



Original

Catepsina K como biomarcador de afectación ósea en la enfermedad de Gaucher tipo 1



Joaquín Bobillo Lobato^a, Pilar Durán Parejo^a, Ramiro J. Núñez Vázquez^b y Luis M. Jiménez Jiménez^{a,*}

^aServicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^bServicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de agosto de 2014

Aceptado el 20 de noviembre de 2014

On-line el 4 de febrero de 2015

Palabras clave:

Enfermedad de Gaucher

Remodelado óseo

Daño óseo

Biomarcador

Catepsina K

RESUMEN

Fundamento y objetivo: La enfermedad de Gaucher es un trastorno hereditario, que se origina como consecuencia del déficit de la actividad β -glucocerebrosidasa ácida, responsable de la degradación de glucosilceramida hasta ceramida y glucosa. Aunque el trastorno de base es fundamentalmente hematológico, el hueso es la segunda estructura más frecuentemente afectada. La catepsina K (CATK) es una enzima implicada en el proceso de remodelado óseo, habiéndose propuesto que la determinación de sus concentraciones séricas podría aportar información complementaria a la de otros biomarcadores. **Pacientes y métodos:** Se realizó un estudio en 20 controles sanos y 20 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, de las comunidades autónomas de Andalucía y Extremadura. Se determinaron como biomarcadores de remodelado óseo la *bone alkaline phosphatase* (B-ALP, «fosfatasa alcalina ósea»), el *amino-terminal propeptide of procollagen type 1* (P1NP, «propéptido aminoterminal del procolágeno 1»), la β -Cross Laps, *carboxy-terminal telopeptide of collagen type 1* (CTX, «fracción β del colágeno tipo 1») y CATK por técnicas de electroquimioluminiscencia y enzimoimmunoanálisis.

Resultados: Existe un incremento en los niveles de CATK y las ratios CATK/P1NP y CATK/B-ALP en los pacientes con Gaucher tipo 1 respecto a la media obtenida en el grupo control. Por otro lado, considerando la existencia o no de manifestaciones óseas en el grupo de pacientes, la CATK y la ratio CATK/P1NP muestran niveles medios superiores en aquellos pacientes con daño óseo respecto a los que no lo presentan.

Conclusiones: Aunque los estudios radiológicos constituyen el *gold-standard* para el seguimiento de enfermedad ósea en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, debe considerarse la utilidad de la CATK como posible indicador de daño óseo en estos pacientes. Asimismo, este parámetro puede utilizarse en la monitorización del tratamiento de la enfermedad ósea.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cathepsin K as a biomarker of bone involvement in type 1 Gaucher disease

ABSTRACT

Keywords:

Gaucher disease

Bone remodelling

Bone damage

Biomarkers

Cathepsin K

Background and objective: Gaucher disease is an inherited disorder caused by deficit of acid β -glucocerebrosidase, responsible for the degradation of glucosylceramide to ceramide and glucose. Although the disorder is primarily hematologic, bone is the second most commonly affected structure. Cathepsin K (CATK) is an enzyme involved in bone remodelling process. It has been proposed that determination of its serum concentrations may provide additional information to other biomarkers.

Patients and methods: The study included 20 control subjects and 20 Gaucher type 1 patients from Andalusia and Extremadura regions. We analyzed the biomarkers of bone remodelling: the bone alkaline phosphatase (B-ALP), the N-terminal propeptide of type 1 procollagen (P1NP), the β carboxyterminal telopeptide of type 1 collagen (CTX) and the CATK through electrochemiluminescence and immunoassay techniques.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lmjimenezj@telefonica.net (L.M. Jiménez Jiménez).

Results: There is an increase in levels of CATK, CATK/P1NP and CATK/B-ALP ratios in type 1 Gaucher patients compared to the control group. Considering the existence of skeletal manifestations in the patient group, the CATK and CATK/P1NP ratio showed higher levels in patients with bone damage compared to those without it.

Conclusions: Although imaging studies are the *gold standard* for monitoring bone disease in type 1 Gaucher patients, the utility of CATK should be considered as a possible indicator of bone damage in these patients. Furthermore, this parameter can be used in the monitoring of the treatment of bone pathology.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Gaucher (EG) es un trastorno hereditario de carácter autosómico recesivo, siendo la más común de las enfermedades de depósito lisosomal, con una prevalencia global de 1/50.000 individuos¹. Se produce por el déficit de la actividad enzimática lisosomal β -glucocerebrosidasa ácida (EC 3.2.1.45), que cataliza la degradación de la glucosilceramida hasta ceramida y glucosa². El depósito de la glucosilceramida no metabolizada en los macrófagos (denominados así células de Gaucher), origina alteraciones en diferentes órganos, fundamentalmente hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea³.

La enfermedad tiene 3 formas de presentación de las que el Gaucher tipo 1 es la más común. Según los últimos datos del Registro Internacional de Pacientes Gaucher (www.gaucherregistry.com) más del 90% de los pacientes se incluyen dentro de este tipo, con una proporción similar entre sexos y una edad al diagnóstico que oscila entre los 4 y los 30 años, con una media en torno a los 19 años. Existe una amplia variabilidad tanto en la edad de manifestación como en la evolución, gravedad de los síntomas y número de órganos afectados. La mayoría de los enfermos tienen fatiga, esplenomegalia, anemia, trombocitopenia, hepatomegalia y trastornos esqueléticos. Esta enfermedad no presenta alteraciones en el sistema nervioso central⁴, por lo que se la denomina forma no neuronopática en contraposición con la EG tipo 2 (neuronopática aguda) y EG tipo 3 (neuronopática crónica), formas menos prevalentes y con mayor morbimortalidad⁵.

Aunque el trastorno de base de la EG tipo 1 es fundamentalmente hematológico, el hueso es la segunda estructura más frecuentemente afectada. Más del 80% de los pacientes presentan alteraciones óseas (infiltraciones, dolores atípicos, osteomielitis asépticas, necrosis avascular, remodelación inadecuada con deformaciones óseas, fracturas patológicas, etc.) responsables de la elevada morbilidad existente⁶. La enfermedad ósea de la EG tipo 1 se origina directa o indirectamente por la infiltración de las células de Gaucher en la médula ósea, hecho documentado en casi todos los pacientes mediante biopsia o resonancia magnética, realizada fundamentalmente en vértebras lumbares y/o fémur⁷. La variabilidad observada en las alteraciones del metabolismo óseo en los pacientes con EG hace pensar que hay factores individuales que pueden desempeñar un importante papel en las mismas⁵.

Las células de Gaucher, que son macrófagos activados, secretan diversos factores responsables directamente del daño tisular local⁸. Adicionalmente, mediante la selección y la activación de macrófagos proinflamatorios clásicos y, posiblemente otras células, se origina en el microambiente de la médula ósea la secreción de múltiples citocinas que alteran la homeostasis del tejido óseo^{9–11}. La infiltración de la médula es heterogénea y sus efectos sobre la estructura ósea multicompartimental, afectando a las zonas corticales y trabeculares, a la vascularización del hueso, y a la composición y organización de la propia médula ósea¹².

La catepsina K (CATK) es una cisteín-proteasa¹³ que se expresa de forma abundante y selectiva en los lisosomas de los osteoclastos, en el borde rugoso del osteoclasto maduro y en la

laguna de resorción sobre la superficie ósea¹⁴. Actúa tanto con pH ácido como neutro y tiene capacidad para degradar la mayoría de proteínas constituyentes de la matriz¹⁵. Siendo esta enzima protagonista en el proceso de remodelado, se ha propuesto que la determinación de las concentraciones séricas de CATK podría aportar información complementaria a la de otros biomarcadores. En un estudio realizado por Moran et al.¹⁶ se muestra que, en extractos de bazo de pacientes con EG, la regulación del gen que codifica para CATK se encuentra activada, lo que origina un incremento en sus niveles de expresión.

Se han llevado a cabo diversos estudios mediante la determinación de biomarcadores de remodelado óseo en pacientes con EG con resultados no concluyentes^{17–19}. El propósito de este trabajo ha sido analizar diversos marcadores del metabolismo óseo, tanto de síntesis (*bone alkaline phosphatase* [B-ALP, «fosfatasa alcalina ósea»] y *amino-terminal propeptide of procollagen type 1* [P1NP, «pro péptido aminoterminal del procógeno 1»]) como de degradación (β -Cross Laps, *carboxy-terminal telopeptide of collagen type 1* [CTX, «fracción β del colágeno tipo 1»] y CATK), y comparar sus niveles con las diferentes manifestaciones óseas existentes en un grupo de 20 pacientes con EG tipo 1. La novedad del presente trabajo estriba en introducir la determinación de la CATK, no incluida en estudios previos.

Material y métodos

Obtención de muestras y descripción de los sujetos del estudio

El estudio tuvo una duración de 15 meses e incluía a un total de 40 pacientes procedentes de Andalucía y Extremadura. Por un lado, un grupo control (n = 20) constituido por sujetos sanos con edades comprendidas entre los 12 y 51 años (9 mujeres y 11 hombres). Por otra parte, un grupo de pacientes con EG tipo 1 (n = 20) constituido por 9 pacientes con signos óseos y 11 con ausencia de ellos, con igual proporción entre sexos y un rango de edad entre 7 y 56 años.

Todos los pacientes con EG tipo 1 recibían tratamiento de reemplazamiento enzimático (Cerezyme®) instaurado desde hacía al menos un año, y las muestras se tomaron, tras consentimiento informado, durante las consultas de monitorización clínica, extrayéndose 10 mL de sangre periférica para la obtención de suero y plasma (EDTA como anticoagulante) que, tras centrifugación a 3.500 rpm durante 5 min a 4 °C, se conservaron a –80 °C hasta la realización del análisis.

El estudio diagnóstico previo de los pacientes se realizó mediante cuantificación de la actividad enzimática β -glucocerebrosidasa en leucocitos aislados de sangre periférica, usando como sustrato 4-metil-umbeliferil-beta-D-glucopiranosido²⁰. La actividad quitotriosidasa plasmática, indicativa del control metabólico, se analizó según la técnica descrita por Hollack et al.²¹ usando 4-metil-umbeliferil-beta-D-triacetilquitotriosido como sustrato. El estudio molecular de las mutaciones del gen *GBA* que completa el estudio de los pacientes se realizó mediante búsqueda de las mutaciones más frecuentes N370S, L444P y 84GG por PCR a tiempo real y/o posterior secuenciación del gen (tabla 1)²².

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3799567>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3799567>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)