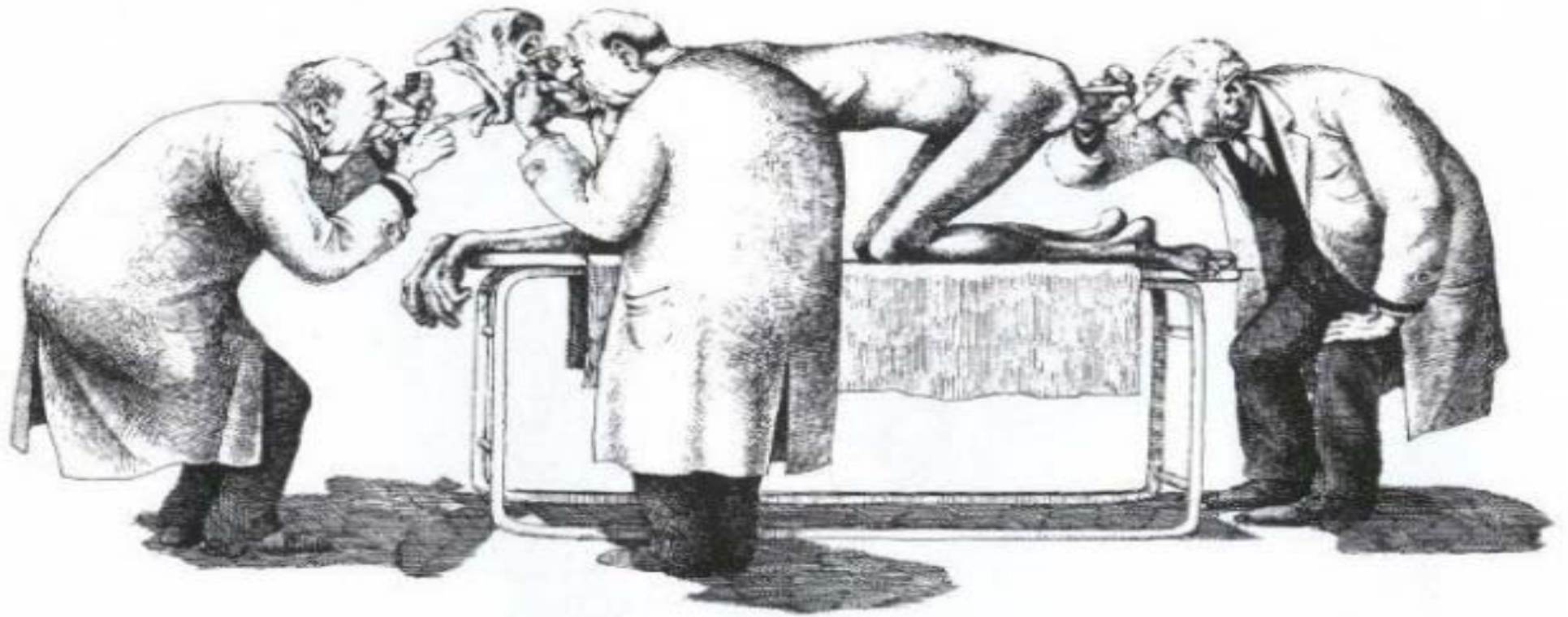
Mecanismos de producción de la enfermedad

- El fallo en el plegamiento de la proteína que se genera ha cambiado su estructura tridimensional. Es una proteína diferente. Existe un déficit de la proteína normal y por lo tanto no se realiza su función.
- El cambio en la forma y/o tamaño condiciona una asociación y un acumulo de estas proteínas anómalas en los tejidos, que acaban siendo dañados. Si bien se consigue aislar esta proteína tóxica.

Proteínas relacionadas con Enfermedades conformacionales

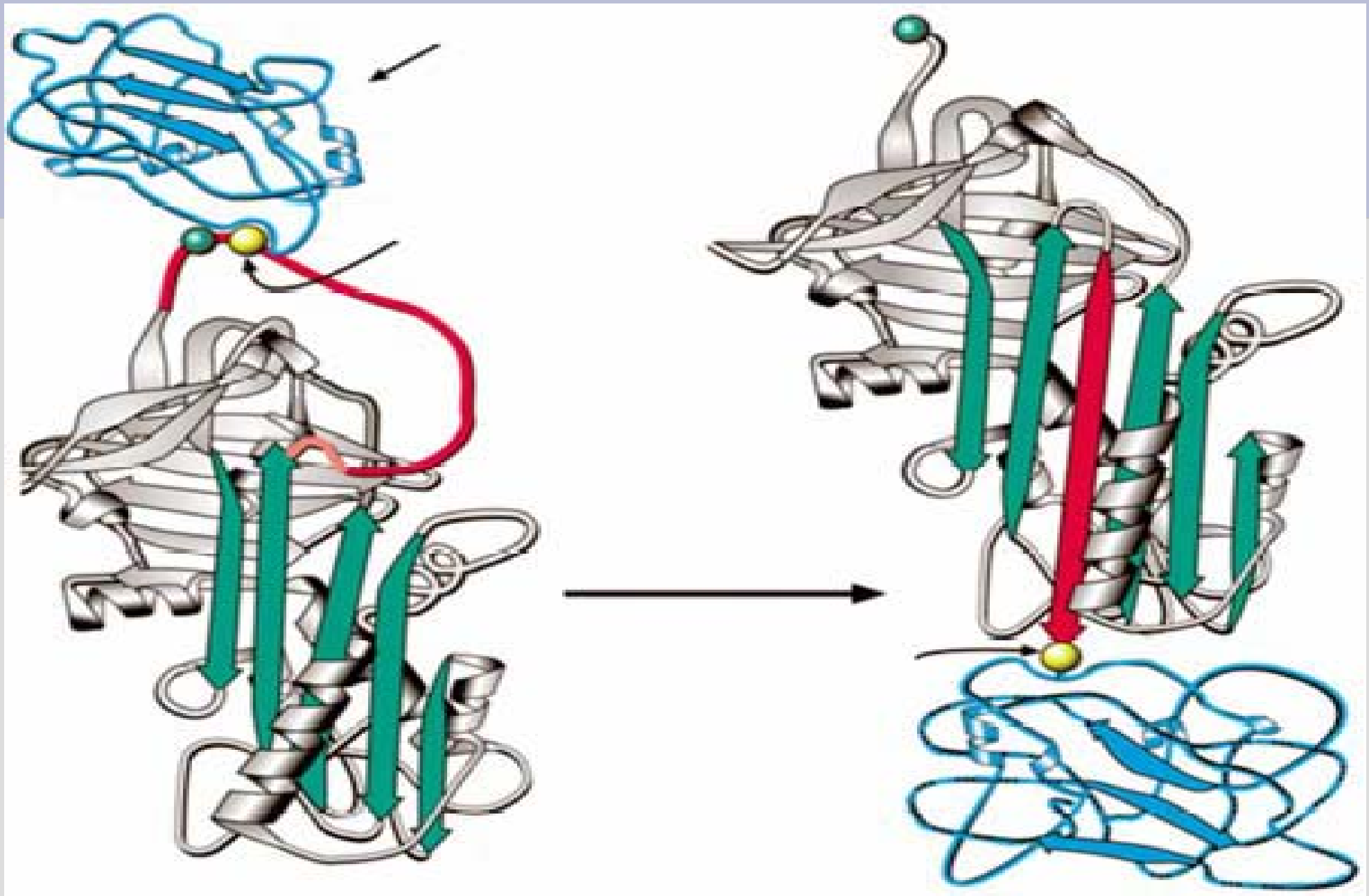
- Serpinopatias
- Proteinas priónicas
- Neuroserpinas
- Hemoglobina
- Repeticiones de Glutamina
- Proteina Tau
- Péptido B-amiloide
- Inmunoglobulinas cadenas ligeras
- Proteina CFRT
- Superoxido-dismutasa
- B2 microglobuina

Desentrañemos los misterios del cuerpo humano



1. Serpinopatias (SERina Proteasa Inhibitoria)

- En el organismo existe un equilibrio entre las proteasas y las proteínas que inhiben su actividad.
- Una familia de inhibidores de las proteasas son las serpinas (serin proteasas inhibidores)
- La estructura tridimensional de las serpinas no solo permite inhibir a las proteasas sino que además las prepara para su destrucción
- Todas las serpinas tienen la misma estructura proteica, sobre todo en su región móvil, son las mutaciones en esta región las que cambian su forma espacial y afectan a su función



Formación del complejo proteasa-antiproteasa. Modificada de: PeptoTech Inc.
Cytokines for the Americas. Serpins, Serpinopathies, and Conformational Diseases

Enfermedades asociadas a Serpinopatías

- Deficiencia de alfa1 antitripsina
- Enfermedad tromboembólica por deficiencia de antitrombina III
- Angioedema por déficit de C1 inhibidor
- Enfermedad hepática por déficit de antitripsina. Cirrosis

Deficit alfa1-antitripsina

- Esta proteina se sintetiza en el hepatocito
- 1/10 descendiente de Europeos es portador de 1 de las 2 mutaciones de alfa1-antitripsina.
- La mas común es la mutación S. En homocigotos esto condiciona una disminución del 40 % de la concentración de alfa-1. Estas personas están asintomáticas
- La mutación Z (3 % población del norte de Europa) condiciona un déficit del 85 % de las concentraciones de esta proteina. Estos niveles son insuficientes para proteger los pulmones de la proteolisis debido a la elactasa pulmonar.
- La deficiencia esta condicionada por la síntesis de una variante anómala Z alfa1-antitripsina, que se agrega en el retículo endoplásmico de los hepatocitos.

Déficit alfa1-antitripsina

Como se expresa la enfermedad

- La disminución a un 15 % en plasma de alfa1-antitripsina conlleva una incapacidad de frenar la elastasa.
- Se produce un enfisema panlobular y bronquiectasias.
- ZZ homocigotos no fumadores disminuye VEMS 45 ml/año. En fumadores 70 ml/año
- A nivel hepático la Z alfa1-antritripsina se acumula formando polímeros resistente a los procesos de degradación del retículo endoplásmico
- Este acúmulo condiciona la muerte de los hepatocitos y la evolución hacia cirrosis hepática.

Déficit de antitrombina III

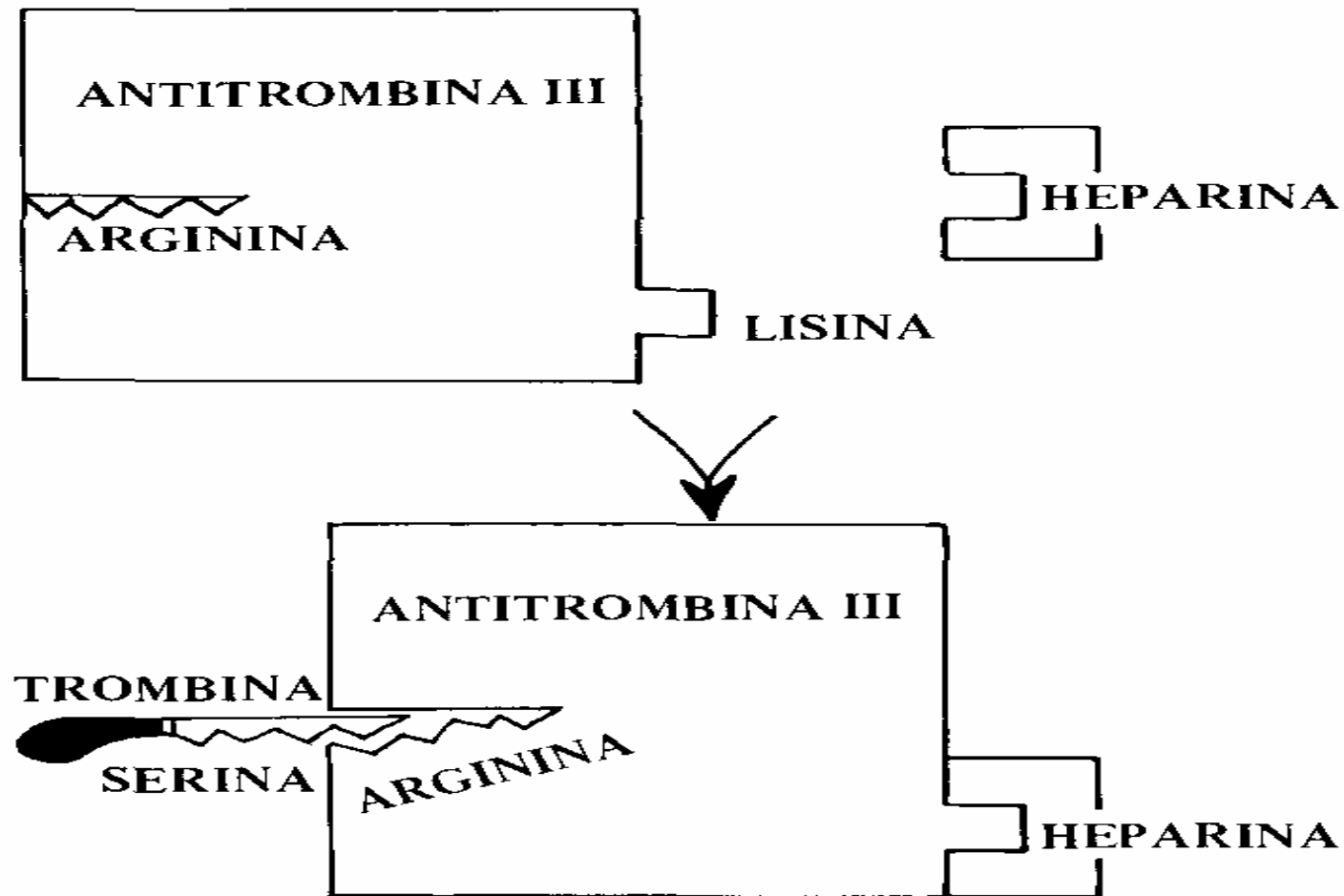
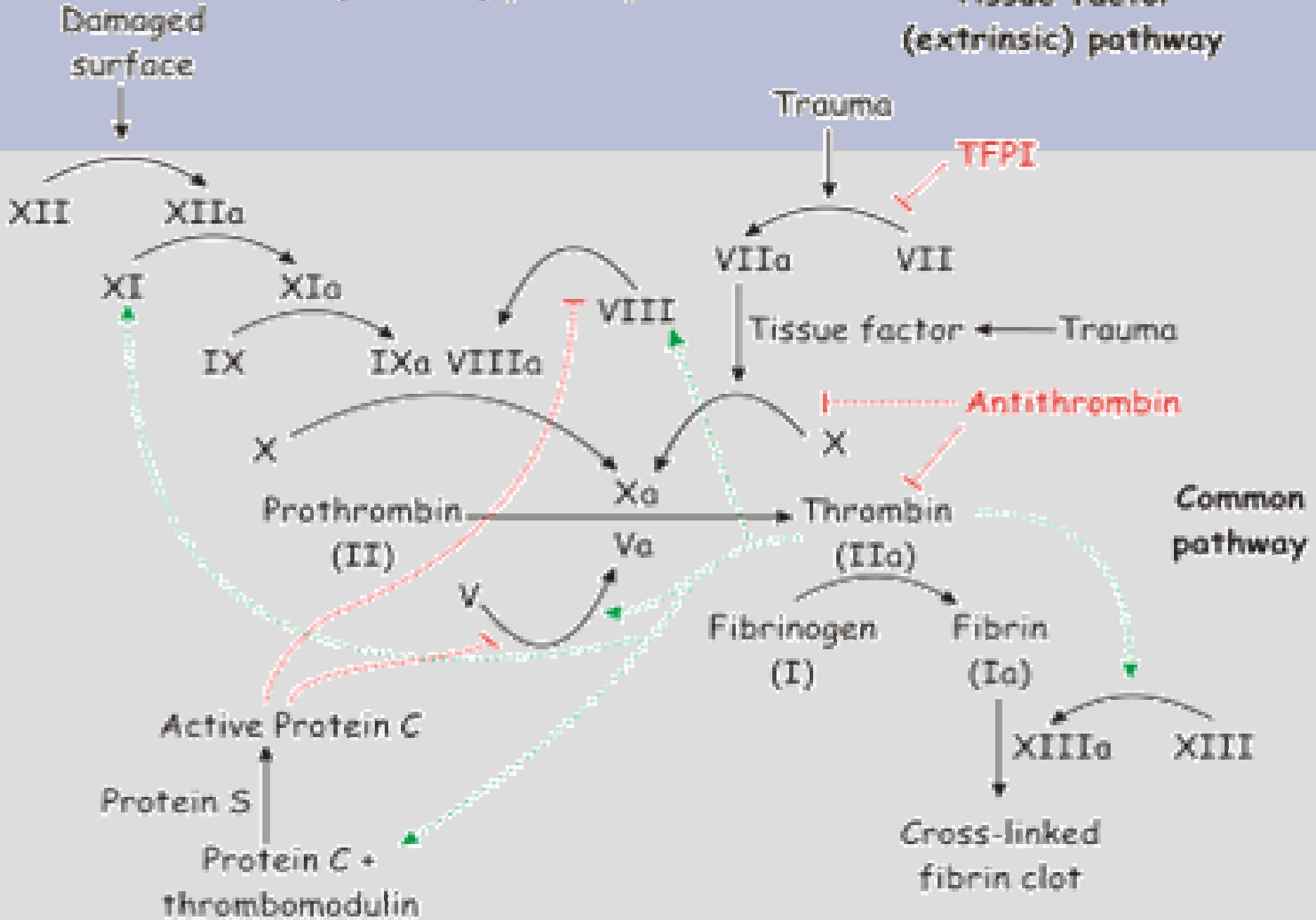


Figura 1. Diagrama que muestra en forma esquemática, la interacción de la heparina con la antitrombina III y la posterior neutralización de la trombina (90).

Contact activation (intrinsic) pathway

Tissue factor (extrinsic) pathway



Déficit antitrombina III

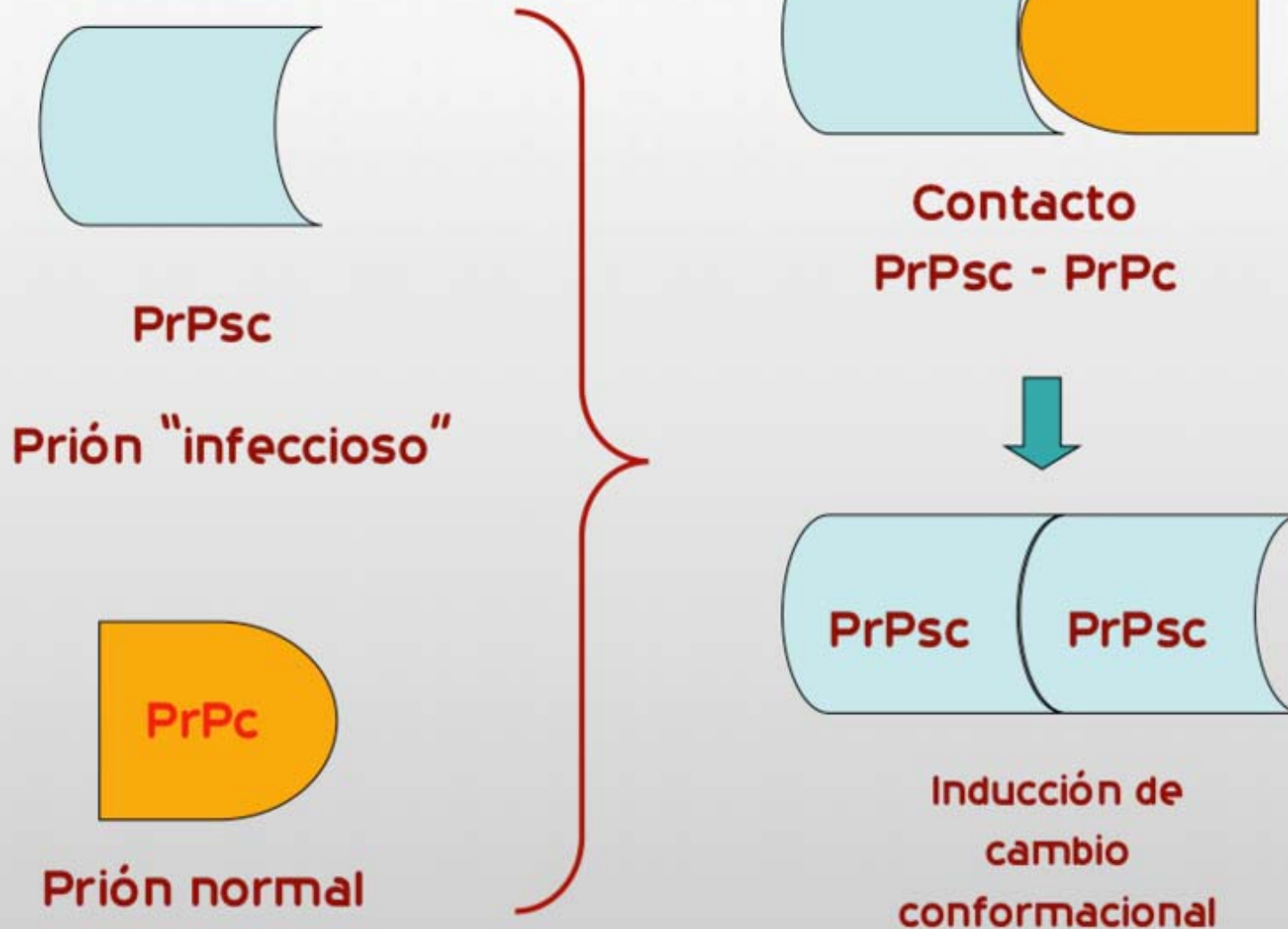
- Modelo de inestabilidad conformacional
- Los pacientes son portadores de una forma latente que mantiene su actividad con la temperatura corporal normal
- La elevación de uno pocos grados en la temperatura corporal condiciona el cambio en su estructura espacial y la evolución hacia la forma inactiva
- Esto condiciona la aparición de episodios graves de trombosis arterial o venosa durante crisis febriles, al no poder bloquear la vía común de la trombina

2. PROTEINAS PRIÓNICAS

- Los priones son proteínas que tienen alterada su estructura secundaria, teniendo un incorrecto plegamiento y alterando su estructura conformacional
- Esta alteración del plegamiento les confiere resistencia a las proteasas e indisolubilidad
- Cuando un prion entra en un organismo sano actúa sobre la forma normal del mismo tipo de prion existente en el organismo, modificándola y convirtiéndola en prion. Estos priones recién formados pueden convertir más proteínas, provocando una reacción en cadena que produce grandes cantidades de la proteína prion
- Todos los priones conocidos inducen la formación de amiloides plegado



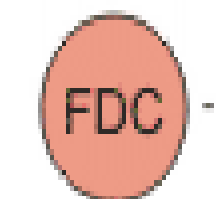
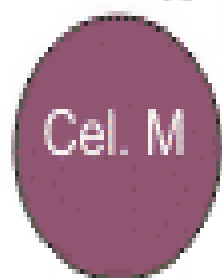
TEORÍA PRIÓNICA: ACCIÓN PrPsc



PROTEINAS PRIONICAS

- Se desconoce el mecanismo por el que una proteína prionica induce el cambio de la forma normal.
- A partir de una ingesta contaminada, el prion es transportado por el epitelio intestinal, desde donde entra a las células M especializadas en el transporte de macromoleculas. A continuación, el agente entra dentro de las células migratorias y de los macrófagos.
- Se sintetiza un anticuerpo contra el prion, pero no tiene ninguna eficacia, causa por la cual el prion es transportado por el sistema inmunitario y se acumula en bazo y los ganglios linfáticos, que están muy innervados. Este hecho produce el contagio al tejido nervioso y la consecuente muerte neuronal

Tracto Gastrointestinal

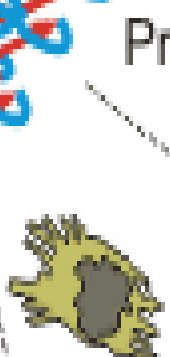


Placas de Peyer



PrP⁺ or PrP⁻

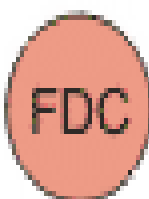
Sistema del Complemento Macrófagos



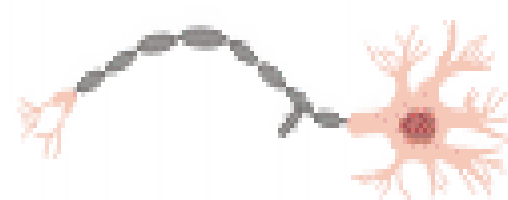
Prion

Sangre?

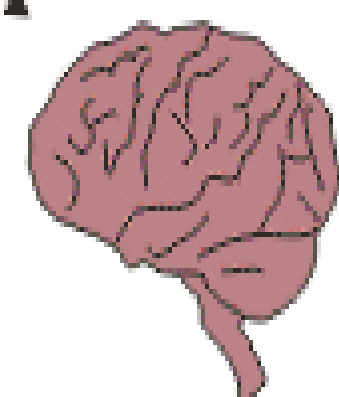
PrP^B



Linfotoxina- β



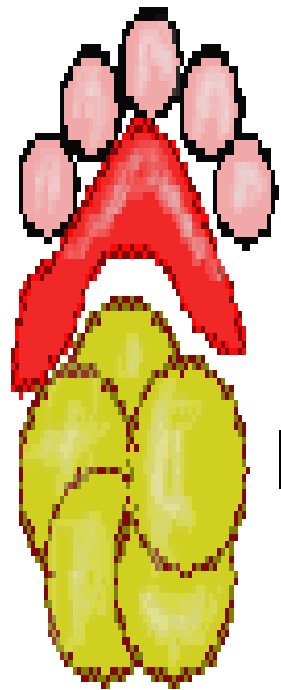
Neuronas Simpáticas o Parasimpáticas



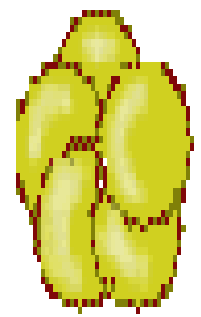
Agregación de PrP^{Bc}
Activación de microglia
Alteración sináptica
Apoptosis neuronal
Placas amiloideas

Paso mediado por célula dendrítica putativa

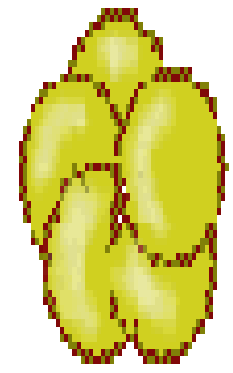
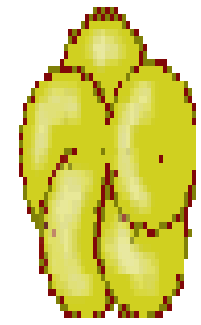
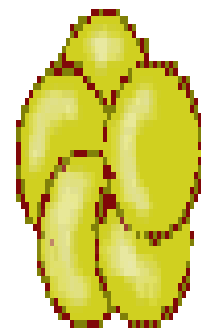




Proteina PPr
patògena

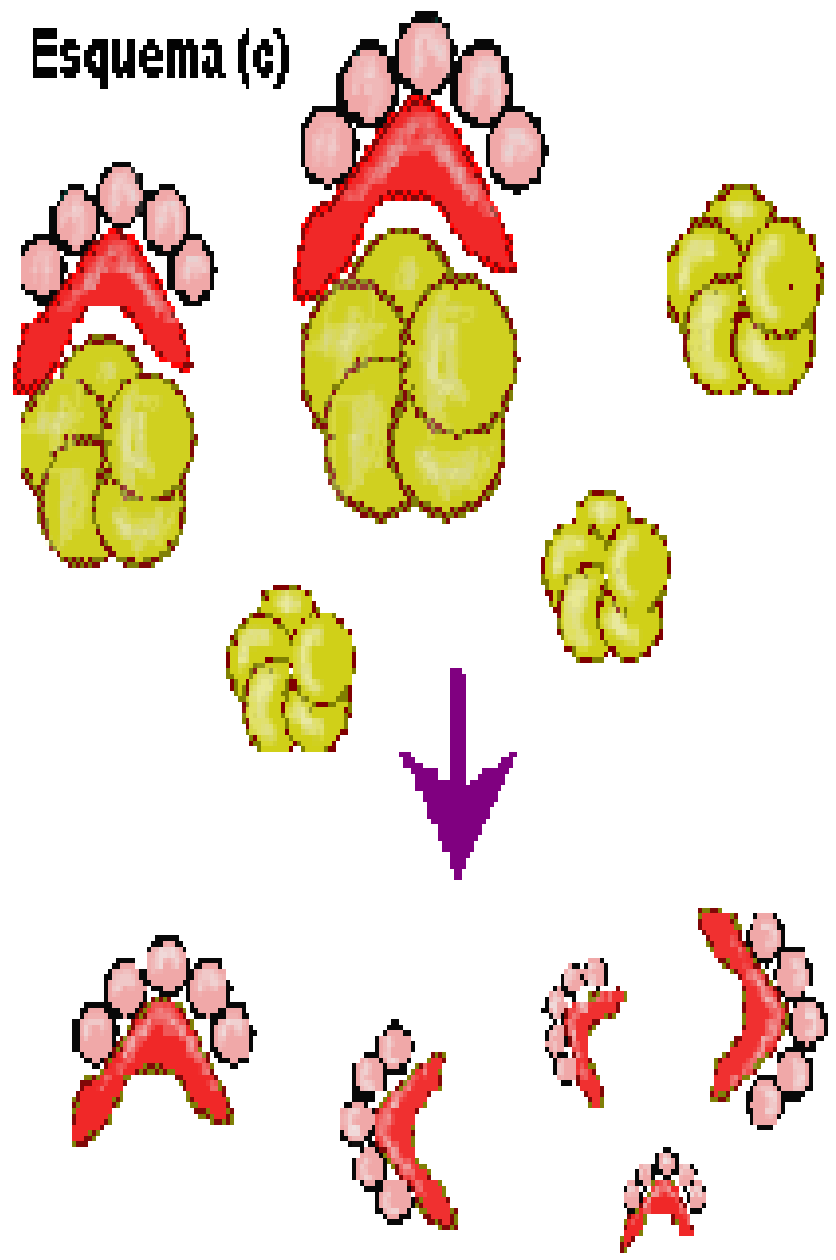


Proteina PPr
normal



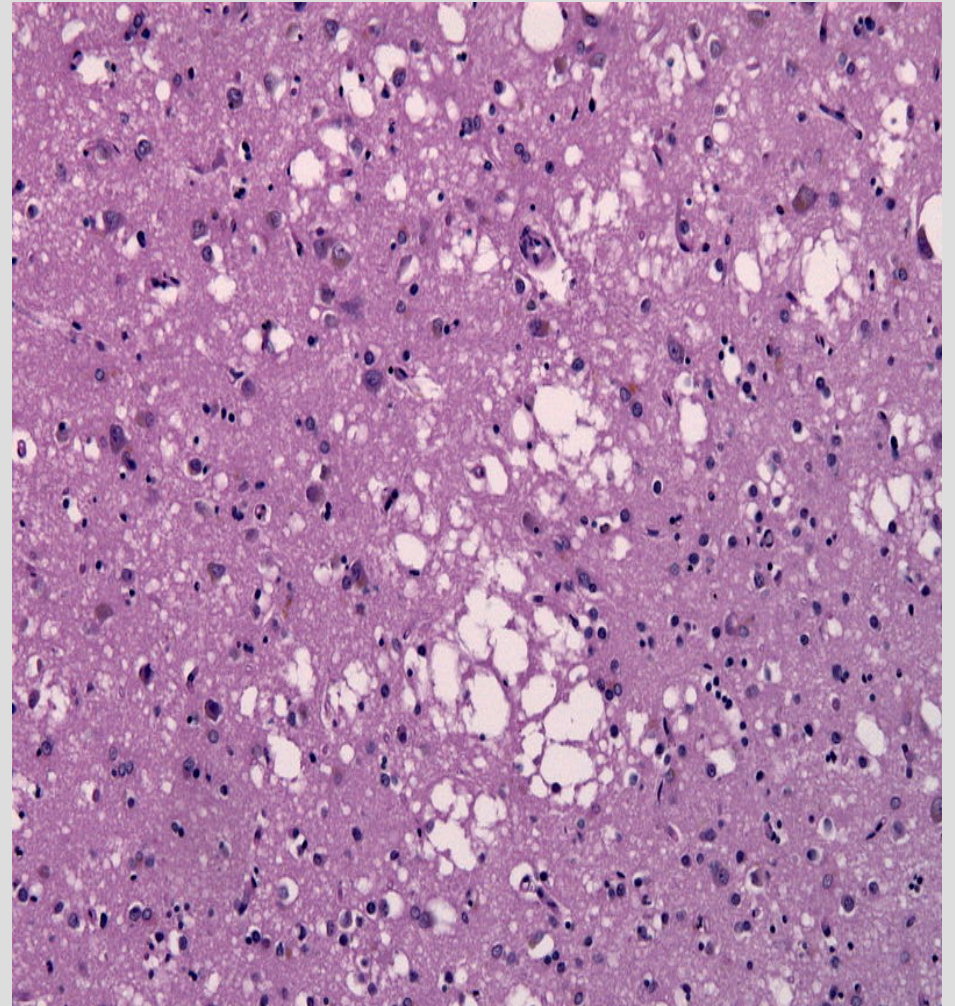
Esquema (a)

Esquema (c)



PROTEINAS PRIÓNICAS

- Los priones son resistentes a las proteasas de los lisosomas e insolubles.
- El acúmulo del prión en los lisosomas produce un aumento de volumen y lisis.
- La lisis acidifica la neurona y conduce a su muerte.
- Los espacios que dejan las neuronas muertas dan al cerebro un aspecto de esponja



Enfermedades inducidas por acúmulo de priones

- Enfermedad de Creutzfeld-Jacob relacionada con la proteína priónica Cj
- Encefalopatía espongiforme bovina con la proteína priónica Sc, variante adquirida relacionada con la ingesta de productos derivados de reses
- Enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, enfermedad genética
- Insomnio familiar fatal, la degeneración es a nivel talámico, puede ser familiar o hereditaria y se caracteriza por un insomnio intratable e irreversible

3. Neuroserpinas y demencias conformacionales

- Las neuroserpinas son proteínas sintetizadas y secretadas por las neuronas, principalmente durante su crecimiento, con el fin de promover el desarrollo de la sinapsis.
- La síntesis de neuroserpinas con alteraciones homólogas a las descritas en el déficit de Alfa-1 antitripsina condiciona el acúmulo intracelular de polímeros, formando cuerpos de inclusión.
- Existe una relación directa entre la magnitud del depósito de estas proteínas y la magnitud de la enfermedad.
- De otro lado la susceptibilidad de las neuronas a la sobrecarga de los mecanismos proteolíticos se incrementa con la edad, lo que explicaría el retraso en el desarrollo de estas enfermedades neurodegenerativas.

3. Neuroserpinas

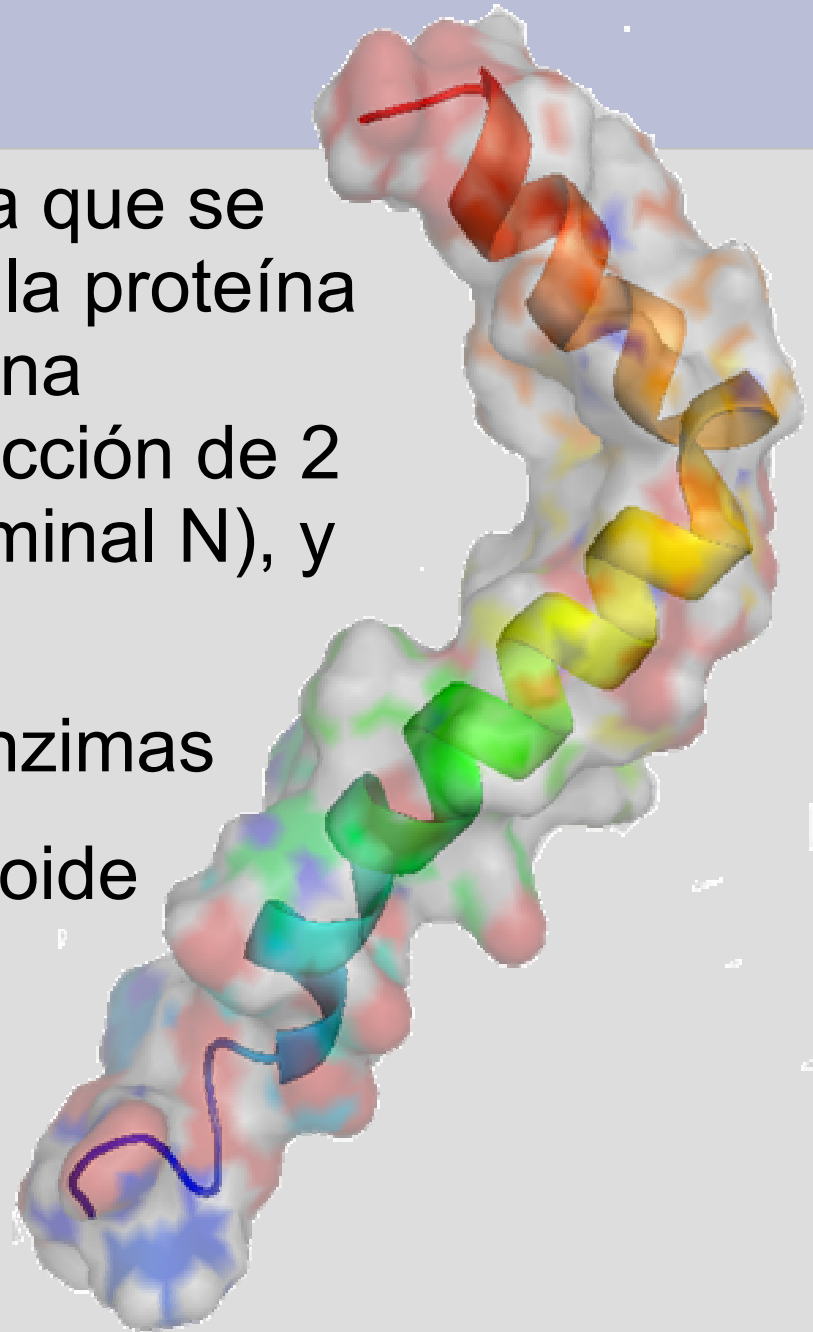
- La distribución regional de los agregados (Cuerpos de Collins) es lo que va a conferir características diferentes y definir cada demencia conformacional.
- Otro factor que va a definir la patología es el grado de inestabilidad conformacional derivada de la mutación en la proteína. Si resulta muy inestable, el desarrollo de la enfermedad es precoz, el depósito mas localizado y la clínica mas focal (ejemplo epilepsia mioclónica por deposito en nucleos de talamo y cerebelo)
- Si se da una menor inestabilidad la distribución del deposito se produce lentamente y con afectación cortical difusa, dando lugar a una demencia progresiva

3 Neuroserpinas

- Encefalopatía familiar con cuerpos de inclusión
- Epilepsia mioclónica progresiva
- Enfermedad mioclónica atípica

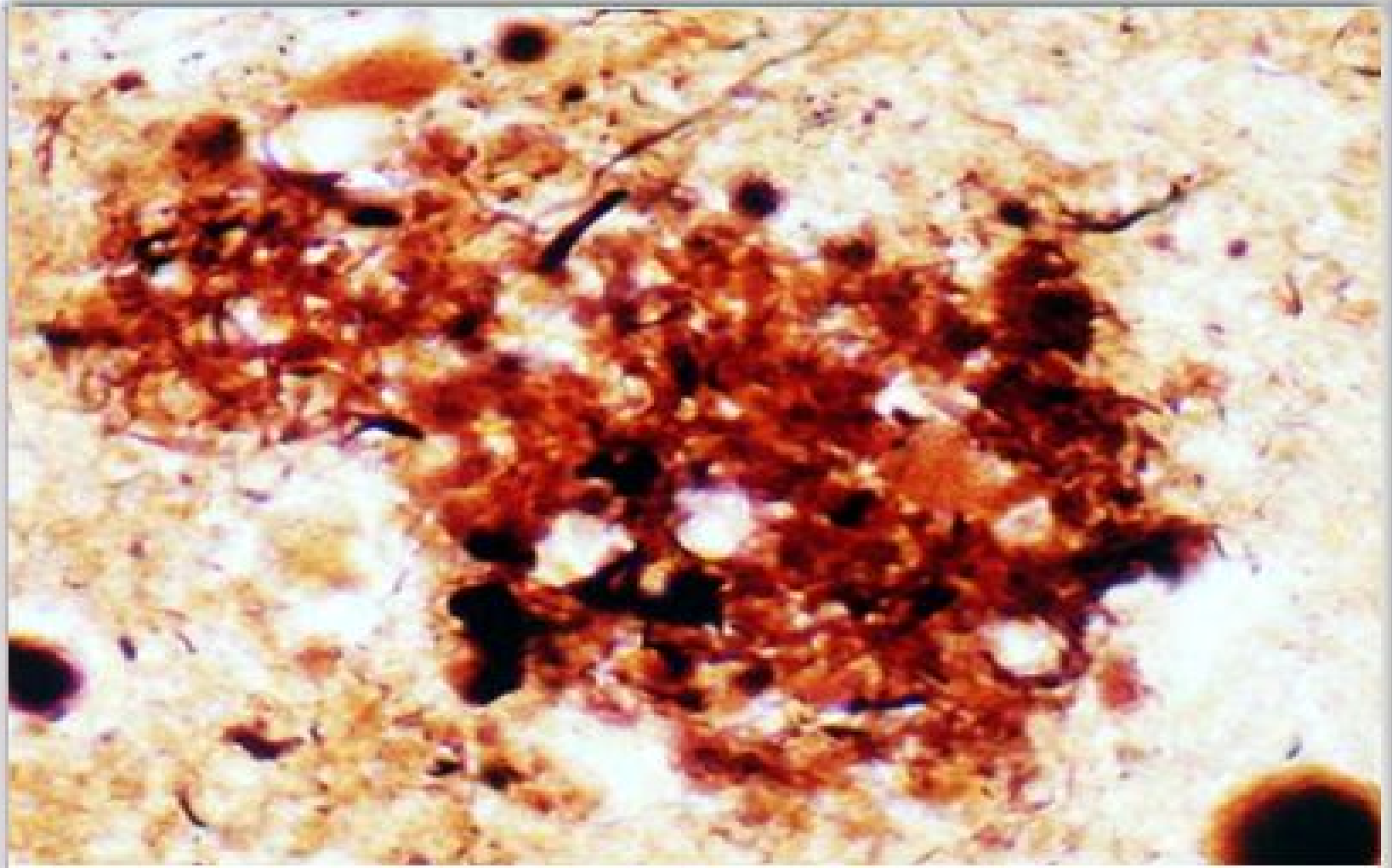
4. Deposito de B-Amiloide

- El beta-amiloide es una proteína que se origina a partir de la sección de la proteína de transmembrana APP, (proteína precursora de amiloide) por la acción de 2 enzimas; la Beta-secretasa (terminal N), y Gamma-secretasa (terminal C)
- En teoría el bloqueo de estas enzimas bloquearía la síntesis de B-amiloide
- Las placas neuríticas son el resultado del acumulo de B-amiloide y de Apolipoproteina E



4. Deposito de B-Amiloide

- El problema común de esta proteína es la alteración del plegamiento que condiciona la formación de esta proteína fibrilar y el deposito proteico
- El acúmulo de esta proteína da lugar a:
 - Enfermedad de Alzheimer
 - Enfermedad de Alzheimer familiar
 - Síndrome de Down



Placas neuríticas de amiloide

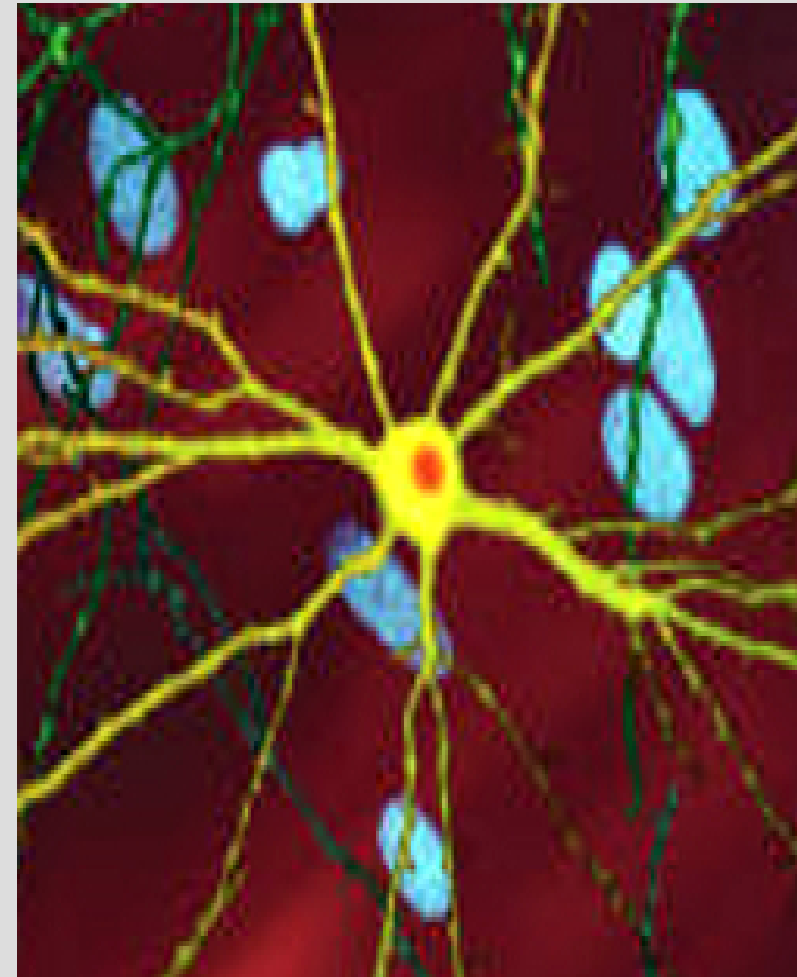
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

4. Deposito de repeticiones de glutamina (Huntintina)

- Huntinina es una proteína de función desconocida presenta en tejido cerebral
- El defecto se debe a una expansión de tripletes CAG que codifican la síntesis de la glutamina. En la secuencia original hay 34 repeticiones, y en la enfermedad, más de 40. De cree que esas «colas adicionales de glutamina», hacen que las proteínas interaccionen entre sí de manera hidrofóbica y se facilite la formación de precipitados y depósitos proteicos en el cerebro.
- En las enfermedades por expansión de tripletes, es frecuente que un ligero incremento en el número de repeticiones no produzca la enfermedad, pero que ese incremento se transmita a las generaciones futuras, produciéndose, en cada gametogénesis, un incremento en el número de repeticiones, hasta finalmente inducir la enfermedad

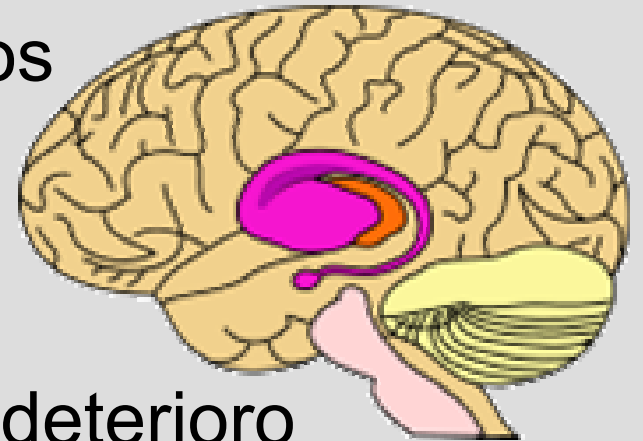
4. Enfermedad de Huntington

- Desde el punto de vista anatómopatológico se produce una degeneración neuronal en las neuronas medianas (en las neuronas espinosas medias), conservándose las neuronas grandes. Se inducen daños graves y visibles en el cuerpo estriado (en el núcleo lenticular y el núcleo caudado) del cerebro, además de atrofia del cerebro en las zonas parietales, frontal de la corteza cerebral, en el tálamo y el putamen



4. Enfermedad de Huntington

- Afectación de cuerpo estriado (núcleo lenticular y caudado en naranja) condicionan movimientos coreicos, alteraciones del lenguaje
- Afectación de putamen (rosa)
- Atrofia corteza frontal y talamo con deterioro progresivo del nivel cognitivo, que evoluciona hacia la demencia.



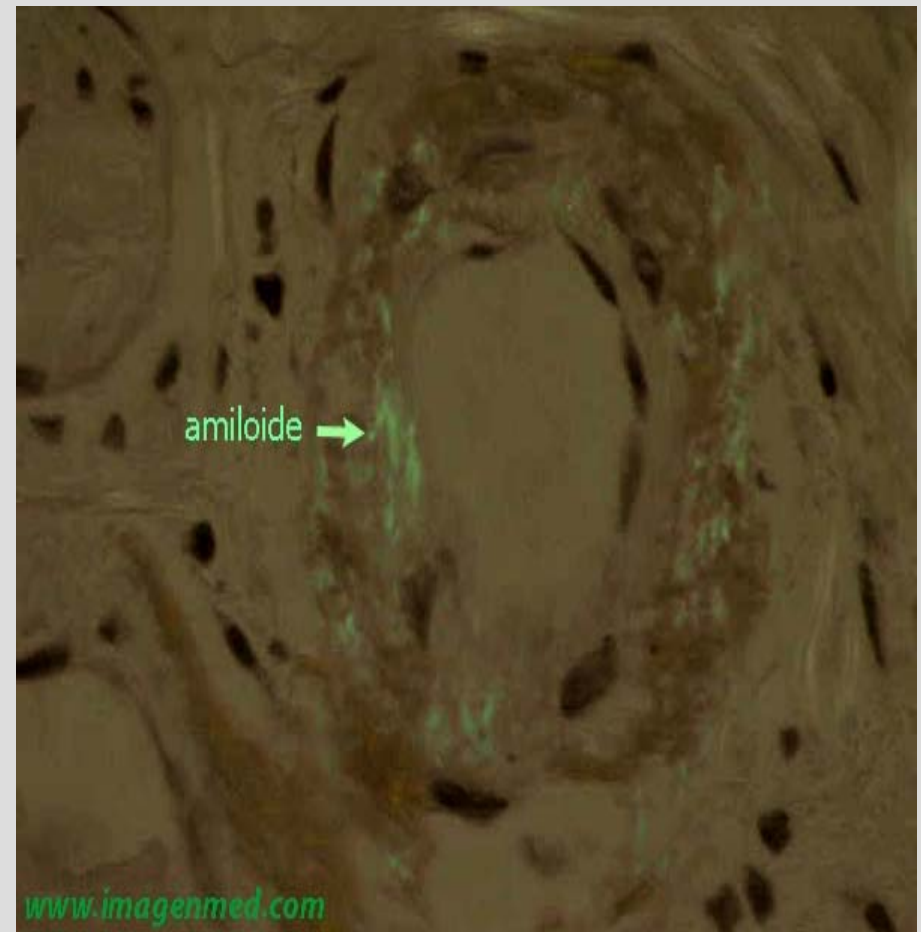
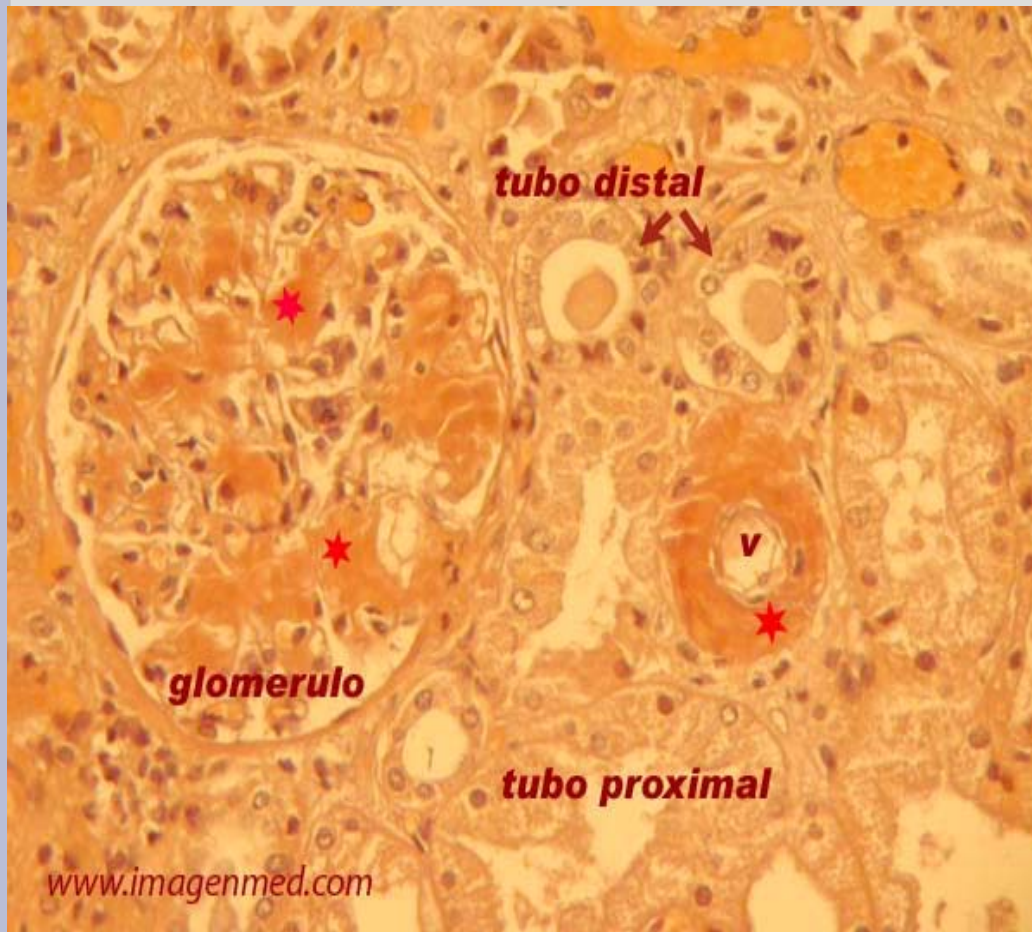
5. Amiloidosis

- Término genérico que hace referencia a un grupo de enfermedades que tienen en común el depósito extracelular de un material proteico denominado amiloide (Fue acuñado por Virchow por su similitud al almidón) y que se tiñe con tinción Rojo Congo.
- Este material es insoluble y resistente a la proteólisis
- 95% del material amiloide está formado por fibrillas de amiloide que provienen de precursores solubles que adquieren una estructura secundaria anormal en lámina β -antiparalela. El otro 5% corresponde a factores que contribuyen a la estabilización de las fibrillas, de los cuales los más importantes son el componente sérico P

5. Amiloidosis

- Es un trastorno que depende de un plegamiento determinado de la secuencia de aminoácidos, no importando cuál sea esta. Cualquier proteína que adquiriera ese plegamiento y esas características físico-químicas, es amiloide. De esta manera, no existe una única proteína del amiloide:
- - Cadelas ligeras. Amiloidosis sistémica
 - B2 Microglobulina Amiloidosis relacionadas con hemodiálisis, amiloidosis prostática
 - Apolipoproteína: Polineuropatía amiloide
 - Lisozina: Amiloidosis visceral familiar
 - Transtiretina ATTR amiloidosis sistémica senil, Amiloidosis cardiaca familiar
 - Proteína amiloide sérica. Amiloidosis sistémica reactiva

5. Amioidosis



6. Otras enfermedades conformacionales

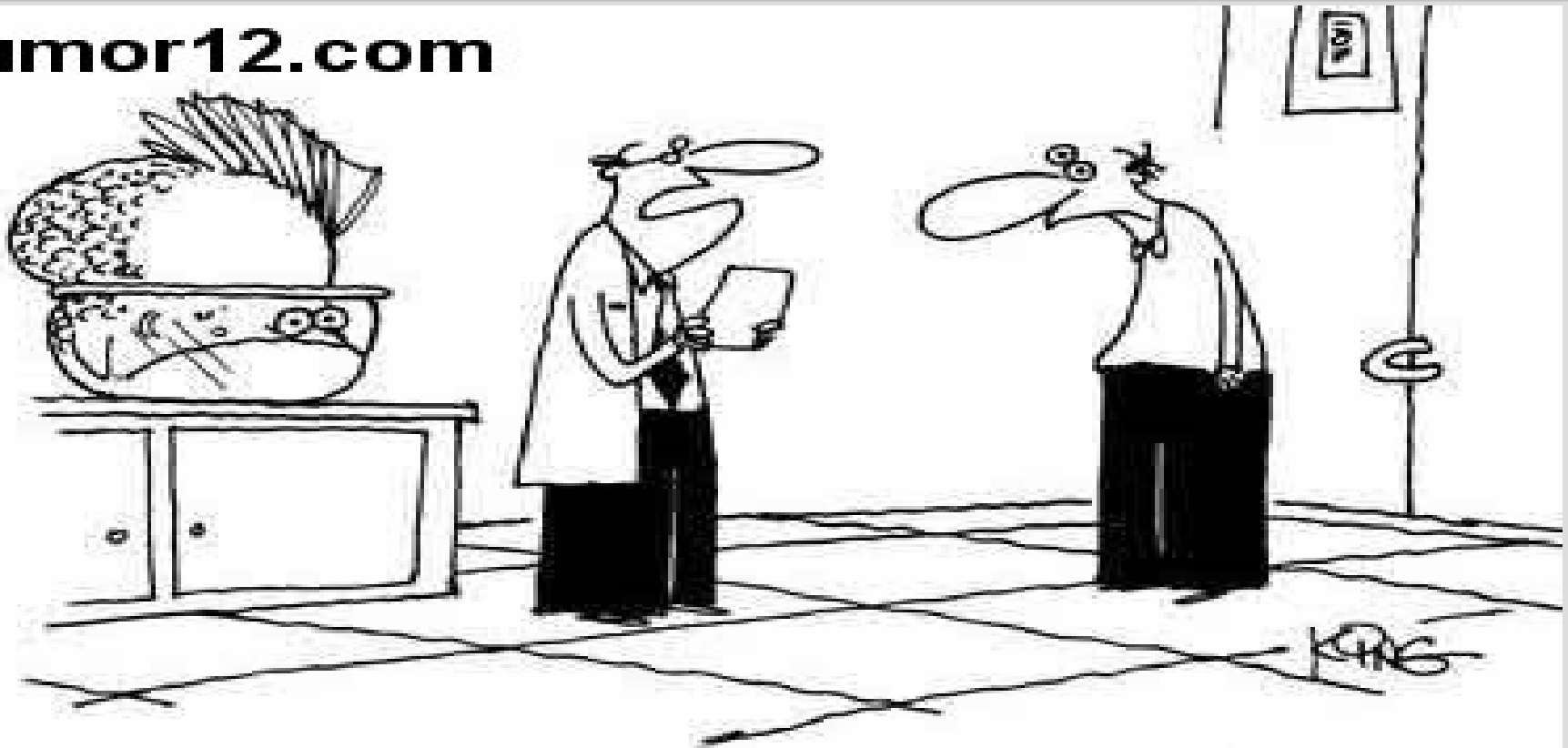
- Demencia frontotemporal o enfermedad de Pick, producida por depósito de proteína Tau
- Fibrosis quística por depósito de proteína CFTR
- Esclerosis lateral amiotrófica por depósito de Superoxido-dismutasa
- Diabetes tipo 2 relacionada con depósito de amilina
- Parkinson familiar relacionada con depósito de alfa-sinucleína

Perspectivas de tratamiento

- Diseño de fármacos que bloqueen la síntesis de proteínas aberrantes (ejemplo bloqueando las enzimas que transforman la APP en B-amiloide)
- Diseño de fármacos que bloqueen la liberación de la proteína aberrante y por lo tanto su acúmulo.
- Anticuerpos contra el péptido B-amiloide
- Utilización de Chaperonas

Experimentos. Chaperonas

Humor12.com



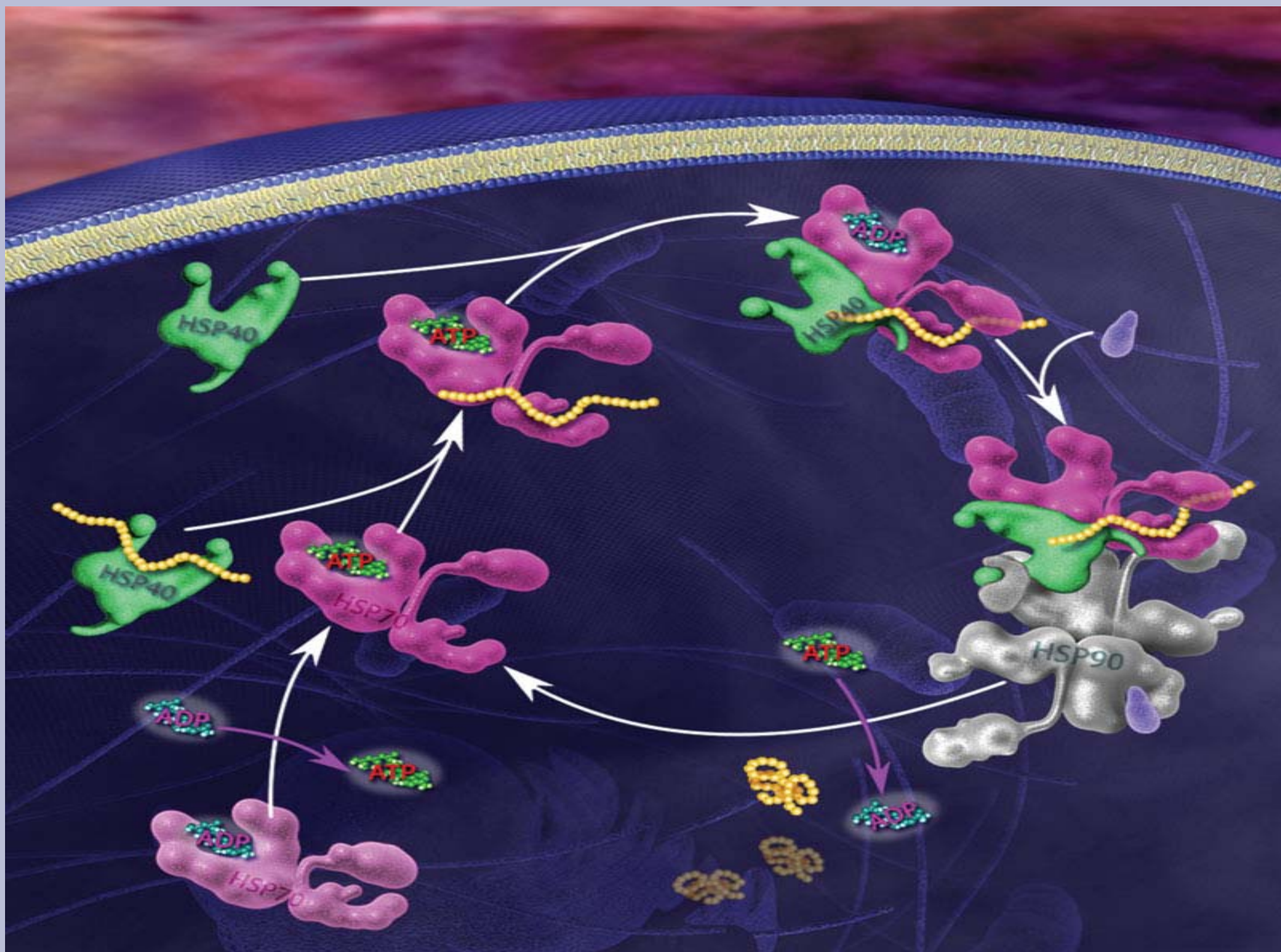
Despues de muchas pruebas llegamos a la conclusion de que la baja actividad de su pez se debe a falta de espacio en la pecera

Chaperonas

- Toda la información que precisa una proteína para plegarse reside en su propia secuencia.
- Sin embargo el interior de la célula está tan repleto de proteínas que aparecen problemas de agregación, pues los intermediarios del plegamiento pueden tener expuestas regiones hidrófobas que son "pegajosas".
- Para evitar estos problemas o los que surgen como consecuencia de un estrés térmico, la célula expresa proteínas auxiliares o chaperonas que secuestran temporalmente las conformaciones no plegadas, o desnaturalizan las mal plegadas y les dan otra oportunidad de plegarse correctamente

Chaperonas

- Las **proteínas chaperonas** son un conjunto de proteínas presentes en todas las células, muchas de las cuales son proteínas de choque térmico, (se liberan con elevación de temperatura) cuya función es la de ayudar al plegamiento de otras proteínas recién formadas.
- No forman parte de la estructura primaria de la proteína funcional, sino que sólo se unen a ella para ayudar en su plegamiento, ensamblaje y transporte celular a otra parte de la célula donde la proteína realiza su función. Los cambios de conformación tridimensional de las proteínas pueden estar afectados por un conjunto de varias chaperonas que trabajan coordinadas



Chaperonas

- Por otro lado existen moléculas de bajo peso que reconocen a proteínas que originan enfermedades conformacionales, se unen a ellas estabilizándolas o inhibiendo su agregación. Son las denominadas chaperonas farmacológicas para diferenciarlas de las chaperonas que existen en nuestro organismo
- Estas moléculas se unen de forma selectiva a las formas inmaduras de las proteínas anómalas, influyendo en su plegado.
- Existen también sustancias, denominadas chaperonas químicas, como el glicerol o la trimetilamina que favorecen la maduración de varias proteínas asociadas a enfermedades conformacionales, si bien no queda claro cual es su mecanismo de acción.

CONCLUSIONES

El futuro, al igual que la estabilidad, no es algo que se pueda dar, se tiene que construir