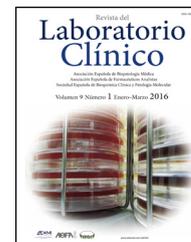


# Revista del Laboratorio Clínico

[www.elsevier.es/LabClin](http://www.elsevier.es/LabClin)



## REVISIÓN

## El grupo hemo y la ácido aminolevulínico sintasa 1 en la fisiopatología de los ataques agudos de porfiria

Daniel A. Jaramillo-Calle<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Investigación de las Porfirias en Colombia (PORFICOL), Colombia

<sup>b</sup> Grupo de Investigación en Medicina Interna (GIMI)-IPS, Universitaria Clínica León XIII/Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Recibido el 5 de mayo de 2016; aceptado el 23 de agosto de 2016

### PALABRAS CLAVE

Ácido aminolevulínico sintasa;  
Hemo;  
Porfiria hepática;  
Fisiopatología;  
Ataque agudo

### KEYWORDS

Aminolaevulinic acid synthase;  
Haem;  
Hepatic porphyria;  
Pathophysiology;  
Acute attack

**Resumen** Las porfirias hepáticas agudas son 4 enfermedades raras causadas por deficiencias enzimáticas en la vía biosintética del grupo hemo. Se caracterizan por presentar síntomas neurovisceral agudos potencialmente letales ante la presencia de factores inductores de la ALAS1. Estos factores pueden ser endógenos o exógenos tales como hormonas sexuales, ayuno, medicamentos, alcohol y tabaco, entre otros. La fisiopatología de los ataques involucra el incremento en la función de la ALAS1, la producción excesiva de precursores de porfirina y la alteración en la síntesis de hemoproteínas por la deficiencia relativa de hemo. En este artículo se revisa la interacción de esos mecanismos con algunos factores inductores, su papel en el origen de los síntomas neurológicos y cómo los tratamientos disponibles bloquean estos procesos.

© 2016 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### The haem group and aminolaevulinic acid synthase-1 in the pathophysiology of acute porphyria attacks

**Abstract** The acute hepatic porphyrias are a group of 4 rare diseases caused by enzymatic deficiencies in the haem biosynthetic pathway. They are characterized by presenting acute attacks of neurovisceral symptoms in presence of factors that increase the ALAS1 activity. Those factors could be endogenous or exogenous, such as sexual hormones, fasting, drugs, alcohol, tobacco, among other. The physiopathology of the attacks involves an increasing in ALAS1 function, excessive production of porphyrin precursors, and disturbances in hemoproteins synthesis due to the relative haem deficiency. The present paper is a review of the interaction of those mechanisms with some factors that induce ALAS1, their role in the origin of neurovisceral symptoms, and how the available treatments interfere with those processes.

© 2016 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Correo electrónico: [danieljaramillocalles@gmail.com](mailto:danieljaramillocalles@gmail.com)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.labcli.2016.08.003>

1888-4008/© 2016 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Jaramillo-Calle DA. El grupo hemo y la ácido aminolevulínico sintasa 1 en la fisiopatología de los ataques agudos de porfiria. Rev Lab Clin. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.labcli.2016.08.003>

## Introducción

Las porfirias hepáticas agudas (PHA) son 4 enfermedades genéticas de muy baja prevalencia. Son causadas por mutaciones en los genes que codifican 4 enzimas de la vía metabólica del grupo hemo. La porfiria intermitente aguda (PIA) (OMIM: 176000), por deficiencia de hidroximetilbilano sintasa (HMBS); la coproporfiria hereditaria (OMIM: 121300), por deficiencia de coproporfirinógeno oxidasa (CPOX); y la porfiria variegata (OMIM: 176200), por deficiencia de protoporfirinógeno oxidasa (PPOX) son de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta. La plumboporfiria o porfiria de Doss (OMIM: 612740), por deficiencia de ácido aminolevulínico deshidratasa (ALAD) es la única de herencia autosómica recesiva. Aunque la síntesis de hemo está disminuida en los portadores de estas mutaciones, la cantidad producida es suficiente para cubrir sus necesidades basales, por lo que hasta el 90% de ellos no presentará síntomas de porfiria a lo largo de sus vidas<sup>1</sup>. Sin embargo, el grupo restante sufrirá de ataques agudos de síntomas neurovisceralos cuando los requerimientos de hemo aumenten por situaciones como ayuno prolongado o uso de medicamentos<sup>2</sup>. La fisiopatología de estos ataques aún no se ha esclarecido completamente, pero se sabe que la deficiencia de hemo, la ácido aminolevulínico sintasa 1 y el ácido aminolevulínico desempeñan un papel determinante. En este artículo se revisan diferentes mecanismos bioquímicos por los cuales estas moléculas, y su interacción con diferentes factores exógenos o endógenos, pueden ocasionar ataques agudos de porfiria, además de cómo los tratamientos disponibles contrarrestan esos eventos.

## El grupo hemo

El hemo es el grupo prostético de las hemoproteínas, proteínas que se encargan de transportar y almacenar oxígeno, movilizar electrones y realizar reacciones de óxido-reducción. Algunas de estas son la hemoglobina, la mioglobina, los citocromos P450 (CYP450), la óxido nítrico sintasa, la triptófano pirrolasa, las catalasas y las peroxidases, entre otras<sup>3</sup>.

## Biosíntesis del grupo hemo

La mayoría del hemo es sintetizado en la médula ósea y en el hígado; sin embargo, todas las células del organismo tienen dicha capacidad. En la médula ósea es sintetizado en las células eritroides en desarrollo, y más del 70% es utilizado para la producción de hemoglobina. En el hígado es elaborado en los hepatocitos y cerca del 65% se destina para generar CYP450. El proceso de biosíntesis involucra 8 reacciones enzimáticas, pero puede ser resumido en 5 grandes sucesos bioquímicos: la formación de un monopirrol, el ensamblaje de 4 monopirrolos en un tetrapirrol lineal, la aromatización del tetrapirrol, las modificaciones secuenciales de los sustituyentes del anillo tetrapirrólico y la inserción del hierro a la protoporfirina IX. La formación del monopirrol se inicia en la mitocondria con la condensación de glicina y succinil CoA por medio de la ácido aminolevulínico sintasa (ALAS) para producir 5-ácido aminolevulínico (ALA). Posteriormente, 2 moléculas de ALA pasan al citosol, donde la

ALAD las dimeriza para formar porfobirinógeno (PBG), que es el único monopirrol de la vía. Después, la HMBS ensambla 4 de esos monopirrolos de PBG en un tetrapirrol lineal conocido como hidroximetilbilano. Subsecuentemente, este es ciclado a través de la uroporfobirinógeno sintasa (UROS) para formar un anillo tetrapirrólico conocido como uroporfobirinógeno III (URO-III). A partir de este punto, todas las reacciones subsecuentes solo modifican los sustituyentes del anillo. En la primera modificación la uroporfobirinógeno descarboxilasa (UROD) produce coproporfobirinógeno III (COPRO-III), el cual luego accede a la mitocondria donde la CPOX lo transforma en protoporfobirinógeno IX, que posteriormente es convertido por la PPOX en protoporfirina IX, la única porfirina de la vía. Finalmente, la ferroquelatasa une el hierro con la protoporfirina IX y da origen al grupo hemo<sup>1-3</sup> (fig. 1).

## Regulación de la biosíntesis de hemo

En condiciones fisiológicas normales la síntesis de hemo es extremadamente eficiente y regulada; esto para garantizar que su concentración se encuentre siempre cercana a los requerimientos del cuerpo, ya que tanto el déficit como el exceso de este tienen un efecto citotóxico<sup>4</sup>. Su exceso es fuente de radicales libres de oxígeno que generan daño oxidativo de ácidos nucleicos, membranas lipídicas y proteínas. Además, puede causar anemia hemolítica al alterar la estabilidad de las membranas celulares y un estado proinflamatorio al reclutar leucocitos, plaquetas y glóbulos rojos al endotelio<sup>5</sup>. Su deficiencia perturba la formación de hemoproteínas con función energética y detoxificante, como las de la cadena respiratoria mitocondrial y los CYP450. La regulación de su metabolismo depende de la razón entre su concentración y las demandas fisiológicas, lo cual puede ser modificado por variaciones en las tasas de síntesis y degradación, controladas por la ALAS y la hemo oxigenasa-1 (HMOX1), respectivamente. No obstante, los mecanismos de regulación son diferentes en el hígado y en la médula ósea, debido a que la ALAS presenta isoformas específicas en estas localizaciones<sup>6</sup>. La ALAS1 se encuentra en todas las células no eritroides, incluidos los hepatocitos, y es codificada por genes en el cromosoma 3p21.2. La ALAS2 es específica de las células eritroides en desarrollo, y los genes que la codifican se localizan en el cromosoma Xp11.2<sup>3</sup>.

## Ácido aminolevulínico sintasa 1

La ALAS1 es la enzima limitante de la biosíntesis de hemo en hepatocitos y otras células no eritroides; esto por ser la de menor capacidad catalítica de la vía, por su rápido recambio (vida media entre 1-3 h) y por ser fuertemente inducida cuando los requerimientos de hemo sobrepasan a la producción basal<sup>2</sup>. Por esta razón, la ALAS1 es regulada por numerosos y diversos mecanismos fisiológicos que modifican rápidamente la cantidad de esta enzima dependiendo del balance de hemo. Múltiples factores pueden actuar directa o indirectamente sobre estos mecanismos, activándolos o inactivándolos. Entre los más importantes se encuentran las concentraciones de hemo libre, glucosa, insulina y hormonas sexuales<sup>7,8</sup>. Sin embargo, todos los factores que bloquean

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8543983>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8543983>

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