

# Biologia en el cinema



**Alumn/a:** curs 2011-2012

**Departament de ciències**

**Tutores:**

**INS Sa Palomera, Blanes**

**21/12/2011**

*La vida es una obra de teatro que no permite ensayos...  
Por eso, canta, ríe, baila, llora y vive intensamente  
cada momento de tu vida... antes que el telón baje  
y la obra termine sin aplausos.  
Charles Chaplin*

# Índex

Introducció.....	pg.3
Part teòrica .....	pg.4
Àcids nucleics .....	pg.4
Història de l'ADN.....	pg.6
ADN: localització i composició .....	pg.9
ADN: estructures i nivells .....	pg.10
ADN: propietats.....	pg.12
Funció biològica de l'ADN.....	pg.14
ARN: tipus.....	pg.15
El codi genètic.....	pg.16
Com flueix la informació? .....	pg.17
Mutacions, enzims i errors congènits .....	pg.18
Malalties metabòliques.....	pg.33
Adrenoleucodistrofia.....	pg.33
Pompe.....	pg.46
Porfíria.....	pg.58
Conclusions.....	pg.66
Índex bibliogràfic.....	pg.67
Annex .....	pg.70

# Introducció

És possible que mai ens haguem fixat en la quantitat de coses que podem aprendre d'aquelles pel·lícules que veiem un diumenge al vespre. Cercant informació ens podem adonar de la quantitat de films que mostren casos de malalties i que no són per entretenir el públic sinó per enriquir els nostres coneixements. Metges especialitzats i estudiants de carrera analitzen aquestes pel·lícules per estudiar més a fons certes malalties.

Aquest treball de recerca tracta tres malalties metabòliques des de l'anàlisi de tres pel·lícules relativament conegudes com són "El aceite de la Vida", "La locura del Rey Jorge" i "Medidas Extraordinarias". Com bé veureu formen part de la llista de malalties poc conegudes i per tant el seu estudi és limitat en comparació amb malalties més comunes.

L'objectiu d'aquesta recerca és conèixer aquestes malalties amb una certa profunditat agafant com a referència les pel·lícules vistes. Tal i com veurem, no s'analitza només la malaltia en si, sinó també com afecten a nivell personal i familiar.

El treball està organitzat en tres parts principals: la part teòrica que és bàsica a l'hora d'entendre les malalties, la part de recerca de les tres malalties metabòliques i per últim les conclusions de la feina realitzada. Dins de cada malaltia se'n descriu el diagnòstic, en què consisteix, els diferents tipus, els tractaments i l'anàlisi de la pel·lícula corresponent, a més d'algunes curiositats.

Al ser un treball científic relatiu al camp de la medicina, la investigació ha estat bàsicament teòrica, adjuntant una entrevista personal a una metgessa de l'Hospital Clínic especialista en una de les malalties. Degut a la situació actual en el món sanitari ha estat tot un privilegi el fet que la doctora Carme Herrero hagi volgut col·laborar en aquest treball, sent l'únic professional del que n'hem obtingut resposta.

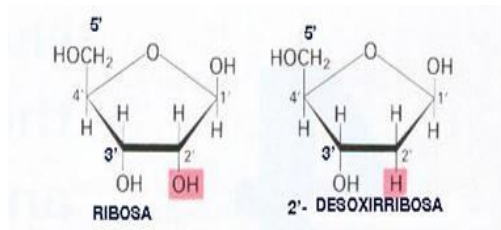
Us són coneguts els noms d'Adrenoleucodistrofia, Pompe i Porfíria? Aquestes són, doncs, les malalties que seguidament desenvoluparem.

# Part teòrica

## Àcids nucleics

Al mateix temps que els biòlegs investigaven amb virus per demostrar l'existència i funcions de l'ADN (àcid desoxiribonucleic), els bioquímics intentaven determinar la configuració molecular d'aquest. Va ser, doncs, Erwin Chargaff qui va analitzar detingudament el contingut de les bases de l'ADN.

Els àcids nucleics es van descobrir a l'interior del nucli de les cèl·lules eucariotes. Estan formats per una pentosa, un àcid fosfòric i les bases nitrogenades.



Existeixen dos tipus de pentosa que diferencien l'ADN i l'ARN (àcid ribonucleic): la ribosa i la 2-desoxirribosa. La seva diferència principal és que la desoxirribosa duu un hidrogen en el carboni 2' en canvi la ribosa hi dur un grup OH.

Fig. A – Pentoses  
Font: [www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar](http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar)

Tant si parlem de nucleòsids (pentosa i base), com quan parlem de nucleòtids (pentosa, base i àcid fosfòric), ens trobem amb les diferents bases nitrogenades. Aquestes són la peça clau dels nucleòtids perquè és la part que pot variar d'un a un altre. Trobem dos tipus de bases nitrogenades:

- Bases púriques: adenina i guanina
- Bases pirimidíniques: citosina, timina i uracil

Per diferenciar l'ADN i l'ARN, també sabem que l'ADN sempre porta timina i l'ARN uracil. Per tant, l'ADN estarà format per adenina, timina, guanina i citosina, i l'ARN per adenina, uracil, guanina i citosina.

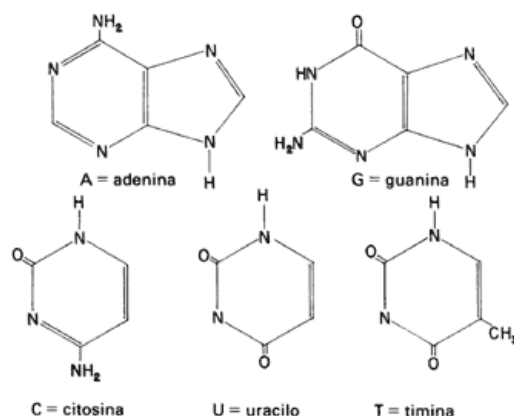
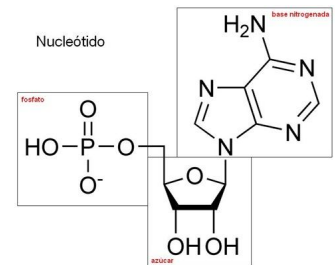


Fig. B – Bases nitrogenades

Font: [www.bibliotecadigital.ilce.edu.mx](http://www.bibliotecadigital.ilce.edu.mx)

Quan ens trobem amb un nucleòtid (pentosa, base nitrogenada i àcid fosfòric), trobem unit a la pentosa un àcid fosfòric ( $H_3PO_4$ ) mitjançant un enllaç éster. Per tant trobarem la base nitrogenada unida a la pentosa mitjançant un enllaç N-glicosídic al carboni-1, i l'àcid fosfòric al carboni-5.

Finalment, els àcids nucleics són polímers d'aquests nucleòtids, és a dir cadenes molt llargues de nucleòtids. Aquestes cadenes tenen dos extrems, per una part l'extrem 5' amb el grup fosfat unit a la pentosa, i per altra part l'extrem 3' amb el grup OH unit al carboni-3 de la pentosa. Els àcids nucleics es sintetitzen de 5' a 3' per la senzilla raó que no existeixen enzims capaços de afegir nucleòtids a



l'extrem 5'. L'enllaç entre el grup OH de la pentosa i l'últim nucleòtid és un enllaç fosfodièster.

Fig.C – Nucleòtid, Font: [www.cienciasdelavida.unsa.es](http://www.cienciasdelavida.unsa.es)

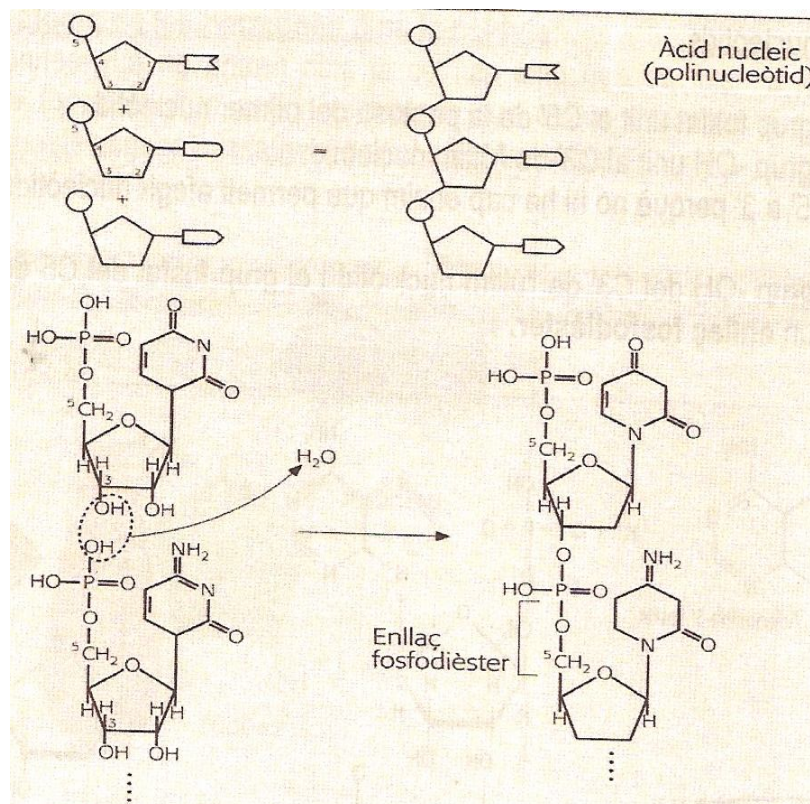


Fig.D - Estructura molecular de l'ADN. Font: Biologia - 1, Editorial Vicens Vives



## Una mica d'història

Ja des de principis del segle XVIII diferents metges i científics han anat fent descobertes sobre l'ADN i els gens.

El 1869, el biòleg suís Johann Friedrich Miesscher, va aïllar el nucli de cèl·lules que havia obtingut de venes quirúrgiques i d'esperma de salmó, utilitzant alcohol calent i un enzim. D'aquesta manera va identificar un nou grup de substàncies que contenien fòsfor a les que va anomenar nucleïnes, conegudes actualment com a àcids nucleics (per Richard Altmann).

Concretament el 1908, un metge anglès anomenat Archibald **Garrod** (Fig.E) va

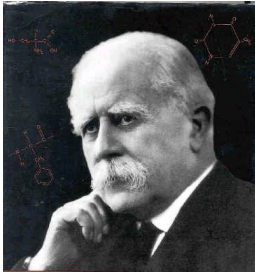


Fig.E - Archibald Garrod  
Font: www.ucm.es

proposar la idea que els gens i els enzims estan relacionats en certa manera. Així doncs va estudiar una malaltia hereditària concreta: l'*alcaptonúria*. Aquesta malaltia es manifesta en l'orina de les persones que la pateixen, tornant-se aquesta de color negre. Això és degut a la falta d'un enzim oxidatiu que ajuda a què el procés del metabolisme segueixi amb normalitat, fent que la substància que es torna negra (l'àcid homogentísic) s'oxidi amb el contacte amb l'aire. Així doncs, Garrod va demostrar que un gen específic pot estar lligat a la presència o a la manca d'un enzim concret (*Annex Fig.1*).

Al 1914, Robert Feulgen va descobrir un mètode que, per tinció (colorant fucsina), aconseguia revelar l'ADN. Aquesta va ser una gran ajuda a l'hora de trobar l'ADN en el nucli de les cèl·lules eucariotes.

Als anys 20, paral·lelament amb Griffith, el bioquímic P.A. Levene va analitzar els components de l'ADN i en va diferenciar les quatre bases nitrogenades, la pentosa i el grup fosfat. També va demostrar que s'uneixen formant nucleòtids. Tot i així, ell pensava que eren cadenes curtes i que les bases seguien un ordre establert prèviament.

A finals de la dècada de 1920, **Griffith** va donar la primera pista sobre què és el que compon els gens. El bacteriòleg treballava en una vacuna contra el *Streptococcus pneumoniae*, el responsable de la pneumònia en els éssers humans. Concretament al 1931, Griffith va fer un experiment amb bacteris i va observar que quan cultivava bacteris de la soca<sup>1</sup> S obtenia superfícies fines i quan cultivava la soca R obtenia superfícies rugoses. Això era degut a que els bacteris de la soca S portaven una



Fig.F – Griffith, Font:  
www.locobiologia.blogspot.com

càpsula que els envoltava. Llavors va injectar bacteris de la soca S a un ratolí produint-li la mort, en canvi el ratolí a qui li va injectar bacteris de la soca R no va morir. Per sorpresa de tots, quan va injectar bacteris de la soca S inactives i de la soca R actives, el ratolí també va

<sup>1</sup> Soca: Conjunt de cultius purs derivats d'un sol aïllament primari.

morir. Això només es podia donar si la soca S s'hagués aprofitat de la capa o embolcall rugós de la soca R i, d'aquesta manera, provocar la mort del ratolí (*Annex Fig.2*).

Quan Garrod va fer el seu descobriment no es van poder fer moltes investigacions, ja que l'època i el moment històric no ho permetien. Però el 1940, George **Beadle** i Edward **Tatum** van fer un gran avanç en aquesta investigació per comprendre la relació entre els gens i els enzims. Aquests dos científics van fer la investigació en sentit contrari fixant-se en les mutacions que impedièen les reaccions metabòliques més conegudes, com la producció de molècules essencials com són els aminoàcids. Així doncs, van utilitzar les floridures del pa *Neurospora Crassa* especialment perquè es reproduïx com a cèl·lula haploide i és més fàcil d'observar. Van fer mutacions en la *Neurospora* amb raigs X o ultraviolat i van posar les mostres mutants a un medi complet (amb totes les molècules essencials). Després les van col·locar en un medi mínim, i allà van poder observar si després de la mutació eren capaces de crear totes les molècules essencials necessàries. Més tard van observar que les mutacions es donaven en gens concrets i per això perdien la capacitat de crear les molècules essencials, per tant van deduir que per cada gen individual només afectava un enzim. Tot i així, actualment saben que hi ha gens que codifiquen per proteïnes que no necessàriament són enzims (*Annex Fig.3*).



George Wells Beadle (1903 - 1989) Edward Lawrie Tatum (1909 - 1975)

Fig. G – Beadle i Tatum, Font: [www.sandwalk.blogspot.com](http://www.sandwalk.blogspot.com)

Com és lògic, Griffith no podia investigar quina era aquella substància transformadora dins del ratolí, i per tant van ser el grup de **Avery i cols**, juntament amb MacLeod i McCarty, al 1944 que van decidir fer un experiment per desxifrar si eren les proteïnes, l'ARN o l'ADN el causant d'aquell fet. Així doncs, van aïllar el material genètic. Mitjançant enzims (ribonucleasa, DNAasa i proteases) van anar aïllant cada element fins al final observar que quan en treïen l'ADN la cèl·lula no patia cap transformació. Per tant, era l'ADN la substància transformadora (*Annex Fig.4*).

Tot i que l'experiment d'Avery i cols demostrava que era l'ADN el portador de la informació genètica, els científics que pensaven que eren les proteïnes deien que probablement aquell experiment no era de fiar, ja que potser aquell enzim no havia sigut capaç de desfer-se de totes les proteïnes que hi havia a la cèl·lula. Cap al 1952, **Hershey i Chase** van tornar a investigar si els gens estaven compostos per ADN o proteïnes. Per això, van estudiar el virus T2 que afecta a *Escherichia coli*, sabent que les infeccions per aquest virus es produeixen quan s'uneix a la paret cel·lular i hi injecta els seus gens a l'interior. També sabien que aquest virus estava format per proteïnes (amb sofre) i



Fig. H – Hershey i Chase  
Font: [www.ucm.es](http://www.ucm.es)



ADN (amb fòsfor), però faltava saber què era el que realment entrava a la cèl·lula. Llavors, van cultivar els virus en presència de fòsfor radioactiu i de sofre radioactiu i van deixar que entressin a les cèl·lules de la *E. coli*. Després de centrifugar les mostres es van adonar que l'ADN radioactiu era el que es trobava a l'interior de la cèl·lula, i per tant, era el que duia el material genètic (*Annex Fig.5*).

Un any més tard, al 1953, **Watson i Crick** que treballaven amb tècniques de difracció de raigs X, van descriure l'estructura de l'ADN. Tot va ser gràcies a una fotografia obtinguda per **Rosalind Franklin** que va arribar a les mans de Watson i Crick, i amb la qual van poder observar l'estructura de doble hèlix de l'ADN.

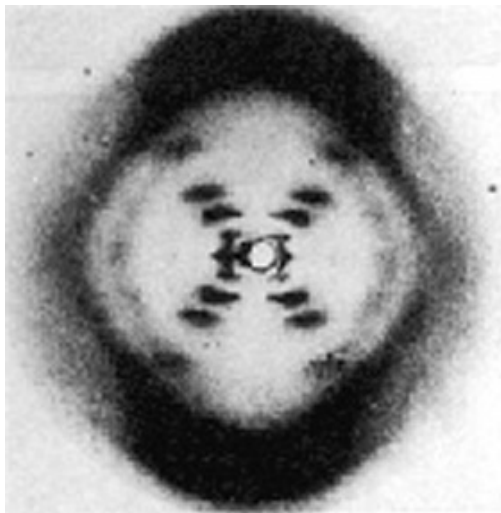


Fig. I - Fotografia extreta per Franklin; Font: apunts biologia 1er batx.

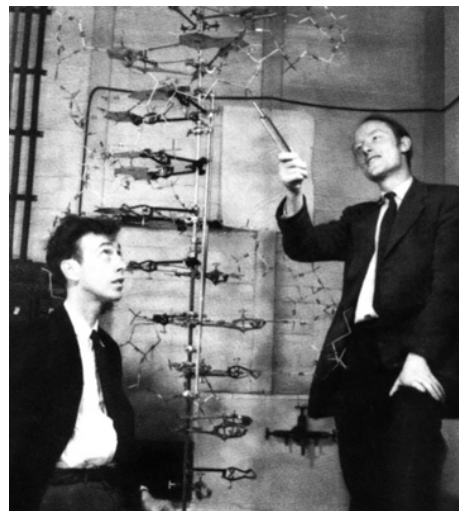


Fig. J - Watson i Crick; Font: [www.bioinformatica.uab.es](http://www.bioinformatica.uab.es)

## Composició i localització de l'ADN

Un cop sabien que realment era l'ADN el portador de la informació genètica, van investigar on es trobava aquest ADN. Podem trobar ADN en les cèl·lules eucariotes, en les cèl·lules procariotes i en els virus:

- A les **cèl·lules procariotes**, és a dir, als bacteris i als cianobacteris, el material genètic es troba dispers per la cèl·lula, sense cap embolcall membranós. Tot i així es concentra a la regió central, el nucleoide. Cal saber que hi ha menys informació genètica en una cèl·lula procariota que en una cèl·lula eucariota.
- A les **cèl·lules eucariotes**, és a dir als fongs, animals, vegetals i protoctists, el DNA es troba a l'interior del nucli.
- Als **mitocondris** i **cloroplasts** (òrgans cel·lulars) hi ha una petita proporció de ADN circular (com el procariota). L'ADN dels mitocondris és l'únic que es passa de mares a fills (ja que els òvuls duen mitocondris però els espermatozoides no) i és l'ADN que s'utilitza per fer-ne proves paternes o fer certs diagnòstics.
- Als **virus**. De fet, un virus és tota una molècula de àcid nucleic envoltada per una càpsula proteica. Tot i així, com hem vist en el cas del virus T2 en la E. coli, els virus necessiten d'una cèl·lula per multiplicar-se, són paràsits intracel·lulars obligats.

Com bé sabem, l'ADN és una doble hèlix; aquesta es forma gràcies a la unió de les bases nitrogenades, que al ser hidròfobes<sup>2</sup> es situen cap a l'interior i s'uneixen amb les bases corresponents (A-T; G-C) mitjançant ponts d'hidrogen.

---

<sup>2</sup> Que evita l'aigua.

## Estructura i nivells d'empaquetament de l'ADN

Podem diferenciar tres nivells estructurals i més de tres nivells d'empaquetament.

- **Estructura primària del ADN:** és la seqüència de bases nitrogenades dels nucleòtids de una sola cadena que podem trobar com un sol filament i lleugerament enrotllada amb sí mateixa.
- **Estructura secundària del ADN:** és una estructura més complexa que està formada per dues cadenes de nucleòtids disposades de manera helicoidal al voltant d'un eix imaginari formant una doble hèlix. Les bases nitrogenades es troben a l'interior de la doble hèlix perquè són hidròfobes, l'adenina unida a la timina, mitjançant dos enllaços d'hidrogen, i la guanina amb la citosina amb tres. Les dues cadenes són complementàries i antiparal·leles, una es disposa en sentit 5'-3' i l'altra en sentit 3'-5' amb les bases nitrogenades unides per ponts d'hidrogen. Cal saber que la proporció de bases nitrogenades és sempre igual: la proporció de adenina respecte de timina és 1, i la proporció de citosina respecte de guanina és 1. Sabent la relació amb les altres en podríem saber la quantitat de les altres bases:

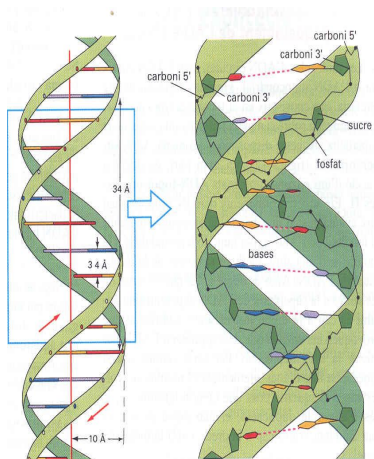


Fig. K - Estructura de l'ADN; Font: tallerdecenciencia.com

sempre igual: la proporció de adenina respecte de timina és 1, i la proporció de citosina respecte de guanina és 1. Sabent la relació amb les altres en podríem saber la quantitat de les altres bases:

$$A^3 + T^3 = 1$$

$$G^3 + C^3 = 1$$

$$\frac{A + T}{G + C} = 100\%$$

- **Estructura terciària del ADN:** només les molècules d'ADN circular dels bacteris i els mitocondris presenten aquesta estructura, que consisteix en una espècie de superhèlix on la fibra d'ADN es retorça sobre si mateixa. Així aconseguen reduir espai i facilitar el procés de duplicació, ja que tot està molt més junt.

Tot i que, una vegada aconseguida l'estructura necessària ja ha reduït l'espai que ocupa, cal que es minimitzi més d'alguna altra manera. Això ho aconseguix amb l'ajuda d'unes proteïnes anomenades histones (en els espermatozoides són les protamines). Així doncs, trobem els diferents nivells d'empaquetament:

<sup>3</sup> A: Adenina; T: Timina; G: Guanina; C: Citosina

➔ Primer nivell d'empaquetament -> collaret de perles

La fibra d'ADN s'enrotlla periòdicament al voltant d'uns discs proteics formats per un conjunt de vuit histones formant una estructura anomenada nucleosoma que recorda a un collaret de perles.

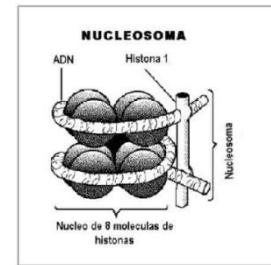


Fig. L – Font: [www.estebanpineda.blogspot.com](http://www.estebanpineda.blogspot.com)

➔ Segon nivell d'empaquetament -> solenoide

Es caracteritza per un enrotllament del 'collaret de perles' sobre si mateix fins a adoptar forma de solenoides. Hi ha 6 nucleosomes per cada volta.

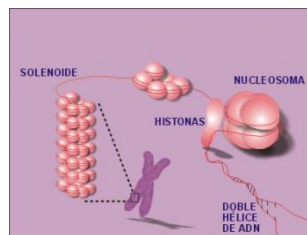


Fig. M – Font: [www.recursos.cnice.mec.es](http://www.recursos.cnice.mec.es)

➔ Tercer nivell d'empaquetament -> dominis en forma de bucle

La fibra encongida en forma de solenoides s'escurça en forma de grans bucles o espirals que a vegades s'enrotllen sobre sí mateixos.

➔ Nivells superiors d'empaquetament

A partir d'aquest nivell anterior no es coneix com s'arriba a formar un cromosoma. Se sap que els bucles es pleguen formant nanses i aquestes alhora s'enrotllen formant els cromosomes.

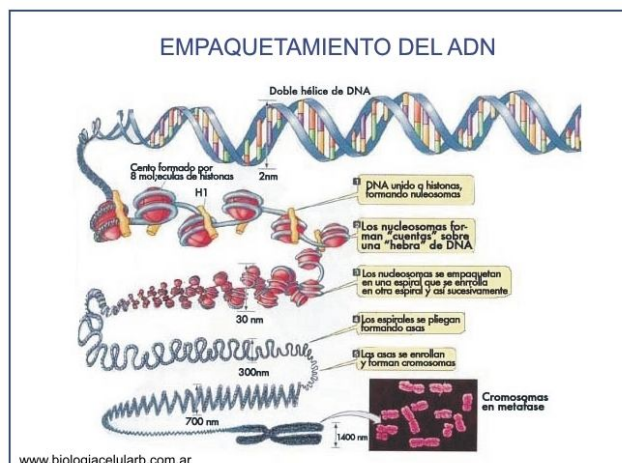


Fig. N - Empaquetament ADN; Font: [www.stemcellizpisua.blogspot.com](http://www.stemcellizpisua.blogspot.com)

## Propietats de l'ADN

Alhora de definir l'ADN, cal saber-ne les seves propietats que són l'autoduplicació, la transcripció i la traducció.

### ➔ Autoduplicació:

Tot ésser viu s'ha de reproduir per tal de donar lloc a nous individus que facin perdurar l'espècie. És la duplicació de l'ADN la que ajuda a prolongar els processos vitals en el temps. El primer pas consisteix en duplicar o replicar, és a dir, sintetitzar un nou ADN fent servir l'ADN ja existent com a motlle. Com l'ADN té una estructura molt estable ens caldrà un enzim per separar els dos bris i utilitzar-los com a motlle. Per saber, a partir d'aquí, com es duplicava l'ADN, van sorgir tres propostes (*Annex Fig.6*):

- Hipòtesi semiconservadora: les dues cadenes de DNA es separen i cadascuna d'elles serveix de motlle per la síntesis d'una nova cadena complementària. La cadena nova tindrà un bri vell i un altre de nou.
- Hipòtesi conservadora: després de la duplicació, queden per un costat els dos bris nous i per altre banda, els dos bris vells.
- Hipòtesi dispersiva: les cadenes obtingudes estan formades per trossos de cadena nova i trossos de cadena vella.

Per tal de desfer aquesta picabaralla entre hipòtesis, **Meselson i Stahl**, mitjançant el seu experiment, van aconseguir confirmar la hipòtesi semiconservadora. Van cultivar *E. coli* en presència de dos isòtops diferents:  $^{15}\text{N}$  (és més pesat perquè conté un neutró extra) o  $^{14}\text{N}$ . Tenint dues densitats diferents, només calia cultivar en els dos medis, centrifugar la mostra i observar què succeïa. El resultat obtingut va ser el següent:

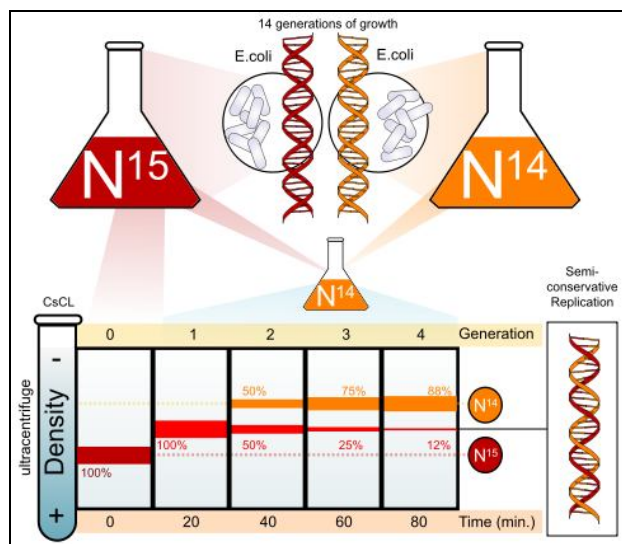


Fig. O - Experiment Meselson i Stahl, Font: [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org)

En el procés de replicació intervenia l'enzim ADN polimerasa que va afegia desoxiribonucleòtids en direcció 5'-3' (*Annex Fig. 7*).

### ➔ Transcripció:

És el procés pel qual es sintetitza una molècula d'ARN que és complementària i antiparal·lela a un fragment d'una de les cadenes d'ADN. Primer, es separen les dues cadenes d'ADN i seguidament l'ARN polimerasa va afegint ribonucleòtids en direcció 5'-3' prenent com a motlle un dels brins de l'ADN, tenint en compte que al ser un àcid ribonucleic no estarà compost per timina, sinó per uracil.

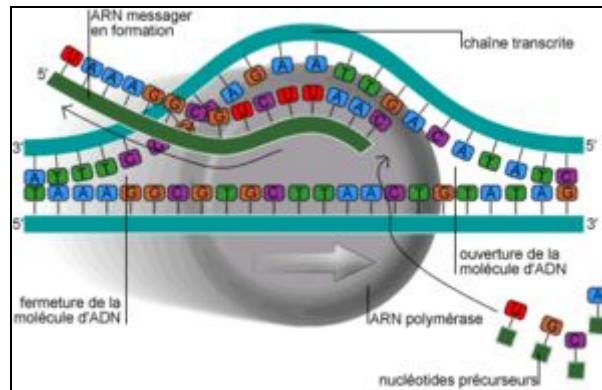


Fig. P - Transcripció; Font: www.encydia.com

### ➔ Traducció:

En aquest procés, la informació genètica que transporta l'ARN<sub>m</sub> (àcid ribonucleic missatger) deu ser traduïda al citoplasma per el ribosoma. La traducció s'inicia amb la introducció d'un ARN<sub>m</sub> al ribosoma. Llavors, un ARN<sub>t</sub> (àcid ribonucleic de transferència) s'apropa amb els seus respectius aminoàcids i s'uneix al triplet (unió de tres nucleòtids) anterior. Amb l'ajuda d'un enzim del ribosoma, a mida que avança aquest procés, es van unint els diferents aminoàcids, creant així les anomenades proteïnes (*Annex Fig.8*). Aquest procés s'explica detalladament més endavant.

L'ADN és una molècula estable, té mecanismes de reparació, però té una certa capacitat de canvi. Aquests canvis s'anomenen mutacions i són el primer origen de la variabilitat genètica sobre la que actua la selecció natural en el curs de l'evolució.

Com podem observar totes aquestes propietats es poden explicar perfectament a partir del model de la doble hèlix de Watson i Crick.



## Funció biològica de l'ADN

L'ADN porta informació genètica per a la síntesi de proteïnes que són responsables de realitzar la majoria de funcions cel·lulars. S'entén per gen un fragment d'ADN que porta informació per a la síntesi d'una cadena polipeptídica que és responsable d'un caràcter. Els gens en organismes eucariotes estan fragmentats, és a dir, porten seqüències amb informació anomenades exons i seqüències sense informació anomenats introns. Aquesta informació està codificada i es parla de clau o codi genètic, que el podem definir com la relació que hi ha entre la seqüència de bases nitrogenades dels nucleòtids de l'ADN i la seqüència d'aminoàcids d'una proteïna. Es va comprovar experimentalment que la unitat del codi genètic és el triplet, és a dir, cada tres nucleòtids codifiquen un aminoàcid.

(Annex Fig.9) Hi ha aminoàcids que són codificats per més d'un triplet. Hi ha tres triplets que no codifiquen cap aminoàcid i indiquen el final de la síntesi de la proteïna.

Aquesta informació genètica es transmet als descendents a través de l'ADN de l'òvul i de l'espermatozoide. La cèl·lula que s'origina d'aquesta unió, el zigot, conté tota la informació genètica per desenvolupar un ésser viu.

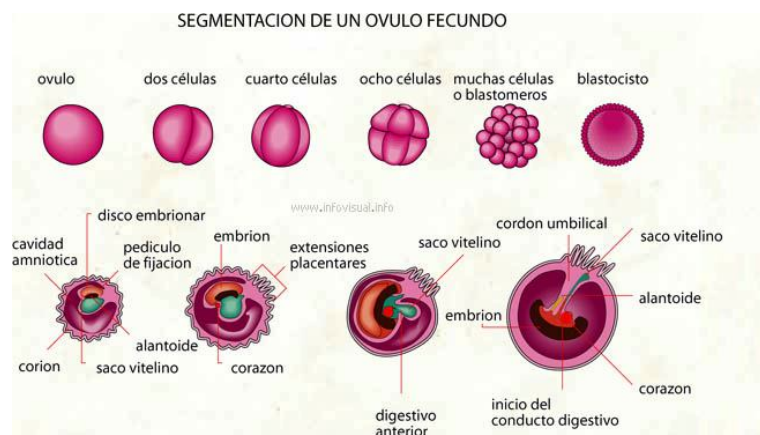


Fig. Q – Font: [www.infovisual.info](http://www.infovisual.info)

## Tipus d'ARN

Per tal d'acabar d'entendre com es dur a terme el procés de transcripció i traducció, cal tenir unes nocions bàsiques sobre els diferents tipus d'ARN i les seves funcions.

- **ARN de transferència (ARN<sub>t</sub>):**

Es troba al citoplasma, i durant la síntesi de proteïnes és l'encarregat de transportar els aminoàcids específics als ribosomes. Hi ha un tipus de ARN<sub>t</sub> per cada aminoàcid.

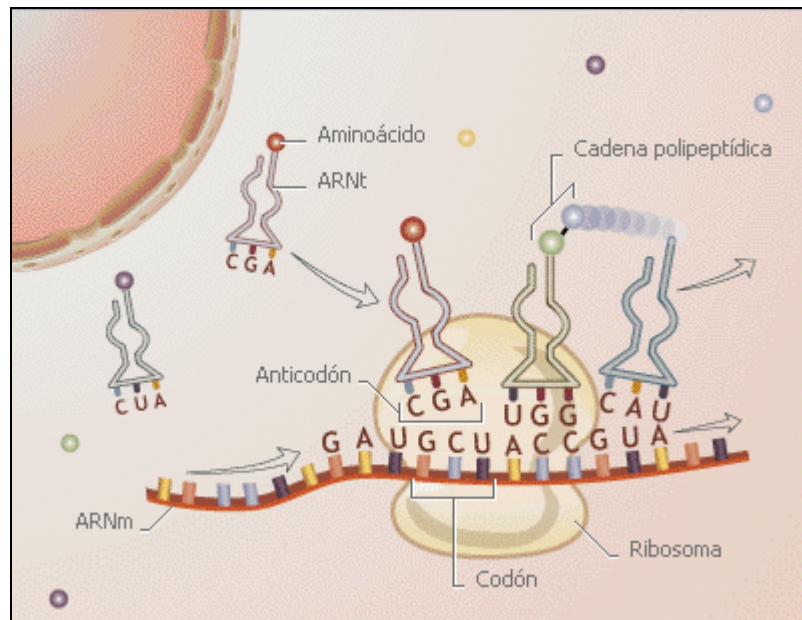


Fig R - Funció ARN<sub>t</sub> i ARN<sub>m</sub>; Font: [www.caroapo.blogspot.com](http://www.caroapo.blogspot.com)

- **ARN missatger (ARN<sub>m</sub>):**

Copia la informació continguda al ADN i la duu fins als ribosomes per sintetitzar les proteïnes a partir dels aminoàcids que aporten els ARN<sub>t</sub>. Cal tenir en compte que a l'hora de parlar del codi genètic tractarem l'uracil i no la timina.

- **ARN ribosòmic (ARN<sub>r</sub>):**

Forma, juntament amb les proteïnes, els ribosomes.

- **ARN nucleolar (ARN<sub>n</sub>):**

És un ARN que es troba constituint el nuclèol. Es considera el precursor dels diferents tipus d'ARN posteriors.

## Codi genètic

Com pot ser que tan sols tres bases tinguin tantes combinacions? Si els codons estiguessin formats per dues bases, tindríem 16 codons diferents. Com els codons estan formats per tres bases, trobem 64 codons, que són prou per poder codificar els 20 tipus d'aminoàcids existents. En tots els éssers vius s'utilitza el mateix codi genètic (que ens corrobora la evolució), excepte en les mitocondries i els cloroplasts de certs mamífers que sembla que tenen algunes deferències.

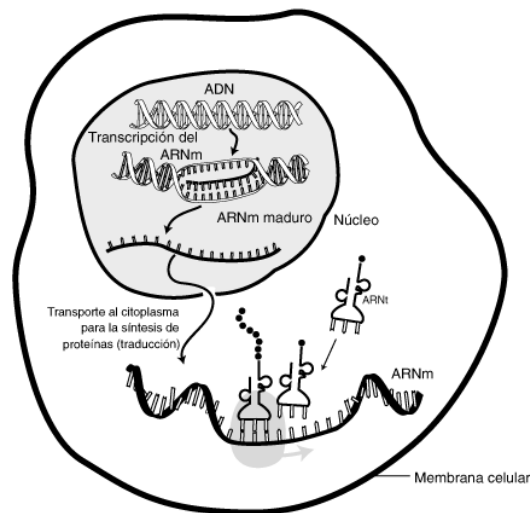


Fig. S - Procés de transcripció i traducció; Font: [www.geneticabioterio.wordpress.com](http://www.geneticabioterio.wordpress.com)

Per definir bé què és el codi genètic, cal que ens centrem en la traducció del ADN. Cada molècula de  $ARN_t$  duu un aminoàcid i a l'altre extrem un anticodó<sup>4</sup>, complementari a un codó<sup>5</sup> de la seqüència de  $ARN_m$ . D'aquesta manera els  $ARN_t$  van afegint aminoàcids a la cadena polipeptídica en formació, segons l'ordre establert per els codons del  $ARN_m$ . És exactament la relació entre els codons de l' $ARN_m$  i els aminoàcids el que formen el codi genètic.

<sup>4</sup> En la síntesi proteica, grup de tres nucleòtids de l'àcid ribonucleic de transferència, complementari del codó de l'àcid ribonucleic missatge.

<sup>5</sup> Triplet de nucleòtids en l'àcid desoxiribonucleic o l'àcid ribonucleic, que determina la posició d'un aminoàcid particular en un polipèptid o que assenyalava el començament o la fi del missatge genètic.

## Com flueix la informació?

Un dels objectius principals de la cèl·lula és la síntesi de grans quantitats de diferents tipus de proteïnes. Aquestes ajuden a la creació de les estructures cel·lulars com la membrana plasmàtica o el citoesquelet; poden actuar com a hormones, anticossos i elements contràctils del teixit muscular, però també actuen com a enzims i regulen les reaccions químiques que es donen a les nostres cèl·lules. Així doncs, denominem *proteoma* al conjunt de totes les proteïnes del organisme.

El pas de la informació genètica de l'ADN fins a les proteïnes es fa en dos fases diferents: la transcripció –on la informació és codificada en una molècula de ARN<sub>m</sub>- i la traducció –on l'ARN<sub>m</sub> s'uneix a un ribosoma del citoplasma i la informació que conté es tradueix a la seqüència d'aminoàcids que formaran la proteïna -.

Abans de explicar amb detall aquestes dues fases, cal saber com s'emmagatzema la informació genètica. El procés d'emmagatzematge es realitza en forma de **triplets** de tres nucleòtids (comentats anteriorment). Cadascun d'aquests triplets es transcriu com una seqüència complementària anomenada **codó**. Cada codó donarà lloc a un aminoàcid particular. Com hem vist en l'apartat anterior, el codi genètic és aquell que ens indica la relació entre els triplets d'ADN, els codons d'ARN i els aminoàcids que codifiquen.

### Transcripció

El procés de transcripció té lloc dins del nucli, i és el procés mitjançant el qual els triplets d'ADN es transcriuran en codons d'ARN –que pot ser missatger, ribosòmic o de transferència -.

A l'inici de la transcripció actua l'**enzim ARN polimerasa**, que és l'encarregat de catalitzar la transcripció de l'ARN, és a dir, que accelera la velocitat de la reacció. L'ARN polimerasa s'uneix a l'ADN en la seqüència de nucleòtids que marca l'inici de la transcripció, la **seqüència promotora**. En aquesta fase, les bases de citosina, guanina i timina s'uneixen amb les bases de guanina, citosina i adenina.

El final de la transcripció ve donat per una altra seqüència de nucleòtids anomenada **seqüència de terminació**. A continuació l'ARN polimerasa es desprèn de la cadena d'ADN i de la cadena transcrita d'ARN.

Com ja hem parlat en la funció biològica de l'ADN, no totes les parts d'un gen codifiquen per a proteïnes. Hi ha les parts anomenades **introns**, que no codifiquen per cap sector d'una proteïna. En canvi, els **exons** sí que codifiquen per segments de proteïnes. Per tant, tan bon punt ha acabat el procés anterior, tenim un pre-ARN<sub>m</sub>, ja que han d'actuar uns enzims anomenats **ribonucleoproteïnes nuclears petits**, que eliminen tots els introns. El producte

és la molècula de ARN<sub>m</sub> que surt al citoplasma a través dels porus de la membrana nucleolar.

### Traducció

És el procés que es duu a terme al citoplasma, on la seqüència de nucleòtids d'un ARN<sub>m</sub> es tradueix a una seqüència d'aminoàcids d'una proteïna. En aquesta fase hi trobem cinc elements diferents: la subunitat petita del ribosoma (amb un lloc d'unió amb el ARN<sub>m</sub>), la subunitat gran del ribosoma (amb dos llocs per la adherència del ARN<sub>t</sub>), l'ARN<sub>t</sub>, els aminoàcids i l'ARN<sub>m</sub>.

Cal explicar pas per pas aquest procés: primer l'ARN<sub>m</sub> s'uneix a la subunitat petita del ribosoma. Llavors l'**ARN<sub>t</sub> iniciador** s'uneix al codó d'inici (AUG), on comença la traducció. L'anticodó del ARN<sub>t</sub> (UAC) juntament amb la metionina, s'uneixen al codó de l'ARN<sub>m</sub>. Seguidament, la subunitat gran del ribosoma s'uneix al complex. És en aquest moment quan l'ARN<sub>t</sub> iniciador es col·loca al lloc P del ribosoma. Un altre conjunt de ARN<sub>t</sub> amb aminoàcid es col·loca al lloc A del ribosoma, fent que els dos aminoàcids s'uneixin mitjançant un enllaç peptídic. Després de la unió, l'ARN<sub>t</sub> del lloc P es desprèn i tot el conjunt del ribosoma es mou un lloc per tal que un altre ARN<sub>t</sub> amb un altre aminoàcid es pugui col·locar en el lloc A. La síntesi de la proteïna finalitza quan el codó final del ARN<sub>m</sub> arriba al lloc A del ribosoma, ja que després que s'ajunti l'últim ARN<sub>t</sub> amb l'aminoàcid, les dues subunitats es separen.

També es pot donar el cas que trobem un **poliribosoma**, és a dir, que en una mateixa molècula d'ARN<sub>m</sub> hi trobem diferents ribosomes sintetitzant proteïnes iguals al mateix temps (*Annex Fig. 10*).

## Mutacions

Tot i que la molècula d'ADN és una molècula molt estable que es replica amb molta precisió, a vegades es produeixen canvis en la seva estructura o errors en la replicació. Són aquests canvis en el material genètic els que reben el nom de **mutacions**.

Les mutacions constitueixen una de les fonts de variabilitat genètica mitjançant la qual s'aconsegueix la biodiversitat genètica que dona lloc a més diversitat d'individus i, per tant, a més probabilitats de supervivència d'una població. Però per altra banda, les mutacions també són la causa de moltes malalties d'origen genètic. Una elevada proporció de problemes de salut tenen una causa genètica directa, ja sigui en forma de malalties genètiques hereditàries, que els progenitors poden transmetre als seus fills mitjançant l'ADN dels gàmetes, o de malalties que no es transmeten perquè la mutació s'ha produït en una altra cèl·lula del cos, com per exemple el càncer.

Cal tenir en compte, que si hi ha una mutació en un ésser unicel·lular aquesta es mantindrà en la seva descendència, però en el cas que la mutació es doni en un ésser pluricel·lular només es transmetrà a la descendència en el cas que la mutació es trobi en les cèl·lules sexuals.

Hi ha tres tipus diferents de mutacions segons el canvi molecular que les origina: les gèniques, les cromosòmiques i les genòmiques. En aquest treball, ens centrarem especialment en les mutacions gèniques, no sense diferenciar-les dels altres tipus de mutacions.

### *Mutacions cromosòmiques*

També anomenades mutacions estructurals, són aquelles que afecten a un segment cromosòmic que inclou diversos gens. Poden ser delecions, si es perd un segment del cromosoma; duplicacions, si es duplica un segment del cromosoma; inversions, en les que un segment d'un cromosoma es separa, gira 180° i es torna a ajuntar; o translocacions, l'intercanvi de segments entre cromosomes no homòlegs<sup>6</sup>.

---

<sup>6</sup> Un cromosoma homòleg és cadascun del parell de cromosomes que té un organisme eucariota diploide, i que aparella entre si durant la meïosi.



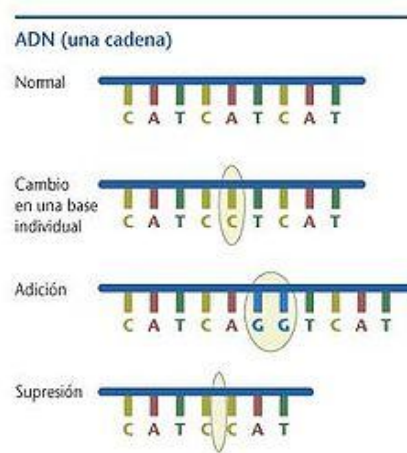


Fig. T – Font: www.wikipedia.org

### Mutacions genòmiques

Són aquelles mutacions que s'altera el nombre de cromosomes propis d'una espècie. N'hi ha dos tipus: aneuploidies, en què augmenta o disminueix el nombre de cromosomes, i les poliploidies, que consisteix en l'augment del nombre de jocs de cromosomes. Aquestes mutacions poden ser letals, o per contra, millorar l'evolució de les espècies.

### Mutacions gèniques

Les mutacions gèniques consisteixen en l'alteració de la seqüència de nucleòtids d'un gen, i poden ser degudes a diferents causes:

- Substitucions de bases, és a dir, canvi d'un sol nucleòtid per un altre. S'anomena *transició* en el cas que una base pirimidínica es canviï per una pirimidínica o que una púrica es canviï per una púrica; i *transversió* en el cas que es canviï una púrica per una pirimidínica o a l'inrevés. Aquestes provoquen l'alteració d'un codó a l'ARN<sub>m</sub>, cosa que pot provocar *mutacions de canvi de sentit*, si el nou codó codifica un aminoàcid diferent, *mutacions sense sentit*, si s'originen quan el nou codó és un codó de terminació i provoca una traducció prematura i una proteïna més curta i probablement no funcional, o *mutacions silencioses* quan el nou codó codifica per al mateix aminoàcid.

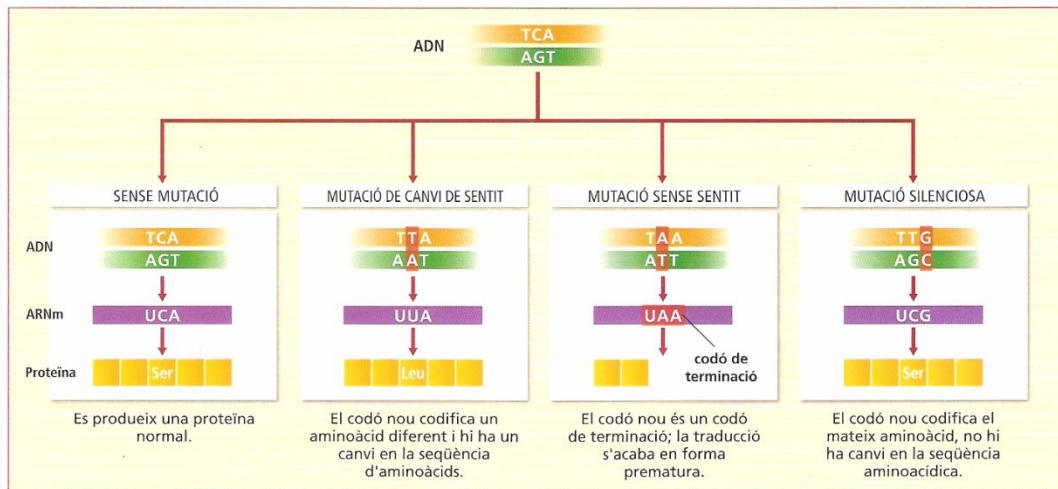


Fig U - Font: Biologia - 1, Editorial Vicens Vives

- **Inserció o deleció:** és la addició o l'eliminació d'un o més parells de nucleòtids. Provoquen canvis en el marc de la lectura de l'ARN missatger i alteren tots els aminoàcids codificats pels codons que segueixen a la mutació.

També podem classificar les diferents mutacions segons els diferents tipus de causes que les originen. Així doncs diferenciem entre les *mutacions espontànies* i les *mutacions induïdes*:

### Mutacions espontànies

Són aquelles que es produeixen de manera natural i poden ser degudes a errors durant el procés de la replicació (tot i que existeixen mecanismes d'autocorrecció dels que en parlarem més endavant), a canvis espontanis en l'ADN com perdre una base púrica o perdre un grup amino (grup funcional derivat de l'amoniac) d'una base, o degut a canvis oxidatius produïts pels radicals lliures despresos durant el metabolisme.

### Mutacions induïdes

Són aquelles que es produeixen per la influència de factors externs anomenats mutàgens com els raigs ultraviolats o els quitrans del tabac, entre d'altres.

ALGUNS DELS PRINCIPALS MUTÀGENS I ELS SEUS EFECTES EN L'ADN		
	Mutagen	Efectes en l'ADN
Físics	raigs ultraviolats	Formació de dímers de timina que bloquegen la replicació.
	radiacions ionitzants: raigs X, raigs γ, raigs còsmics	Produeixen radicals lliures que alteren les purines i les pirimidines i trenquen les cadenes d'ADN.
Químics	anàlegs de bases: 5-bromouracil (5-BU) i la 2-amino purina	Substitueixen les purines o les pirimidines i produeixen emparellaments anòmals durant la replicació.
	agents alquilants: el gas mostassa, l'etil metanosulfonat	Donen grups alquil als nucleòtids, i alteren les seves propietats d'emparellament durant la replicació.
	agents intercalants: la taronja d'acridina, les dioxines, el benzopirè dels quitrans i del fum del tabac	S'intercalen entre bases adjacents de l'ADN i provoquen insercions i delecions de nucleòtids durant la replicació.
	agents modificadors de bases: òxid nítrós, la hidroxilamina	Provoquen emparellaments anòmals durant la replicació.

Fig. V – Font: *Biologia - 1, Editorial Vicens Vives*

Tal i com hem dit anteriorment, l'ADN té uns **mecanismes de reparació** per tal de mantenir la integritat dels seus genomes i evitar mutacions. Aquests mecanismes poden actuar gràcies a la doble informació que trobem a l'ADN, ja que així si un fragment es veu malmès es pot saber quina era la informació correcta gràcies a la seqüència de nucleòtids de l'altre cadena.

Els dos procediments més coneguts són la reparació per escissió de bases i la reparació per escissió de nucleòtids:

- El sistema de reparació per escissió de bases elimina les bases malmeses, fent ús d'uns enzims anomenats **ADN glicosilases** que reconeixen un tipus específic de base alterada i en catalitzen l'eliminació.

El sistema de reparació per escissió de nucleòtids es capaç de reparar grans alteracions de l'ADN seguint tres etapes: primer es reconeix i s'elimina la regió de l'ADN malmesa mitjançant enzims específics per a cada regió, seguidament es restaura la seqüència original d'ADN per un ADN polimerasa i finalment gràcies a l'ADN ligasa s'uneix.

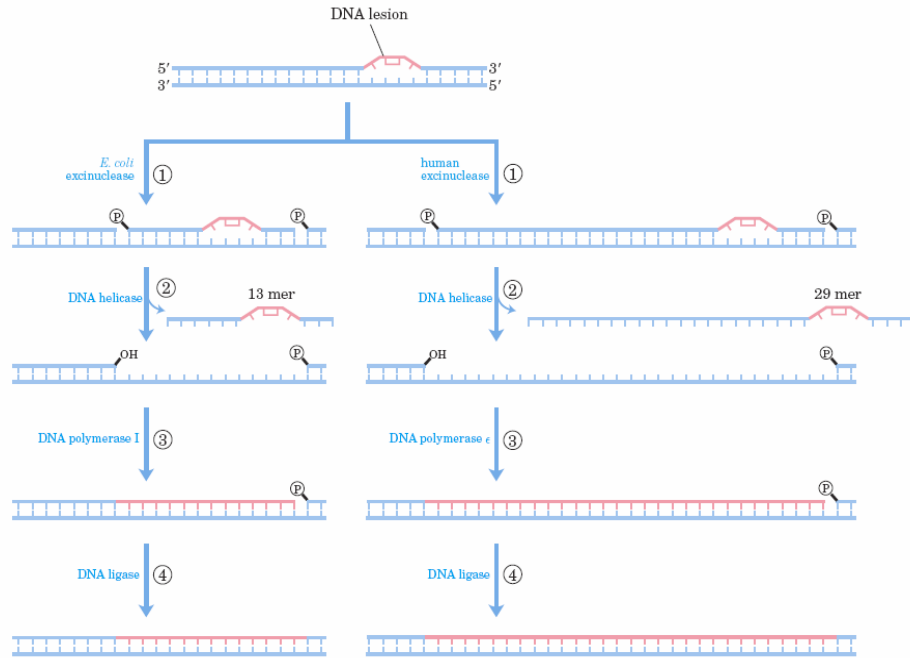


Fig. W – Font: Bioquímica Lehninger, Editorial Omega, 1983

## Enzims

Els **biocatalitzadors** són molècules que augmenten la velocitat de les reaccions bioquímiques i controlen el metabolisme determinant quines reaccions s'han de produir i en quin moment ho han de fer. Dins del grup dels biocatalitzadors que inclouen enzims, vitamines, hormones i oligoelements, els més destacats són els **enzims**. Aquestes molècules s'encarreguen de disminuir l'energia d'activació (l'energia que necessiten els reactius per poder reaccionar) dels reactius a temperatures pròpies del organisme. Així s'aconsegueix que sigui més gran el nombre de molècules que puguin reaccionar per unitat de temps i, per tant, un

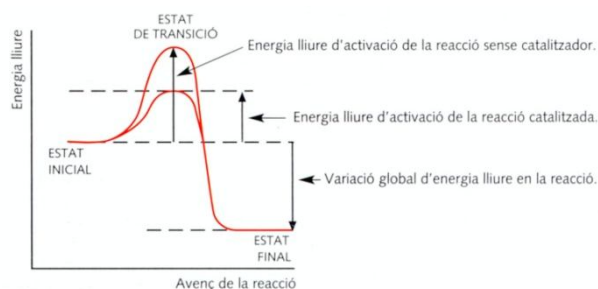


Fig.X - Font: Biología, Editorial Santillana

augment de la velocitat de les reaccions químiques.

Els catalitzadors compleixen les condicions següents: no alteren l'equilibri de la reacció, actuen de forma específica i queden lliures al final del procés. La substància sobre la que actua l'enzim s'anomena **substrat**.

Des del punt de vista químic, la majoria dels enzims són grans molècules proteiques constituïdes per una o més cadenes polipeptídiques. Algunes proteïnes a més de la part proteica tenen un grup prostètic que s'anomena **cofactor**, que poden ser ions ( $Zn^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ) o molècules orgàniques que en aquest cas s'anomenen **coenzims**.

El complex enzim – cofactor s'anomena **holoenzim**, i la part proteica rep el nom d'**apoenzim**.

La molècula d'enzim és molt gran i només una part s'uneix al substrat, aquesta s'anomena **centre actiu**. En aquest lloc es troben els *aminoàcids de fixació* que ajuden a la unió entre l'enzim i el substrat i els *aminoàcids catalítics* que afavoreixen la transformació en el producte final.

L'any 1890 Fisher va postular el símil de 'la clau i el pany' per ajudar a comprendre com es produeix aquesta interacció, segons ell el centre actiu està prefigurat per unir-se al substrat. Però més endavant Daniel E. Koshland va proposar el model de l'ajust induït anomenant-lo model 'd'encaixada de mans'; en aquest cas el centre actiu de l'enzim experimenta una lleugera modificació en unir-se al substrat, raó per la qual les seves formes només són complementàries després de la unió.

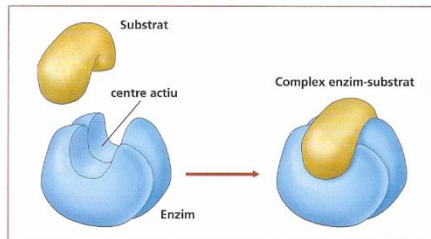


Fig. 4 Model de la clau i el pany.

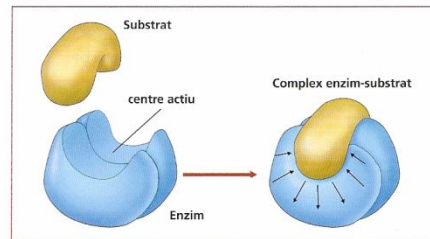


Fig. 5 Model de l'ajustament induït.

Fig. Y – Font: Biologia-1, Editorial Vicens Vives

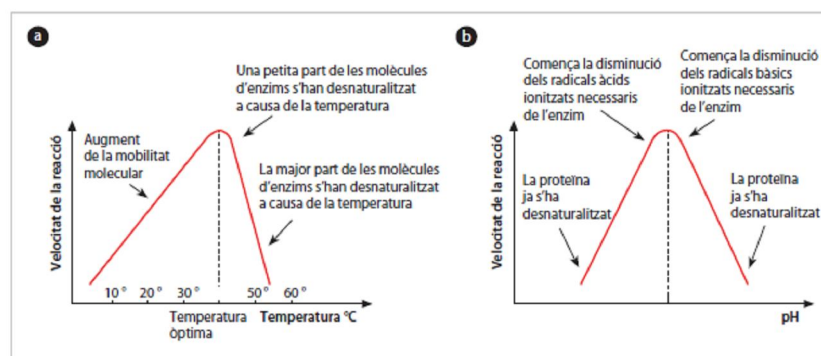
L'especificitat d'un enzim pot tenir diferents graus:

- **Especificitat absoluta:** quan l'enzim només reconeix un tipus de substrat.
- **Especificitat de grup:** en què l'enzim distingeix un grup de substrats amb un enllaç químic determinat.
- **Especificitat de reacció:** quan l'actuació de l'enzim no depèn del tipus de molècula sinó del tipus d'enllaç.

Un cop l'enzim s'uneix al substrat s'origina el complex enzim-substrat fins que l'enzim ha acabat la seva funció i allibera el producte.

Cada molècula d'enzim és capaç de transformar des de mil fins a desenes de milions de molècules de substrat.

L'activitat enzimàtica es veu afectada per tres **factors diferents**: la temperatura, el pH i la concentració del substrat. Pel que fa la temperatura, el subministrament de calor a una reacció química n'accelera la velocitat de reacció, tot i que si apliquem una temperatura excessiva els enzims es poden desnaturalitzar (perden la seva estructura i, per tant, la funció), atès que són proteïnes. Pel que fa el pH, existeix un nivell òptim per a cada enzim, tenint en compte els valors mínims i màxims. Per últim, la concentració de substrat, com més gran sigui aquesta més velocitat tindrà la reacció. Tot i així, arriba un moment en que la velocitat no varia, això és degut a la saturació de molècules.



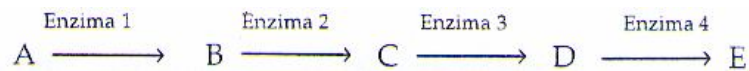
Variació de la velocitat d'una reacció catalitzada per un enzim deguda a un canvi de temperatura (gràfica a) o d'un canvi de pH (gràfica b).

Fig Z - Font: Biologia, Editorial Santillana



També existeixen **inhibidors enzimàtics**, que disminueixen o anul·len l'activitat d'un enzim. Poden ser irreversibles si s'uneix mitjançant un enllaç covalent al centre actiu i, per tant, altera l'estructura i l'inutilitza; o reversibles, si no inutilitza el centre actiu sinó que impedeix el funcionament normal temporalment.

Els enzims, però, no treballen sols sinó que solen treballar en cadena de tal manera que el producte d'un enzim constitueix el substrat del següent i així successivament.



En la major part d'aquests complexos, el primer enzim de la seqüència regula la velocitat de tot el sistema i rep el nom d'**enzim al·lostèric** o regulador.

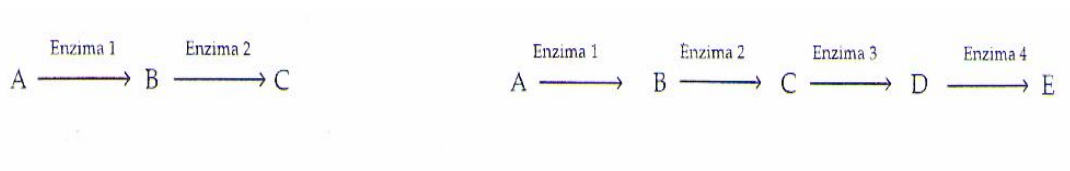
La complexitat d'aquests sistemes es divideixen en tres nivells:

- **1er nivell:** els enzims es troben lliures pel citoplasma i les molècules de substrat són les que troben el camí d'un enzim a un altre.
- **2n nivell:** els enzims estan associats físicament i actuen com a complexos enzimàtics, d'aquesta manera es redueix la distància que ha de recórrer el substrat.
- **3r nivell:** els sistemes enzimàtics s'associen a estructures com les membranes o els ribosomes, així el substrat troba més fàcilment els enzims.

## Errors congènits del metabolisme

### Concepte de metabolisme

És el conjunt de reaccions químiques, catalitzades per enzims, que tenen lloc a la cèl·lula. Es desenvolupa de manera esglaonada segons rutes o vies metabòliques. Aquestes són seqüències de reaccions catalitzades per enzims on el producte de la primera reacció és el substrat de la segona, i així successivament.



Cada ruta metabòlica té un substrat inicial que és el de la primera reacció, en aquest cas A, i un producte final que correspon al producte de la última reacció, que en l'esquema és E, tot i que normalment s'especifica amb una P de producte. Les substàncies (B, C, D) que intervenen en una via metabòlica s'anomenen **metabòlits intermediaris**.

En el metabolisme es pot distingir l'**anabolisme** i el **catabolisme** (*Annex Fig. 11*):

El *catabolisme* és el conjunt de reaccions enzimàtiques per les quals biomolècules complexes, procedents del medi extracel·lular o de reserva, es transformen en biomolècules més senzilles. S'allibera energia química que queda emmagatzemada en forma d'ATP (adenosinatrifosfat) i s'eliminen productes de rebuig com el CO<sub>2</sub>.

L'*anabolisme* és el conjunt de reaccions enzimàtiques a partir de les quals es sintetitzen biomolècules complexes a partir de biomolècules més senzilles. En aquest cas fa falta ATP.

La relació entre gens i enzims es va descobrir el 1909 quan es va comprovar que una malaltia hereditària humana, la fenilcetonúria, era conseqüència d'un defecte genètic en el metabolisme de l'aminoàcid fenilalanina. Es va proposar la hipòtesi que el defecte apareixia com a conseqüència d'una deficiència de l'enzim necessari per catalitzar alguna reacció metabòlica implicada en el metabolisme d'aquest aminoàcid.

Una evidència més clara de la relació entre els gens i la síntesi d'enzims, va arribar amb els experiments de Beadle i Tatum, explicats anteriorment, realitzats el 1941 amb el fong *Neurospora crassa* (*Annex Fig. 3*).

Quan hi ha algun error en el metabolisme, alguna d'aquestes reaccions anteriors no es produeix amb l'eficàcia necessària, amb la qual cosa els compostos anteriors s'acumulen i les reaccions posteriors no es donen correctament. Els

compostos que queden acumulats poden ser tòxics a curt o llarg termini, i per altra banda els productes que no es formen poden ser imprescindibles per a l'organisme. També es poden alterar les vies metabòliques quan la proteïna mutant és un transportador d'un compost a través d'una membrana. Tots aquests errors donen lloc a una malaltia del metabolisme deguda a un error hereditari.

### *Herència dels errors congènits del metabolisme*

L'espècie humana té 23 parells de cromosomes homòlegs, 23 procedents del pare i 23 procedents de la mare. Des del primer parell fins al número vint-i-dos, reben el nom d'autosomes. És l'últim parell de cromosomes el que determina el sexe, i per això s'anomenen cromosomes sexuals o heterocromosomes. En la dona és XX i en l'home és XY.

Molts caràcters venen determinats per gens amb dos al·lels<sup>7</sup>, que ocupen posicions idèntiques (loci) en els cromosomes homòlegs. S'anomena *homozigot* l'individu que té els dos al·lels iguals (aa o AA) per un determinat caràcter i *heterozigot* si els té diferents (aA o Aa).

Gràcies a la llargada del cicle vital de l'espècie humana i a factors ambientals entre d'altres, alguns mètodes com els arbres genealògics o les enquestes ens permeten estudiar l'herència d'un determinat caràcter. (ampliar)

Observant els diferents tipus d'arbres genealògics podrem observar, també, els diferents tipus d'herència:

- **Herència monogènica**, en aquest cas la mutació només afecta a un gen. Segueix un patró d'herència mendeliana (Annex Fig.13).
- **Herència autosòmica dominant**. L'al·lel en qüestió es manifesta tant en condicions homozigòtiques com heterozigòtiques, és a dir, és suficient que un dels al·lels estigui mutat perquè l'individu presenti la malaltia.

Aquest tipus d'herència presenta les següents característiques:

- \* Es presenta en la mateixa proporció en ambdós sexes.
- \* La persona afectada té al menys un dels progenitors també afectats.
- \* No es salta generacions.
- \* Una parella, en què un dels membres presenta el caràcter i l'altre no, tenen el 50% de probabilitats de tenir un fill afectat.

---

<sup>7</sup> Cadascuna de les formes alternatives que pot presentar un gen que ocupa el mateix lloc en un cromosoma determinat o en dos cromosomes homòlegs, i que expressa diferentment un mateix caràcter.

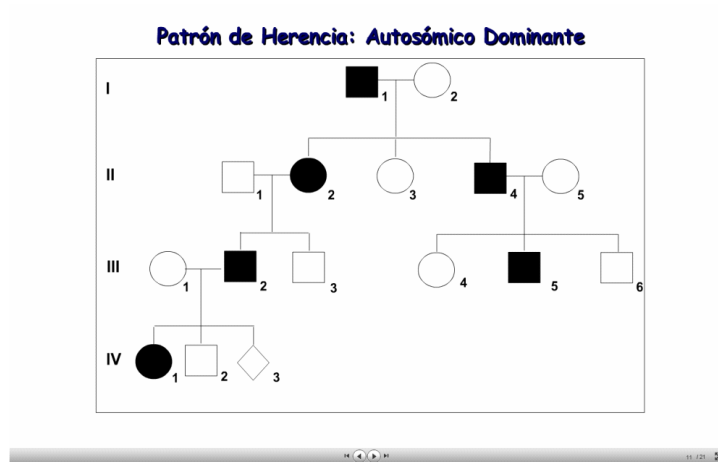


Fig. A1 - Arbre genealògic; Font: Isabel Riera

- **Herència autosòmica recessiva.** Per manifestar la malaltia la persona ha de tenir els dos al·lels mutats, és a dir ha de ser homozigota respecte aquest caràcter.

Es caracteritza per:

- \* Es presenta en la mateixa proporció en ambdós sexes.
- \* Poden néixer fills afectats de progenitors que no ho estan.
- \* Després del naixement d'un primer fill afectat, els següents tenen una probabilitat del 25% de presentar també la malaltia.
- \* Es pot saltar generacions.
- \* Si ambdós individus de la parella estan afectats tots els seus descendents també ho estaran.
- \* És més freqüent en parelles amb un cert grau de consanguinitat.

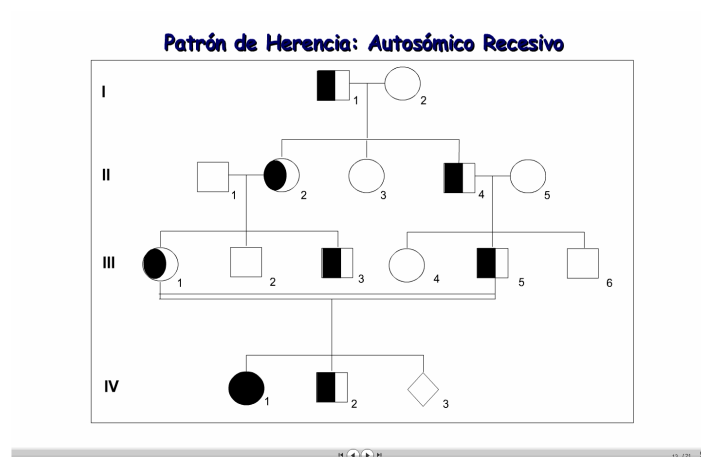


Fig. B1 - Arbre genealògic; Font: Isabel Riera

- **Herència dominant lligada al cromosoma X.** El gen es troba en el cromosoma X, afecta als dos sexes, però en major proporció a les dones, ja que porten dos cromosomes X.

Es pot reconèixer per:

Si el pare presenta el caràcter totes les filles el presentaran i cap fill, això es degut a que les filles hereten sempre una X del pare i els fills no.

- \* Aproximadament el 50% de fills i filles d'una mare afectada presenten el caràcter.
- \* Els fills mascles afectats tenen una mare també afectada perquè hereten d'ella el cromosoma X amb l'al·lel mutat.

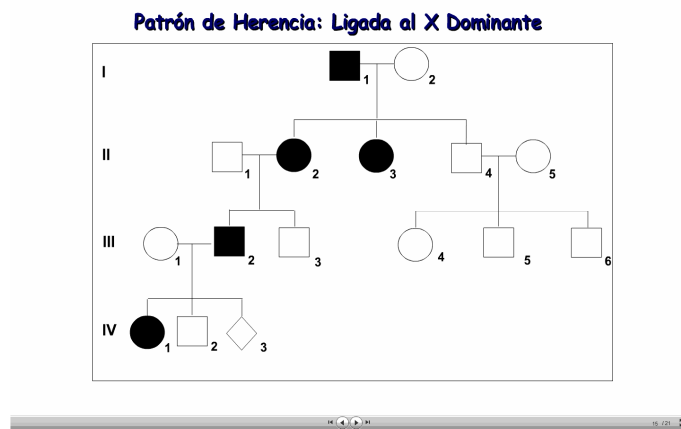


Fig. C1 - Arbre genealògic; Font: Isabel Riera

- **Herència recessiva lligada al cromosoma X.** Una dona ha de tenir els dos al·lells mutats per presentar el caràcter, per contra un home en tenir només un cromosoma X sempre manifesta els al·lells que es troben en aquest cromosoma.

Es pot identificar per:

- \* Afecta casi exclusivament als homes.
- \* Si la mare presenta el caràcter tots els seus fills barons el presentaran.
- \* Poden néixer fills mascles de mares no afectades, però que són portadores asimptomàtiques.
- \* Si el pare està afectat el caràcter es salta una generació i es pot presentar en els néts barons que a través de la seva mare han heretat el cromosoma X de l'avi.

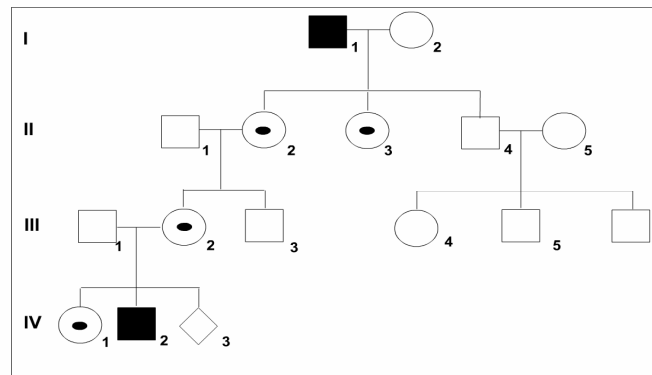
**Patrón de Herencia: Ligada al X Recesiva**

Fig. D1 - Arbre genealògic; Font: Isabel Riera

- **Herència lligada al cromosoma Y.** El cromosoma Y només s'hereta per via paterna. No es coneixen errors metabòlics associats a aquest cromosoma.
- **Herència multifactorial o poligènica.** En la manifestació del caràcter intervenen més d'un gen i també factors ambientals. Un exemple seria la diabetis tipus 2<sup>8</sup>.

Es considera que la freqüència dels errors del metabolisme es troba entre 1 de cada 1000-1500 nens nascuts vius, sempre dependent de l'àrea geogràfica.

*Classificació dels errors metabòlics*

Els errors metabòlics es poden classificar depenent d'aspectes clínics, bioquímics o altres:

- **Error congènit del metabolisme<sup>9</sup> de les molècules simples:** que causen intoxicació aguda o progressiva per l'acumulació de compostos tòxics. Són malalties progressives que van actuant al llarg dels anys de vida de la persona. Alguns d'aquests errors congènits del metabolisme es consideren *neurometabòlics*, ja que afecten al sistema nerviós. Els errors del metabolisme de les molècules simples més freqüents són: aminoacidopaties, acidèmies orgàniques, ECM dels carbohidrats, ECM de neurotransmissors i pterines, defectes cerebrals de la creatina i ECM de les purines i les pirimidines.

- **Error congènit del metabolisme energètic:** comprenen una sèrie de

<sup>8</sup> Malaltia caracteritzada pels alts nivells de glucosa en sang.

<sup>9</sup> ECM: Errors Congènits del Metabolisme

trastorns relacionats amb el dèficit de producció o ús d'energia, que donen lloc a acumulacions de substàncies tòxiques i a dèficits d'energia. Els ECM energètics més coneguts són: les malalties mitocondrials, els defectes de la  $\beta$ -oxidació dels àcids grassos i defectes de la gluconeogènesis.

- **Errorls congènits del metabolisme de les molècules complexes:** que inclou malalties que participen en la síntesis o el catabolisme de grans molècules que tendeixen a acumular-se a l'interior dels orgànuls cel·lulars. Els símptomes són permanents i lentament progressius; a diferència del primer tipus de ECM, aquests no estan relacionats amb la ingesta. Els ECM de molècules complexes més freqüents són: les malalties lisosomals, les malalties peroxisomals, els defectes congènits de la glicosilació i la glicogenòlisi.

### *Diagnòstic clínic*

A l'hora de fer el diagnòstic clínic amb aquest tipus de malalties cal, primer de tot, classificar els pacients segons la franja d'edat, i a partir d'aquí analitzar els diferents símptomes que apareguin. Per tant, ho dividirem segons l'edat dels pacients:

- **Període neonatal, menys d'un any:** encefalopaties (problemes al encèfal) caracteritzades per depressió del nivell de consciència, vòmits, edemes cerebrals, accidents vasculars o 'trombes', encefalopaties epilèptiques (creant convulsions en els nadons), disminució del to muscular, parkinson i trastorns al fetge.
- **De un a cinc anys de vida:** deteriorament neurològic progressiu, destacant l'espasticitat (tensió i rigidesa dels músculs), epilèpsia o retard mental.
- **De cinc anys fins a l'adolescència:** trastorn del moviment i deteriorament neurològic.
- **A qualsevol edat:** afectacions multiorgàniques, tenir en compte malalties amb signes clínics molt específics, hipoglucèmies, hepatopaties, etc.



# Malalties metabòliques

## Adrenoleucodistrofia

### Què és la leucodistrofia?

Les leucodistrofies són desordres genètics hereditaris que causen la degeneració de la beina la mielina que protegeix les fibres nervioses del cervell i de les glàndules suprarenals.

Dins la leucodistrofia, podem trobar diverses variants:

- **Síndrome de CACH:** representa un 30% de les leucodistrofies amb causes desconegudes. Es considera una malaltia relativament nova, hereditària i autosòmica recessiva. Es caracteritza per anormalitats en la substància blanca.
- **Malaltia de Zellweger:** és una malaltia rara, congènita, és a dir, present al naixement, caracteritzada per l'absència de peroxisomes<sup>10</sup> que són els encarregats d'oxidar els àcids grassos de cadena llarga a les cèl·lules del fetge, del cervell i dels ronyons. Forma part de les leucodistrofies perquè afecta la mielina. El seu diagnòstic és no esperançador ja que solen morir aproximadament uns 6 mesos després de l'inici de la malaltia.
- **Malaltia de Refsum:** caracteritzada per acumulació d'àcid *phytanique* al reg sanguini i als teixits, un àcid que només s'obté de certs aliments. Si es pronostica aviat, amb una dieta estricta i, si es cal, transfusió de sang, aquesta malaltia té un pronòstic relativament bo.
- **Malaltia de Pelizaeus-Merbacher:** en aquesta malaltia no és la mielina en sí la que es veu afectada, sinó la síntesi d'aquesta. També és una malaltia hereditària lligada al cromosoma X que es transmet de mares a fills. El gen mutat s'anomena PLP, que segons la naturalesa d'aquest gen es veu més o menys afectada la persona. De moment, no existeix cap tractament.
- **Malaltia d'Alexander:** és una malaltia molt poc coneguda amb un diagnòstic complicat ja que els símptomes clínics són diferents en tots els casos.
- **Malaltia de Cavanan:** es tracta d'una malaltia neurològica greu, que es manifesta aviat i evoluciona ràpidament cap a la mort, en els primers anys de vida. L'anomalia es situa a l'àcid alfanafilacètic (NAA) que és el constituent de la mielina. L'acumulació d'aquest àcid es dona degut a l'absència de l'enzim que el metabolitza. És una malaltia hereditària autosòmica recessiva. De moment no existeix cap tractament.

<sup>10</sup> Orgànul cel·lular.

- **Leucodistrofia metacromàtica:** és la més freqüent de les leucodistrofies. Es veuen afectats els sulfàtids (o sulfatides), uns constituents de la mielina, per una mutació en l'enzim *arylsulfa A*. És una malaltia hereditària autosòmica recessiva que pot aparèixer a qualsevol edat. Tot i que no existeix tractament, es confia en l'evolució de la teràpia gènica.
- **Adrenoleucodistrofia:** aquesta és la malaltia que es tracta en el treball de recerca, per tant s'explicarà detingudament més endavant.
- **Malaltia de Krabbe:** és una malaltia genètica causada pel dèficit de l'enzim lisosomal que intervé en el catabolisme d'un constituent molt important de la mielina. Dóna lloc, com en els altres casos, a una desmielinització del sistema nerviós central. S'inicia durant el primer any de vida i progressa molt ràpidament. Avui en dia no existeix cap tractament.

El quadre que apareix a continuació descriu les principals diferències entre els tipus de leucodistrofies:

	<b>LM</b>	<b>Krabbe</b>	<b>ALD</b>	<b>Alex</b>	<b>Canavans</b>	<b>PM</b>	<b>CACH</b>
Diplejia Progresiva	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Desarrollo intelectual	↓	↓	Normal	↑	↑	↓	Normal
Demencia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Atrofia òptica	Temprano	Temprano	Temprano	Temprano	Temprano	Tarde	Tarde
SNP	Afectado	Afectado	Afectado	Normal	Normal	Normal	Normal
Proteína LCF	↑	↑	↑	Normal	Normal	Normal	Normal
Patología	DML	DML	DML	DML	VAC	HML	HML

LM: Leucodistrofia metacromàtica; ALD: Adrenoleucodistrofia; ALEX: Enfermedad de Alexander; PM: Enfermedad de Pelizaeus- Merzbacher; SNP: Sistema Nervioso periférico. DML: Desmielinización; ML: Hipomielinización; VAC: Vacuolización. DIPLEJIA: parálisis. ; DEMENCIA: pérdida de las funciones cognitivas. (*Annals of Neurology* 1994;35:332.<sup>1</sup>)

Fig.E1 – Font: www.encolombia.com

### Què és la adrenoleucodistrofia?

L'adrenoleucodistrofia o ALD, antigament coneguda com malaltia de Schilder, fa referència a un grup de desordres neurològics degeneratius, caracteritzats per una desmielinització nerviosa causada per una acumulació d'àcids grassos de cadena molt llarga: VLCFAs (*Very Long Chain Fatty Acids*) als teixits i fluids de l'organisme, que afecta a un de cada 20.000 homes (García Pellicer et al., 1996).

L'anormalitat metabòlica que es dona en aquesta malaltia consisteix en l'acumulació de VLCFAs degut a l'incapacitat d'origen genètic de degradar aquests àcids a través de la  $\beta$ -oxidació. Degut a la longitud d'aquests àcids, la ruta de degradació es localitza als peroxisomes enlloc dels mitocondris. L'ALD està associada a un dèficit del enzim CoA ligasa peroxisomal d'àcids grassos lliures saturats<sup>11</sup> de cadena molt llarga, enzim que fa que els àcids grassos es transformin en éster acil-CoA abans de la degradació oxidativa. Tot i així, uns estudis més recents declaren que el defecte genètic no afecta directament l'enzim sinó que afecta a una proteïna de la membrana del peroxisoma (proteïna-ALD) la qual és necessària per introduir l'enzim al peroxisoma. Com no es duu a terme una oxidació peroxisomal normal, els nivells de VLCFAs augmenten, sent aquesta la causa dels símptomes de la malaltia.

La proteïna defectuosa (o enzim, ja que encara no està clar) està codificada per un gen situat en la zona q28<sup>12</sup> (Fig.Q1) del braç llarg del cromosoma X. Per això, l'ALD és una **malaltia recessiva lligada al sexe**, de manera que només es transmet de mares a fills; ja que si es dona en una dona, no es desenvolupa.

Aquesta malaltia la podem trobar en dos patologies diferents:

- a) La **forma cerebral infantil**, que afecta al 48% dels pacients que pateixen aquest defecte bioquímic. Els primers anys de vida aquests nens no presenten cap símptoma, ja que aquests no comencen a aparèixer fins als quatre o vuit anys d'edat. Els símptomes de la malaltia es deuen al procés de desmielinització cerebral i es caracteritzen per alteracions del caràcter en forma d'aïllament social, agressivitat, memòria dèbil i, fins i tot, demència. Més endavant, tot això va acompanyat d'alteracions visuals, alteracions a l'hora de caminar, disàrtria (dificultat a la parla), disfàgia (problemes per empassar) i sordesa. Un cop arriben a aquest punt de la malaltia entren en un estat vegetatiu, aproximadament als dos anys de l'aparició dels primers símptomes, i a partir d'aquí el període de supervivència és d'entre un i cinc anys, tot i que en alguns casos s'allarga.
- b) La **forma adulta de la malaltia o AMN**, que és molt menys freqüent que l'anterior, afecta a pacients amb una mitja de 27 o 28 anys. La malaltia apareix i progressa lentament durant dècades, i tot i que és una malaltia incapacitant, es compatible amb la supervivència dels pacients fins als 70 anys aproximadament. En el procés de degeneració es veu afectada la medulla espinal i els nervis perifèrics, manifestant símptomes neurològics així com paraparèsia espàtica progressiva (caracteritzada per rigidesa i sobreactivitat dels músculs) i neuropaties perifèriques (error en el funcionament dels nervis). Aquests pacients també solen manifestar insuficiència renal, hipogonadisme (trastorn a les gònades), impotència, alteracions dels esfínters, disfunció cerebral i demència.

<sup>11</sup> Àcid gras en què tots els enllaços de la seva cadena de carbonis són simples.

<sup>12</sup> Els cromosomes tenen dos braços: braç q (llarg) i braç p (curt).

### Diagnòstic clínic

Per tal de dur a terme el diagnòstic clínic, es realitzen proves neurològiques i endocrines, tot i que el diagnòstic complert es confirma amb l'aparició de nivells alts de VLCFAs al plasma sanguini. Concretament l'àcid hexacosanoic o C26, és l'àcid gras més elevat.

El diagnòstic també pot incloure un estudi genètic dels pares, observant la probabilitat de tenir més fills afectats.

### Tractaments

Tant per al tractament de l'ALD com el d'AMN s'han investigat diferents línies terapèutiques amb resultats diferents, i la majoria poc esperançadors. Les principals línies estudiades són (García Pellicer et al., 1996):

1. La teràpia basada en el consum de l'**Aceite de San Lorenzo**, format per una part d'àcid erúcit i tres parts d'àcid oleic, amb restricció dietètica de VLCFAs. S'explicarà detalladament més endavant ja que és el tractament utilitzat en la pel·lícula que analitzem.
2. **Transplantament de medul·la espinal**, tractament que sembla eficaç en determinades circumstàncies. Pot tenir èxit si el transplantament es dona quan comencen a aparèixer els primers símptomes, i frena la progressió de la malaltia en pacients amb símptomes neurològics moderats.
3. **Teràpia immunodepressora**, que té la finalitat de reduir la resposta inflamatòria en la matèria blanca del cervell, ja que aquesta sembla ser la causa de la progressió ràpida de la incapacitat neurològica.
4. **Teràpia immunoestimuladora**, una teràpia amb poca esperança, que consisteix en donar altes dosis de immunoglobulines intravenoses juntament amb una teràpia dietètica.
5. **Teràpia gènica**, que sembla ser la teràpia més esperançadora. De la medul·la espinal dels pacients s'extreuen cèl·lules mare, que són tractades i infectades amb el virus VIH de la sida al que prèviament li han tret la patogenitat, que actua com un "taxi" biològic (vector) per transportar la versió correcta del gen defectuós. Si un any després del tractament totes les cèl·lules del cos han acceptat el gen introduït, és un bon senyal. Els pacients tornen a produir l'enzim que oxida els àcids grassos de cadena llarga.

## Anàlisi cinematogràfica

Per tractar la malaltia amb més profunditat, analitzarem la pel·lícula “**El aceite de la vida**” o “**El aceite de San Lorenzo**”, en honor a un dels tractaments de l'adrenoleucodistrofia.

<<Lorenzo és un noi molt simpàtic i mogut. De sobte comença a tenir comportaments estranys a escola i mostra símptomes de pèrdua d'audició. Poc a poc el seu cos es va quedant sense força fins acabar al llit. Els metges li diagnostiquen ALD, una malaltia poc comú i incurable. Li prediuen uns dos anys més de vida amb patiments tant per part del nen com de la família.

L'Augusto i la Michaela Odone, els seus pares, decideixen estudiar a fons la malaltia i tot el que l'envolta per tal d'aconseguir una cura per la malaltia que el seu fill pateix sota el lema de: si una cosa realment es desitja, tothom és capaç de fer un miracle.>>

A l'hora de tractar la malaltia, podríem dividir la pel·lícula en cinc parts:

### 1. Abans de la malaltia (Juliol 1983)

La família es troba a les Illes Comores, a l'Àfrica Oriental, on el Lorenzo comparteix la seva vida amb un nadiu de l'illa, l'Oumouri. En aquest moment de la pel·lícula cobren molta importància els estels, en un dels quals en Lorenzo dibuixa a la seva família i el fa volar, simbolitzant la llibertat.

### 2. Comença la malaltia (Octubre 1983 – Setmana Santa 1984)

Tres mesos més tard es troben a Washington. La professora d'en Lorenzo comença a notar comportaments estranys en el nen, com atacs als seus companys o canvis d'ànim sobtats, i ho comunica als seus pares. Durant les festes de Nadal en Lorenzo cau de la bicicleta i comença a presentar problemes de coordinació. Totes les proves neurològiques són normals, i en Lorenzo té problemes d'audició tot i que l'oïda està bé.

Decideixen portar-lo a l'Hospital Infantil de Washington DC, on el nen es sotmès a diverses proves.

### 3. Diagnòstic de la malaltia (Setmana Santa 1984- Juliol 1984)

Els resultats de les proves mostren que en Lorenzo pateix adrenoleucodistrofia, una malaltia hereditària recessiva lligada al sexe que només afecta als homes i que provoca la degeneració dels nervis, concretament del seu revestiment encarregat de la transmissió de l'impuls nerviós: la mielina. Els àcids grassos de cadena llarga no s'oxiden per un error genètic i es van acumulant, donant lloc a un procés de desmielinització. En conseqüència, el sistema nerviós va degenerant i el pacient sol morir abans dels dos anys a partir del diagnòstic de la malaltia.

Un cop els pares són informats, l'Augusto es desespera i busca més informació sobre la malaltia, els seus símptomes, tractaments, etc.

Cap al maig de 1984, l'Augusto s'assabenta de l'existència d'un metge especialista en ALD, el Dr. Nikolais. Aquest els informa d'un possible tractament que consisteix en eliminar els aliments amb àcids grassos saturats de la dieta del nen.

Després de celebrar el sisè aniversari d'en Lorenzo, els resultats mostren que la dieta no dóna resultats i marxen a Boston on els hi proposen un nou tractament immunosupressor que causa l'empitjorament de la malaltia, ja que en Lorenzo ja no pot gairebé ni parlar, ni caminar, ni menjar per si sol.

#### 4. Tractament amb àcid oleic (Juliol 1984- Febrer 1985)

Els Odone entren en contacte amb l'Associació de Famílies amb malalts d'ALD, amb qui tindran més d'un conflicte.

L'Augusto comença a buscar una solució per la malaltia i es troba amb una paradoxa: han eliminat els àcids grassos saturats de la dieta del seu fill però el nivell d'aquests segueix augmentant. Finalment arriben a la conclusió que això succeeix gràcies a la biosíntesi, que segueix fabricant aquests àcids per compensar el que no ingereix. Com a possible solució, creuen que si introdueixen en la dieta un altre tipus d'àcid gras no perjudicial potser compensen el fet que se sintetitzi àcids grassos perjudicials per en Lorenzo. Per tant, pensen en introduir triacilglicèrid d'àcid oleic a la dieta d'en Lorenzo, que ja no pot ni empassar-se la pròpia saliva, ja que així aconseguiran reduir els nivells d'àcids grassos C22 i C24<sup>13</sup>.

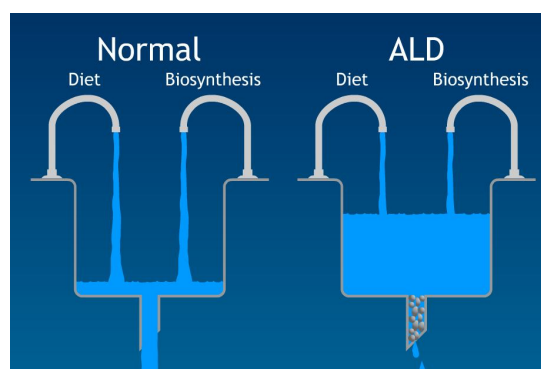


Fig. F1 – Esquema de les conseqüències de la manca de l'enzim CoA ligasa peroxisomal. Font: [www.myelin.org](http://www.myelin.org)

El Laboratoris Protochem de Cleveland els hi proporcionen l'oli, i immediatament comencen la dieta. Els nivells d'àcids grassos C22 i C24 disminueixen en un 50%, però arriba un punt en que deixen de disminuir i en Lorenzo segueix patint atacs.

<sup>13</sup> C= Carboni / 22= Nombre d'àtoms de carboni que té l'àcid gras.

## 5. Nou tractament amb àcid erúctic (Abril 1985- tardor 1992)

A l'Abril de 1985, Augusto comença una nova investigació mentre Michaela es queda a cuidar el Lorenzo, ja que la infermera que tenien i la germana de la Michaela han acabat marxant. L'Augusto arriba a la conclusió que entre l'enzim que sintetitza els àcids grassos insaturats<sup>14</sup> i el que sintetitza els àcids grassos saturats hi ha alguna interacció, ja que quan més ràpid treballa un, més a poc a poc treballa l'altre. L'explicació és que es tracta del mateix enzim, per tant si 'entretenen' a l'enzim amb l'àcid erúctic (C22 monoinsaturat), l'enzim o catalitzador no formarà àcids grassos saturats de cadena llarga. Tot i així, l'àcid erúctic, que es troba a l'oli de colza, pot causar cardiopaties, i és per això que el Dr. Nikolais no s'atreveix a posar-lo en pràctica.

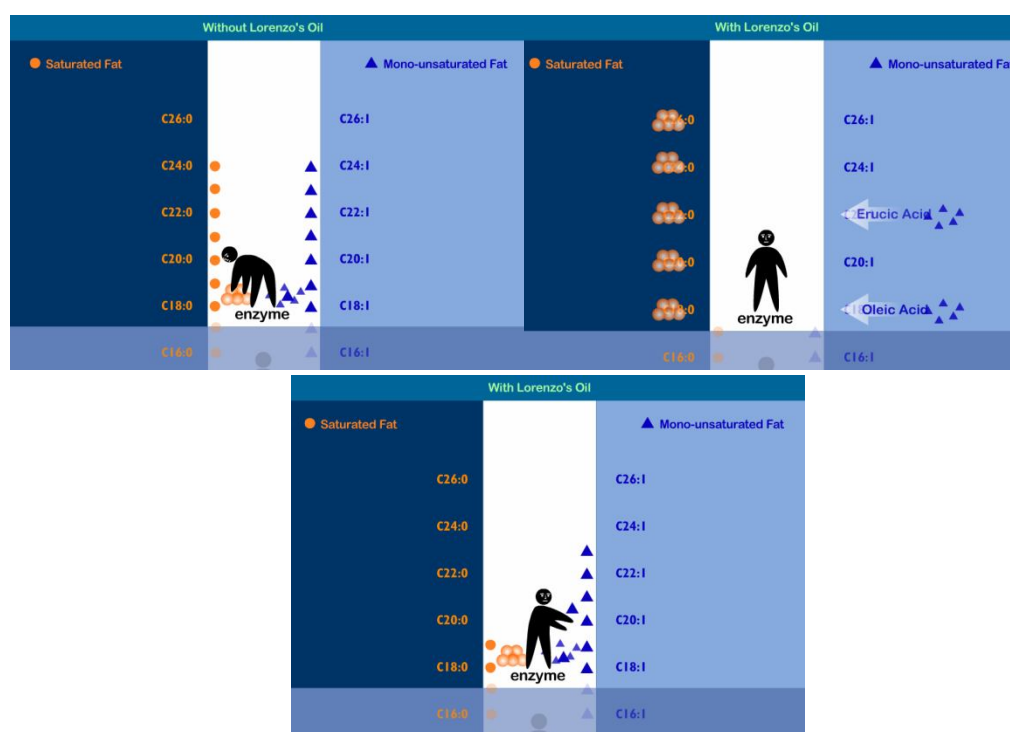
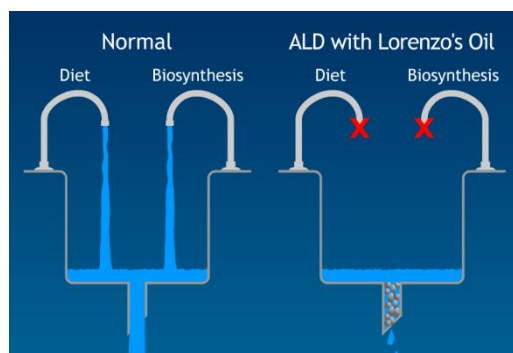


Fig. G1 – Conseqüències de l'ús de l'oli de Sant Lorenzo.  
Font: [www.myelin.org](http://www.myelin.org)

Al Nadal de 1985, Michaela fa fora a la segona infermera que tenien, i demana a Oumouri que vagi a Washington per fer-se cura d'en Lorenzo. Fins al setembre de 1986 no aconseguen l'àcid erúctic, però a partir de llavors comencen el tractament amb l'oli de San Lorenzo, format per una part d'àcid erúctic i tres parts de àcid oleic. El 8 de desembre d'aquell mateix any, els nivells d'àcids grassos C24 i C26 es troben normals i al febrer de l'any següent en Lorenzo pot començar a empassar per si sol. A l'agost es reuneixen amb l'Associació de Familiars de malalts d'ALD i tenen un debat sobre l'oli de San Lorenzo.

<sup>14</sup> Àcid gras amb almenys un doble enllaç a la seva cadena de carbonis.





FigH1 – Esquema de les conseqüències de l'ús de l'oli de San Lorenzo.  
Font: [www.myelin.org](http://www.myelin.org)

Per tal de millorar la vida del seu fill, quan aquest ha complert deu anys, l'Augusto comença a investigar sobre la mielina. En Lorenzo és capaç de comunicar-se amb els seus pares mitjançant els seus ulls i és capaç de moure un dit de la seva mà. Al 1990, l'Augusto crea el Projecte Mielina.

### *Tractament amb l'oli de San Lorenzo*

L'oli de San Lorenzo combina dos potents inhibidors competitius de l'enzim encarregat d'allargar les cadenes d'àcids grassos. Si es fa una dieta en la que s'eliminen els VLCFAs juntament amb el consum d'aquest oli, s'aconsegueix tallar un dels factors més devastadors de la malaltia, l'acumulació d'àcids grassos saturats i la desmielinització dels axons de les neurones. Per tant, consisteix en una teràpia pal·liativa i no curativa.

Els dos inhibidors són àcids grassos monoinsaturats: l'àcid oleic és un C18 amb insaturació entre el C9 i el C10, i l'àcid erúic és un C22 amb insaturació també entre el C9 i el C10. El més potent és l'àcid erúic, però es troba en una quantitat petita a l'oli de San Lorenzo degut als seus efectes cardiopàtics. Així doncs, els dos inhibidors competeixen amb els àcids grassos saturats pel lloc actiu de l'enzim de manera que crea llargues cadenes d'àcids grassos insaturats no perjudicials pel nostre cos.

Des que Augusto Odone va proposar la idea de l'oli de San Lorenzo, han sigut moltes les discussions i opinions sobre el tema. Segons C. Snowbeck (2001), el Dr. Nikolais (Dr. Hugo Moser en la vida real) i l'Associació de Familiars amb malalts d'ALD, aquesta teràpia no és útil. Tot i així, a les prestigioses revistes *The New England Journal of Medicine* i *Nature Reviews Neuroscience*, aquesta última publicada al 2002, manifesten que l'oli de San Lorenzo sí que funciona.

Si volem aconseguir l'oli de San Lorenzo a Espanya, només el podem obtenir posant-nos en contacte amb la central de l'empresa *Nutricia* a Madrid:

Nutricia S.A.  
 Carretera de Andalucía Km 25,600  
 28340 Valdemoro  
 Madrid  
 Tel: +34 - 91 - 809 64 00  
 Fax: +34 - 91 - 809 64 35



**ACEITE DE LORENZO**

Producto | Presentación | Información Nutricional

Fuente: Nutricia a 13/07/10

Aceite de Lorenzo (SHS Internacional Ltd.) es un alimento dietético destinado a usos médicos especiales, para el tratamiento dietético de la adrenoleucodistrofia y adrenomielopatía.

Módulo nutricional lipídico combinación de cuatro partes de aceite de glicerol trioleato (GTO) y una parte de aceite de glicerol trierucicato (GTE).

- Aporta 8,07 Kcal/ml.
- 100% de la energía total en forma de lípidos (100% son LCT).
- Aporta el 73% de los ácidos grasos en forma de ácido oleico y el 19,1% como ácido erúcido.

"Esta información no sustituye a su médico"

Fig.I1 – Font: www.nutriciaclinico.es

### Projecte mielina

Respecte la pel·lícula, els títols ens informen de la fundació que Augusto i Michaela Odone van crear posteriorment: el Projecte Mielina.

La **mielina**, comentada anteriorment, és la beina aïllant que envolta les cèl·lules nervioses; una substància blanca que cobreix els nostres nervis i que té la capacitat de canalitzar els impulsos entre el cervell i altres parts del cos. Està formada per una capa de proteïnes rodejada per dues capes de lípids.

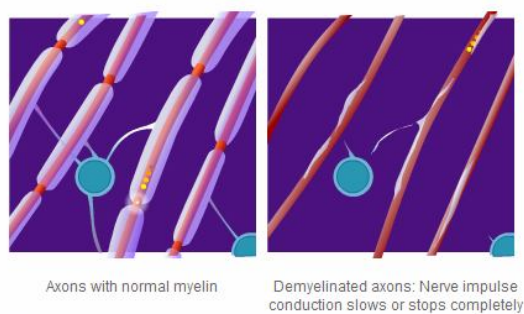


Fig.J1 – Diferència d'axons amb i sense mielina.  
 Font: www.myelin.org

La mielina la formen unes cèl·lules especialitzades: els oligodendròcits en el sistema nerviós central, i les cèl·lules de Schwann en el sistema nerviós perifèric. Les beines de mielina es col·loquen al voltant dels axons, unes prolongacions de la cèl·lula nerviosa que formen les fibres nervioses. Cada oligodendròcit és capaç de mielinitzar diferents axons.

Aquesta mielina pot ser destruïda per trastorns neurodegeneratius hereditaris, així com les leucodistròfies, o per malalties com l'esclerosi múltiple.

El **Projecte Mielina** es va constituir l'any 1989 amb l'objectiu de donar ajut a la investigació per trobar una cura per les malalties desmielinitzants, com les leucodistròfies. La organització va ser creada per Augusto Odone i la seva dona.

Gràcies a l'ajuda de les famílies que han col·laborat i formen part del Projecte Mielina, la investigació ha anat avançant, concentrant els esforços en comprendre els mecanismes de reparació de la mielina malmesa.

La seu d'aquest projecte es troba actualment a Texas, tot i que també té sucursals a Alemanya, Itàlia, Canadà, Regne Unit i França. Tots els membres de formen part d'aquesta fundació són voluntaris i no reben cap compensació a canvi.

### *Curiositats*

“**El aceite de la vida**” està basat en una història real, així que l'actriu Susan Sarandon i l'actor Nick Nolte no fan més que representar a la Michaela i l'Augusto Odone que van viure aquesta tragèdia en la realitat.

- **Michaela Odone:** la mare d'en Lorenzo va lluitar fins al final contra la malaltia del seu fill, passant setze anys de la seva vida única i exclusivament tenint cura del seu fill. Tot i així ella continuava trobant temps per ajudar i motivar a altres mares amb fills amb ALD i col·laborava amb les organitzacions de caritat per als més pobres i desfavorits. A més, en una ocasió va escriure al president de les illes Comores per aconseguir que deixessin en llibertat dos dels seus amics que havien estat empresonats per raons polítiques.

Michaelan Odone va escriure un poema per al seu fill Lorenzo i li va enviar a en Phil Collins, qui va fer-ne una cançó anomenada 'Lorenzo' que forma part del seu àlbum 'Dance into the light' de 1996.

### **Dance into the light**

*Once upon a time i made a lion roar -  
he was sleeping in the sunbeams on the old zoo floor.  
i had gone to see the park where my papa used to play,  
it's called villa borghese and it's on the way  
to east africa.*

*Down on grand comoro island, where i grew past four,  
i could swim and fish and snorkel on the ocean floor,  
and the wind laughed, and the wind laughed through the trees as if to say,  
here's a child who'll want the world to go his way  
in east africa, in east africa.*

*Suddenly for me the world turned upside down -  
far from my friends the lions and the dolphins came this awful sound.*

*Dark shadows, sounds of thunder raging over me,  
came this monster called 'a-dre-no-leu-ko-dys-tro-phy'  
where's my east africa?*

*Well they said, they said, they said (the ones who know it all)*

*they said from now on for you there will be no more standing tall,  
so i took my parents' hands, i lifted my head to say  
i'll just have to be a hero, there's no other way!  
back to east africa  
back to east africa  
back to east africa  
come with me i'm going back, going back to east africa.*

A l'any 2000, amb 61 anys d'edat i després d'haver dedicat gairebé dues dècades al seu fill, Michaela va morir de càncer de pulmó. Augusto va afirmar que: *'Es va sacrificar per en Lorenzo. Passava amb ell 16 hores diàries. No sortíem. No convidàvem a ningú. No viatjàvem. No teníem vacances. I això va acabar amb ella. En Lorenzo no recorda res de la seva permanència al llit gràcies a les cures de la seva mare. Això la va esgotar.'*



Fig.K1 – Michaela de jove i Michaela amb la Susan Sarandon, actriu que la representa.

Font: [www.myelin.org](http://www.myelin.org)

- **Augusto Odone:** va néixer a Roma al 1933. Va fer una llarga carrera als EUA d'economia per acabar treballant al Banc Mundial, tot i que també va aconseguir un doctorat en medicina. Va abandonar el Banc Mundial ja que li requerien molts viatges que no podia realitzar. Actualment dedica el 70% del seu temps al Projecte Mielina i l'altre 30% a la seva pròpia empresa de consultes.

Augusto Odone (Fig.L1) és autor d'un llibre que ell mateix va escriure per tal de explicar com una família que no sabia res de medicina va ser capaç d'aconseguir tants mèrits.



Fig.L1 – Augusto Odone. Font: [www.myelin.org](http://www.myelin.org)

- **Lorenzo Odone:** va néixer el 29 de maig de 1978, i van mostrar els primers símptomes d'adrenoleucodistrofia el 1984. Durant els primers anys de la seva vida va viure a les illes Comores, on va conèixer a una persona

que seria molt important en la seva vida, el seu amic **Oumouri Hassane**. La lluita constant dels seus pares per aconseguir una millora de la malaltia va fer que en Lorenzo visqués fins als 30 anys, però la polèmica ve en el moment que sabem que va passar gran part de la seva vida al llit, cec, mut i gairebé sense poder-se moure. La perseverança dels seus pares en aquesta tràgica història ens demostra que podem aconseguir fins i tot allò que ens sembla impossible, però que cal invertir molt d'esforç i que no tot és un llit de roses. Personalment admiro el comportament de la família que va seguir lluitant fins al final sense perdre l'esperança, i que finalment van aconseguir tenir el seu fill al seu costat molt més temps del que estava pronosticat.

En Lorenzo va morir el 30 de maig de 2008, un dia després d'haver celebrat el seu trentè aniversari.

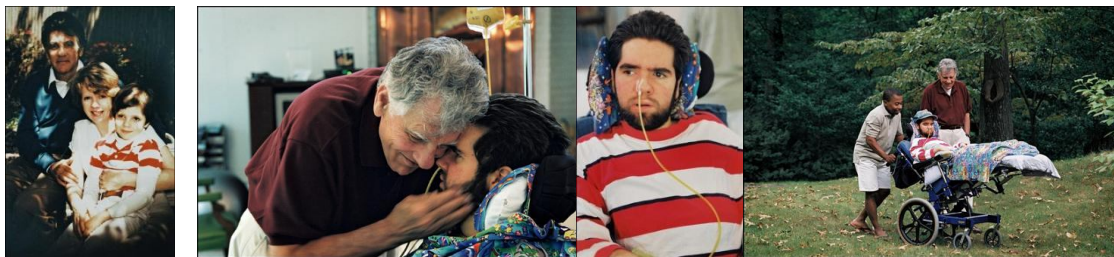


Fig.M1 – Imatges reals de la família Odone juntament amb Oumouri Hassane.; Font: [www.myelin.org](http://www.myelin.org)

- **Dr. Nikolais (Dr. Hugo Moser en la vida real):** després de veure publicada la pel·lícula es va sentir dolgut per com van interpretar el seu paper ja que el representen com una persona distant, quan ell sempre ha manifestat una gran preocupació pels malalts. En l'actualitat forma part del Projecte Mielina, a través del qual rep subvencions per continuar amb la seva investigació sobre aquesta malaltia.



Fig.N1 – En Lorenzo es troba a les illes Comores, Font: pel·lícula El aceite de la vida



Fig.O1 – En Lorenzo cau de la bicicleta, Font: pel·lícula El aceite de la vida





Fig.P1 – Un doctor comunica als pares que en Lorenzo pateix ALD, Font: pel·lícula El aceite de la vida

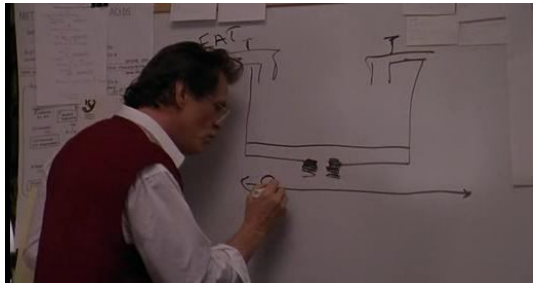


Fig.Q1 – Més de dos mesos després del diagnòstic, Font: pel·lícula El aceite de la vida



Fig.R1 – Augusto Odone estudia la malaltia del seu fill Font: pel·lícula El aceite de la vida

Fig.S1 – Proven el primer oli Font: pel·lícula El aceite de la vida



Fig.T1 – En Lorenzo segueix patint atacs després del primer tractament, Font: pel·lícula El aceite de la vida

Fig.U1 – Augusto Odone estudia la malaltia, Font: pel·lícula El aceite de la vida



Fig.V1 – L' Oumouri dona l'oli de San Lorenzo al malalt, Font: pel·lícula El aceite de la vida

Fig.W1 – En Lorenzo millora i arriba a moure un dit, Font: pel·lícula El aceite de la vida

# Pompe

## Què són les glucogenosis?

Les glucogenosis són un conjunt de malalties metabòliques hereditàries caracteritzades per un trastorn del metabolisme del glucogen (també anomenat glicogen). Per tant, sota el nom de glucogenosis s'inclouen aquells trastorns genètics que afecten a la via de formació del glucogen i al seu ús.

El glucogen és un polisacàrid format per molècules de glucosa unides entre sí formant una estructura arbòrea que permet acumular milions de molècules de glucosa sense variació de la pressió osmòtica. Normalment els nivells de glucogen són majors en el fetge, per mantenir la glucèmia, que en els músculs, on s'utilitza per l'obtenció d'energia en forma d'ATP durant la contracció muscular.

La degradació del glucogen es duu a terme mitjançant una sèrie de reaccions químiques catalitzades per un conjunt de complexos enzimàtics.

La regulació del metabolisme del glucogen al fetge es dur a terme a través de la concentració de glucosa extracel·lular. Els enzims clau per la regulació són la fosforilasa i la sintetasa. En canvi, en els músculs, la regulació del metabolisme del glucogen no es fa a través de la glucosa, sinó que és el mateix glucogen el que inhibeix la síntesi excessiva.

Així doncs, podem dividir els diferents tipus de glucogenosis en tres grans grups:

- Fisiopatologia hepàtica<sup>15</sup> hipoglucèmica: *tipus Ia, Ib, III, VI.*
- Fisiopatologia muscular: *tipus V, VII.*
- Fisiopatologia peculiar: *tipus II i IV.*

En la següent taula podem diferenciar els diferents tipus de glucogenosis:

TIPO	SISTEMA ENZIMÀTICO AFECTADO	ÓRGANOS INVOLUCRADOS	SÍNTOMAS CLÍNICOS
0	Síntesis Glucógeno	Hígado, músculo	Hepatomegalia, degeneración grasa del hígado, hipoglucemia en ayunas
Ia	Glucosa-6-fosfatasa	Hígado, riñón	Hepatomegalia y nefromegalia, retraso del crecimiento, intensa hipoglucemia, acidosis,

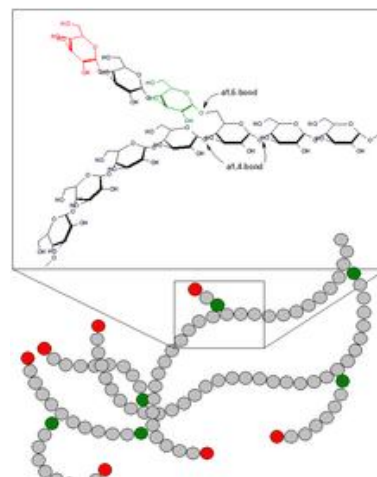


Fig.Y1 – Estructura molecular del glucogen.; Font: [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org)

<sup>15</sup> Referent al fetge.



			hiperlipidemia, hiperuricemia.
Ib	Glucosa-6-fosfatasa translocasa	Hígado, leucocitos	Como en la Ia, pero menos grave. Neutropenia, infecciones digestivas recidivantes
II	Glucosidasa lisomal (varios tipos)	Todos los órganos	Hepatomegalia y cardiomegalia. Pruebas de laboratorio en sangre normales.
III	Sistema enzimático desramificador	Hígado, músculo, corazón y leucocitos	Hepatomegalia, hipoglucemia en ayunas, afectación muscular variable.
IV	Sistema enzimático ramificador	Hígado, músculo y la mayoría de los tejidos	En el tipo juvenil, cirrosis progresiva; en el tipo de comienzo tardío, miopatía e insuficiencia cardíaca.
V	Fosforilasa muscular	Músculo esquelético	Calambres al realizar ejercicio físico sin aumento de lactacidemia.
VI	Fosforilasa hepática	Hígado	Hepatomegalia, hipoglucemia en ayunas, pero a menudo asintomática.
VII	Fosfofructocinasa	Músculo esquelético, hematíes	Calambres al realizar ejercicio físico sin aumento de la lactacidemia. Hemólisis
VIII, IX, X, XI: Enfermedades raras en las que se hallan involucrados diversos componentes de la cascada hepática de activación y desactivación de la fosforilasa.			

Fig.Z1 – Taula amb els diferents tipus de glucogenosis; Font: www.glucogenosis.org

### Què són les malalties lisosomals?

El tipus de glucogenosis que tractarem a continuació entra dins del grup de les malalties lisosomals. Una altra malaltia tractada en aquest treball de recerca, l'adrenoleucodistrofia, també en forma part.

Les malalties lisosomals són trastorns hereditaris que es produeixen per l'incapacitat de degradar les macromolècules per un defecte funcional específic. Aquesta disfunció provoca l'acumulació de macromolècules al lisosoma<sup>16</sup> i és la causa de la malaltia. En el cas de la glucogenosis de tipus II o malaltia de Pompe la manca de l'enzim maltasa àcida o també anomenada  $\alpha$ -(1,4)-glucosidasa àcida provoca l'acumulació de glucogen a l'interior dels lisosomes.

Aquestes malalties es transmeten per herència autosòmica recessiva, excepte dues d'elles que estan lligades al cromosoma X: la malaltia de Hunter i la malaltia de Fabry.

A l'actualitat s'han descrit al voltant de 40 tipus de malalties per acumulació lisosomal, entre les quals es troba la malaltia de Pompe.

<sup>16</sup> Orgànul cel·lular.

### Què és la malaltia de Pompe?

El 1932, el patòleg holandès Johanes C. Pompe (Fig.A2) va descriure el cas d'una nena de set mesos amb un cor extraordinàriament gran que va morir poc després de ser ingressada a l'hospital. El primer que va cridar l'atenció després de la necròpsia<sup>17</sup> va ser l'acumulació de glucogen al fetge, al cor i a tots els teixits del cos.



Fig.A2 – Sr. Pompe;  
Font:  
www.wikipedia.org

Més endavant, cap el 1963, Hers va estudiar amb microscopia electrònica un cas de glucogenosis generalitzada i va descobrir que el glucogen es trobava envoltat de membranes, per això es va considerar la primera malaltia lisosomal reconeguda.

Així doncs, denominem glucogenosis tipus II o malaltia de Pompe, a una malaltia d'acumulació lisosomal hereditària, autosòmica recessiva, causada per la disfunció de l'enzim  $\alpha$ -(1,4)-glucosidasa àcida (gen GAA).

Es tracta d'un error congènit del metabolisme del glucogen que afecta al gen encarregat de donar l'ordre de síntesis de la maltasa àcida en els lisosomes. El gen GAA es troba situat al braç q, és a dir al llarg, del cromosoma 17 (Fig.B2). Depenent del tipus de mutació en el gen existirà una deficiència total o parcial de l'activitat enzimàtica en totes les cèl·lules de l'organisme.

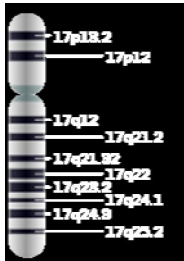


Fig.B2 – Font:  
www.wikipedia.org

Aquesta deficiència pot tenir conseqüències sobre diferents teixits, tot i que l'efecte més notable es produeix en les cèl·lules musculars, ja que en elles s'acumula una gran quantitat de glucogen residual que és absorbit pels lisosomes gràcies a la seva tasca de transformació en glucosa. L'acumulació de glucogen en els lisosomes interfereix en la funció cel·lular i causa danys en les cèl·lules.

En els nens es produeix insuficiència cardíaca a l'acumular-se el glucogen en el múscul. Aquest és precisament un dels problemes més greus: els músculs deixen de treballar, els òrgans interns com el cor o el fetge creixen desmesuradament i el diafragma deixa de funcionar creant problemes respiratoris greus.

S'estima que la incidència és d'un cada 40.000 naixements. És una malaltia que es troba a tot el món, que afecta tant a homes com a dones ja que és una malaltia hereditària no lligada al sexe autosòmica recessiva (Fig.D2), i que també s'han detectat casos en diferents espècies animals, incloent peixos, aus i mamífers.

<sup>17</sup> Estudi i observació d'un cadàver.

Patología de la enfermedad de Pompe

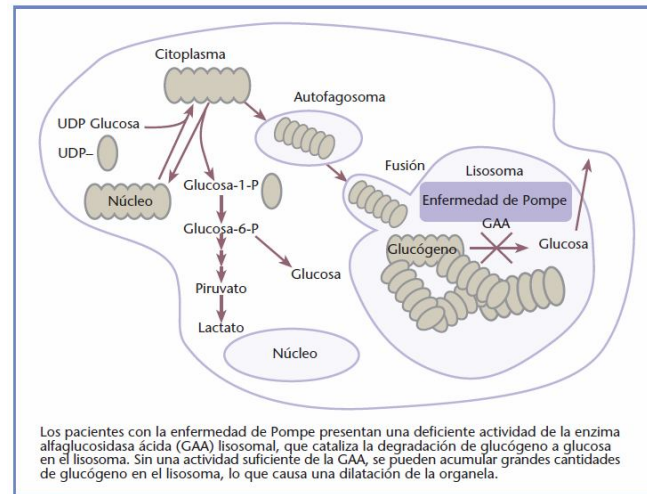


Fig.C2 – Font: www.dfarmacia.com

Herencia autosómica recesiva

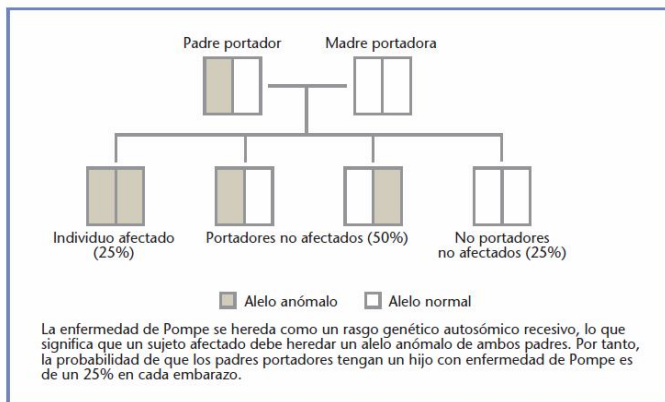


Fig.D2 – Font: www.dfarmacia.com

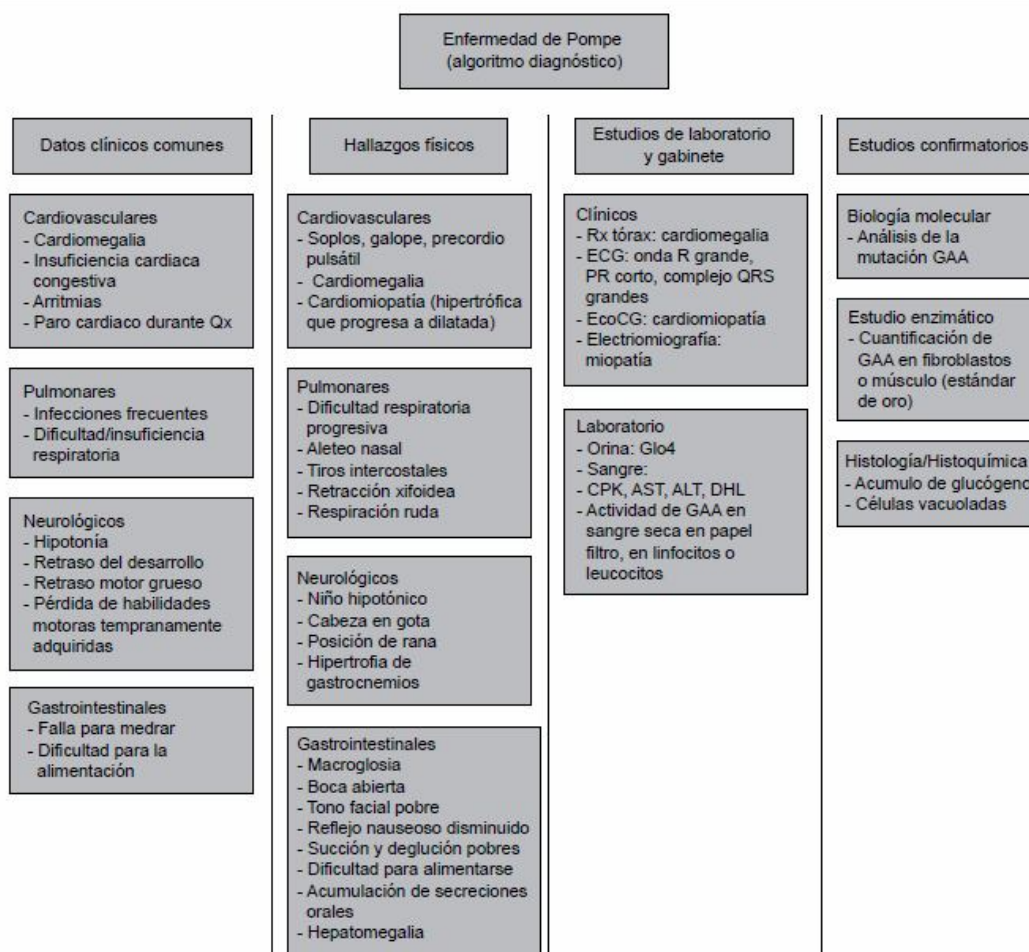


Figura 5. Algoritmo diagnóstico para la Enfermedad de Pompe. Modificado de Krishnani P y cols<sup>6</sup>.

Fig. E2 – Font:www.medigraphic.com

Existeixen tres varietats de la malaltia de Pompe: la **infantil**, la **juvenil** i l'**adult**, definides cada una d'elles segons l'edat d'aparició dels símptomes i la velocitat de progressió de la malaltia. Aquests dos paràmetres venen determinats pel grau d'activitat enzimàtica del pacient: inferior a l'1% dels valors normals en la varietat infantil, entre l'1% i el 10% en la juvenil i entre el 10% i el 20% en l'adult.

### Varietat infantil

Els pacients amb la varietat infantil presenten la simptomatologia més severa. Tot i que la majoria d'afectats semblen sans al néixer, els primers símptomes greus solen aparèixer durant els dos primers mesos de vida. A partir d'aquest moment la malaltia progressa molt ràpidament al dipositar-se glucogen en el múscul esquelètic i al cor. Si no s'aplica cap tractament els nens no superen l'any de vida. Normalment moren per una fallada cardíaca o respiratòria.

Els símptomes més característics d'aquesta varietat de Pompe són:

- **Miocardipatia hipertròfica:** el cor es va degenerant des del naixement fins a provocar una fallada cardíaca. Tot i així hi ha un altre tipus de variant

infantil que no obstrueix el cor i que té una esperança de vida més elevada si es proporciona respiració assistida.

- **Sudoració profusa:** molta sudoració en mans i peus des del naixement.
- **Macroglòssia:** augment de la mida de la llengua des del naixement que dóna unes característiques facials pròpies als afectats de Pompe.
- **Cianosis lleu:** coloració blava a la pell.
- **Dificultats per ingerir els aliments:** apareixen símptomes d'esgotament a l'alimentar-se des del primer mes de vida.
- **Hipotònia severa:** disminució del to muscular que comença a aparèixer durant el segon mes de vida com a conseqüència de la degeneració del teixit muscular. Tenen poca mobilitat als braços i a les cames, i a mida que avança la malaltia perden la capacitat de girar sobre sí mateixos, de seure sense ajuda o de poder posar-se dempeus i caminar.
- **Dificultat respiratòria aguda i progressiva:** degut a l'acumulació de glucogen als músculs, el diafragma no té prou força i això inhibeix la respiració. A mida que progressa la dificultat respiratòria, també augmenten les probabilitats de tenir infeccions respiratòries greus que poden causar la mort del pacient. Ja que els afectats són nens molt petits, ho demostren amb plors dèbils i una tos ineficaç.
- **Fragilitat dels ossos:** com a conseqüència de la falta de mobilitat els ossos es debiliten amb presència de osteoporosis i fractures.

### Varietat juvenil i adulta

Els símptomes de les varietats més tardanes de la malaltia són els propis d'una miopatia<sup>18</sup> i poden aparèixer des dels primers mesos de vida fins als setanta anys. Com més precoç és l'aparició dels primers símptomes, major és el grau d'afectació del pacient. En les formes tardanes de la malaltia els afectats de Pompe tenen una activitat enzimàtica residual que, normalment, és suficient com perquè no es produeixi una afectació cardíaca. En canvi, el glucogen si que s'acumula en el múscul esquelètic, i en els casos més greus també en el fetge. Tot i que en aquesta varietat l'acumulació de glicogen no és tan ràpida, els efectes són devastadors sobre la qualitat i l'esperança de vida dels afectats.

En la **varietat juvenil** els símptomes no apareixen fins la primera dècada de vida, normalment després d'haver complert tres anys. Un primer signe de la malaltia en aquests nens és la dificultat per aconseguir a temps les habilitats motores pròpies de l'edat. En les etapes inicials de la malaltia apareixen problemes a l'hora de realitzar certs esforços físics com pujar escales, fins acabar tenint dificultat en caminar. A mesura que progressa la malaltia es veuen afectats el tronc i les extremitats inferiors, que tenen una consistència dura al tacte. L'escoliosis<sup>19</sup>, l'aparició de contractures a les articulacions i l'escurçament dels lligaments són

<sup>18</sup> Malaltia muscular.

<sup>19</sup> Alteració de la columna vertebral caracteritzada per una desviació o curvatura anormal.

complicacions freqüents. Més endavant sorgeixen problemes per ingerir aliments i insuficiència respiratòria que pot provocar pneumònies. És freqüent que els afectats es trobin amb un pes inferior al normal, cosa que accelera la degradació muscular. En el cas que no s'apliqui cap tipus de tractament, l'afectat acaba en cadira de rodes i amb respiració assistida, i solen morir durant la segona dècada de vida.

La **varietat adulta** s'inicia entre la segona i la setèima dècada de vida com una miopatia<sup>20</sup> que progressa lentament i que pot degenerar en insuficiència respiratòria. Entre les complicacions més freqüents es troba la dificultat al caminar i l'aparició de problemes a la columna, així com contractures musculars. A mida que la malaltia progressa els afectats poden acabar en cadira de rodes i amb respiració assistida ocasional o permanent. Els primers símptomes d'insuficiència respiratòria solen ser l'aparició de mals de cap a la nit, dificultat per dormir, ganes de vomitar i disnea<sup>21</sup>. Els afectats tenen més facilitat a patir infeccions respiratòries que els poden causar la mort.

### Tractaments

Fins fa poc, els afectats de Pompe només podien rebre teràpies pal·liatives que tan sols alleujaven els símptomes. Actualment, degut a la proliferació de l'ús de *Myozyme*<sup>22</sup>, una gran proporció dels afectats està accedint a la Teràpia de Substitució Enzimàtica o TSE. La TSE ha aconseguit, per primera vegada, proporcionar un tractament que pot influir significativament sobre l'evolució de la malaltia. Tot i així, res és perfecte, ja que els seus efectes poden variar substancialment d'un pacient a l'altre.

A més, tot i que l'aplicació de la TSE pot impedir o retardar la progressió de la malaltia, té una capacitat limitada per reparar les conseqüències que la malaltia ha deixat en l'afectat. És per això que cal seguir investigant per millorar la TSE o per desenvolupar teràpies alternatives, entre les quals destaquem les teràpies gèniques i la regeneració del teixit muscular a partir de les cèl·lules mare. Altres teràpies que també han cridat l'atenció en els últims anys han estat: la teràpia d'inhibició de síntesis de glucogen i la teràpia d'inhibició/potenciació d'altres aspectes bioquímics de la malaltia.

Pel que fa les **teràpies pal·liatives**, són aquelles que estan destinades a atenuar els símptomes de la patologia. Si s'administren adequadament tenen efectes benèfics, ja que poden millorar/ alentir la progressió de la malaltia. En qualsevol cas, les teràpies pal·liatives han de veure's com un complement a la TSE, i no com a una alternativa, ja que fins al moment la TSE és l'únic tractament que realment funciona.

Entre les teràpies pal·liatives en podem destacar les següents:

<sup>20</sup> Malaltia muscular.

<sup>21</sup> Dificultat respiratòria.

<sup>22</sup> Nom comercial de l'enzim  $\alpha$  - (1,4) - glucosidasa humana recombinant



- Ús de **diürètics**<sup>23</sup> i **beta-bloquejants** en els casos d'afectació cardíaca. Pot prolongar la vida especialment en els pacients infantils.
- Administració de **dietes hiperprotèiques i pobres en hidrats de carboni**, ja que existeix l'evidència que poden retardar l'acumulació de glucogen als lisosomes i, per tant, el deteriorament muscular.
- Subministrament de l'aminoàcid **L-alanina**, ja que suggereixen que pot influir sobre el catabolisme del teixit muscular, retardant el deteriorament muscular.
- Implantació de **gastrostomia**<sup>24</sup>, que permet evitar pèrdues de pes en aquells pacients que tenen dificultats per ingerir aliments, influint positivament en la musculatura.
- Subministrament de **respiració assistida**, que en el cas dels pacients més afectats pot prolongar la vida. Tot i així, en les varietats juvenil i adulta si només es subministra oxigen fem que els pulmons no necessitin esforçar-se en respirar.
- Realització d'**exercicis aeròbics** amb l'objectiu de minimitzar la presència de glucogen residual pendent d'absorció pels lisosomes de les cèl·lules musculars. En el cas que l'afectat no pugui realitzar exercicis físics, caldrà fer sessions de **fisioteràpia** amb l'objectiu d'estimular l'activitat muscular i motora.
- Administració de **bifosfanats** per aquells pacients amb osteoporosis i amb especial disposició a patir fractures òssies.
- En qualsevol cas, el tractament pal·liatiu més efectiu és la **prevenció d'infeccions respiratòries**, mantenint aïllats als pacients i evitant el contacte d'aquests amb altres malalts.

La **teràpia de substitució enzimàtica** o **TSE** és l'única que ofereix unes perspectives sòlides per al tractament de la malaltia de Pompe en un futur immediat. Aquesta teràpia consisteix en l'administració endovenosa d'una forma precursora de l'enzim  $\alpha$ -(1,4)-glucosidasa, capaç de penetrar en els lisosomes. Aquesta varietat de l'enzim s'obté mitjançant tècniques d'enginyeria genètica, i es coneix com a  $\alpha$ -(1,4)-glucosidasa humana recombinant. Actualment, està disponible sota el nom comercial de *Myozyme*.

Els primers assajos en éssers humans amb aquest enzim van ser duts a terme el 1998 a la universitat Erasmus de Rotterdam, obtenint l'enzim a partir de la llet de conills transgènics. Més endavant, la companyia farmacèutica *Synpac* va començar a realitzar els seus assajos clínics a partir de cèl·lules CHO (Chinese Hamster Ovary). A partir de l'any 2000, la comercialització d'aquestes dues versions inicials de l'enzim es troben en mans de la companyia nord-americana *Genzyme*, que ha optat per produir l'enzim a partir de les cèl·lules CHO.

<sup>23</sup> Substància que provoca l'eliminació d'aigua i sodi.

<sup>24</sup> Intervenció quirúrgica per introduir una sonda d'alimentació a l'estómac.



L'aprovació d'aquest medicament ha permès que, fins al moment, hagin pogut rebre el tractament més de 2000 malalts infantils, juvenils i adults al voltant de 50 països.

L'administració del producte s'acostuma a donar al menys durant la primera fase del tractament, d'una forma relativament lenta per tal de prevenir reaccions al·lèrgiques. Degut a la vida de l'enzim, alguns especialistes recomanen una infusió ràpida del medicament, ja que així es pot facilitar la seva absorció pel teixit muscular.

De moment, els resultats obtinguts amb aquest tractament han sigut els següents:

- Hi ha hagut un **augment de les expectatives de vida**, ja que alguns dels pacients han arribat fins als 12 anys de vida en la varietat infantil.
- S'ha produït una **millora de l'afectació cardíaca**, així com una disminució de la mida del cor.
- També s'ha produït una **millora de l'afectació hepàtica** en totes les variants de la malaltia.
- En bona part dels pacients que han rebut aquest tractament s'ha aconseguit **aturar l'acumulació de glucogen en el diafragma i en el múscul esquelètic**.

Alguns dels factors que s'han identificat com a possibles determinants d'una evolució favorable dels pacients sotmesos a la TSE són l'edat d'intervenció, l'estatus de CRIM<sup>25</sup> (pacients que tot i que tenen una activitat enzimàtica mínima són capaços de produir certa quantitat de l'enzim), l'abundància dels enllaços M6P<sup>26</sup> que ajuden a l'absorció de l'enzim pels lisosomes i la magnitud de la dosi.

Bona part de les investigacions actuals sobre aquesta malaltia estan centrades en el desenvolupament de **teràpies gèniques** que puguin proporcionar una correcció duradora del defecte genètic que causa la deficiència enzimàtica. La major part dels estudis s'han basat en l'ús dels adenovirus<sup>27</sup> capaços d'infectar les cèl·lules i permetre la introducció del gen que dóna l'ordre per la síntesis de l'enzim.

Un cop la malaltia es troba en un estat avançat el mal causat per l'acumulació de glucogen als músculs és pràcticament irreversible. És per això que aquests pacients poden combinar la teràpia gènica amb **teràpies de regeneració muscular** mitjançant l'ús de cèl·lules mare adultes extretes a partir del moll de l'os. És per això que fa temps que alguns especialistes d'arreu del món estan investigant aquest tipus de teràpia.

Durant els anys noranta van intentar fer tractament de la malaltia de Pompe amb **transplantaments del moll de l'os**, però no van tenir èxit. Aquest tipus de teràpia

<sup>25</sup> Prova de laboratori (Material immunològic amb reactivitat creuada).

<sup>26</sup> Receptors proteics de membrana cel·lular.

<sup>27</sup> Família de virus que infecten tant a humans com a animals.

no està investigada en el camp de la malaltia de Pompe, però sí en altres malalties lisosomals.

### *Diagnòstic de la malaltia*

Com hem vist en els tractaments, cal que el diagnòstic de la malaltia sigui ràpid per tal d'evitar els efectes que aquesta produeix en el cos del pacient.

Un cop han aparegut els primers símptomes cal fer les proves que a continuació es descriuen per tal de diagnosticar la malaltia el més aviat possible:

- **Anàlisi de laboratori.** Un cop apareixen dificultats alimentàries, sudoració, macroglòssia<sup>28</sup>, hepatomegàlia<sup>29</sup>, cianosis, respiració tallada i hipotonia<sup>30</sup> cal fer els anàlisis de laboratori pertinents. Un anàlisi de sang ens mostrarà un nivell elevat d'enzims hepàtics, i en la varietat infantil, un anàlisi d'orina ens mostra nivells alts d'oligosacàrids.
- **Proves cardíaques.** En la varietat infantil cal realitzar una radiografia, i si es detecta la presència de cardiomegàlia<sup>31</sup>, caldrà fer una ecocardiografia amb l'objectiu d'identificar la presència d'una miocardiopatia<sup>32</sup>. També podrà ser útil un electrocardiograma.
- **Electromiograma.** Que presenta un patró característic en el cas que es tracti de la malaltia de Pompe.
- **Patologia del múscul.** En el cas que les proves anteriors hagin estat positives, cal fer una biòpsia muscular amb urgència. Aquesta biòpsia mostrarà acumulació de glucogen en el cas que hi sigui.
- **Anàlisi bioquímic.** Tot i que la biòpsia muscular és suficient per diagnosticar la malaltia, també es pot dur a terme un anàlisi bioquímic per confirmar el grau exacte de deficiència de l'enzim.

Quan l'hospital ha confirmat i diagnosticat la malaltia s'ha d'informar al pacient i/o a la família de la possibilitat de la TSE. Una de les queixes de la AEEG (Associació Espanyola de Malalts amb Glucogenosis) és que la informació de les teràpies solen arribar amb retard.

### *Anàlisi cinematogràfica*

A l'igual que les altres malalties que es tracten en aquest treball de recerca, la malaltia de Pompe també va ser duta al cinema. D'aquesta manera l'actor Harrison Ford, juntament amb tots els col·laboradors de la pel·lícula, van aconseguir que aquesta malaltia fos més coneguda.

Primer caldria fer un petit resum de la pel·lícula:

<sup>28</sup> Desenvolupament excessiu de la llengua.

<sup>29</sup> Increment de la mida del fetge.

<sup>30</sup> Disminució del to muscular.

<sup>31</sup> Augment de la mida del cor.

<sup>32</sup> Malaltia del múscul cardíac.

<<John Crowley era un home de classe obrera que havia aconseguit ficar-se en el món empresarial americà. Amb l'ajut de la seva dona Aileen i els seus tres fills, en John inicia la seva carrera cap a l'èxit. Però quan tot comença a anar sobre rodes es veu obligat a deixar la seva carrera, ja que els seus fills petits, la Megan i en Patrick, pateixen una malaltia incurable. En John s'associa a un científic brillant però poc convencional, el Dr. Robert Stonehill. Junts creen una companyia biotècnica que, per un costat, ajudarà a trobar una cura pels seus fills i, per altre, el doctor aconseguirà posar-se a prova ell mateix i les seves teories científiques. L'aliança establerta entre ells acabarà desembocant en un respecte mutu entre tots dos.>>

El 22 de gener de 2010 va arribar a la gran pantalla una història més que real que narra la lluita de John Crowley amb la malaltia que pateixen dos dels seus fills. *Medidas extraordinarias* explica una història certa, ja que és una pel·lícula inspirada en el llibre anomenat *The Cure*, escrit per Geeta Anand.

El 1998 va ser un any que va marcar un abans i un després en la vida dels matrimoni Crowley. Dos dels seus fills van ser diagnosticats amb la malaltia de Pompe, una malaltia genètica discapacitant que afecta, entre d'altres, al sistema muscular. La seva filla Megan va ser diagnosticada quan tenia nou mesos de vida, i dos dies després van rebre la notícia que el seu fill Patrick, de set dies de vida, també patia la malaltia.

La família va deixar la ciutat on residia, San Francisco, per traslladar-se a Nova Jersey i comptar amb l'ajut d'altres familiars en aquesta tràgica situació. En John va deixar la seva feina i va centrar la seva vida en la investigació de la malaltia de Pompe per tal de trobar-ne un tractament.

El pare dels afectats va entrar a treballar al departament de marketing de la companyia farmacèutica *Bristol- Myers Squibb*. El seu objectiu no era altre que el de contribuir en la investigació d'un tractament per la cura dels seus fills. Al veure que no s'avançava gaire, i després de fer diferents entrevistes a doctors i investigadors, va passar a ser el cofundador de *Novazyme*, una companyia centrada en el desenvolupament d'un fàrmac exclusiu per la malaltia de Pompe.

El 2001 Novazyme va ser adquirida per la farmacèutica Genzyme, amb la que es va aconseguir dur a terme la producció del medicament i la posterior aprovació per la FDA (Food and Drug Administration)<sup>33</sup> al 2003. Després que els fills de la família Crowley participessin en la teràpia experimental el seu pare va confessar: *'No volia que els meus fills formessin part d'un estudi, però quan vam veure que la meva filla Megan després de dos anys va tornar a somriure, la meva dona i jo vam comprendre que l'esforç mereixia la pena'*.

---

<sup>33</sup> Agència d'aliments i medicaments d' EEUU.

Però la lluita de Crowley no acaba aquí, ja que el 2003 va ser el cofundador de la companyia biofarmacèutica *Orexigen Therapeutics*, centrada en la investigació neurocientífica i del metabolisme. Més endavant, al 2005, va ser nomenat president de *Amicus Therapeutics*, una empresa dedicada a la investigació, al desenvolupament i a la comercialització d'una nova classe de medicaments per al tractament de malalties estranyes.

Ara, la història d'aquest home de negocis que ho va deixar tot per trobar un tractament per la malaltia dels seus fills, és la trama de "Medidas extraordinarias".

### Curiositats

En el film, un dels actors protagonistes és en Harrison Ford, que representa un metge que ajuda als dos nens malalts de Pompe. Tot i així, en realitat aquest metge no va existir, sinó que diuen que representa a tots els metges amb qui es van trobar els Crowley al llarg de la investigació sobre la malaltia.



Fig.F2 - La Megan fa 8 anys, Font: pel·lícula Medidas Extraordinarias

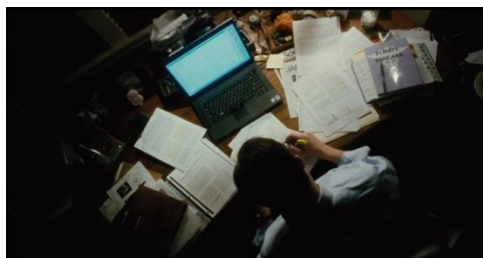


Fig.G2 – El pare investiga la malaltia., Font: pel·lícula Medidas Extraordinarias



Fig.H2 – Es posen en contacte amb el metge, Font: pel·lícula Medidas Extraordinarias



Fig.I2 – En Patrick no pot llençar pa als ànecs Font: pel·lícula Medidas Extraordinarias



Fig.J2 – L'enzim només anava destinat als nadons, així que en Crowley roba dos pots per els seus fills, Font: pel·lícula Medidas Extraordinarias.

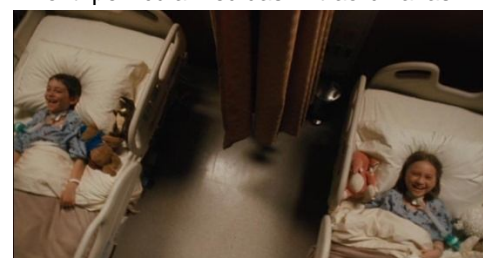


Fig.K2 – Els nens riuen perquè l'enzim ha sigut capaç de fer que els seus músculs absorbeixen el sucre, Font: pel·lícula Medidas Extraordinarias

# Porfíria

---

## Què són les porfíries?

Les **porfíries** són un grup heterogeni de malalties metabòliques, generalment hereditàries, ocasionades per una falta d'enzims que intervenen en la biosíntesi del grup *hemo* de l'hemoglobina (part essencial dels glòbuls vermells de la sang). Per tant, són malalties produïdes per la deficiència d'una part molt important de l'hemoglobina anomenada *hemo*.

Aquestes malalties es caracteritzen per una sobreproducció i una acumulació de les porfirines i de precursors químics connexos.

Les **porfirines** van ser definides per Hans Frischer com 'els compostos que fan que l'herba sigui verda i la sang vermella'. El terme prové del grec *porphura*, que vol dir 'pigment lila'. Es sintetitzen al fetge (un 14,5%) i a la medul·la òssia (un 85%).

## Què és l'hemoglobina?

L'hemoglobina és una proteïna que es troba als glòbuls vermells i que s'encarrega principalment del transport d'oxigen. Gràcies a un anàlisi de sang podem saber quin tant per cent d'hemoglobina tenim a la sang. Si el nivell d'hemoglobina es troba per sota del normal pot ser degut a una anèmia, a un sagnat, a la destrucció dels glòbuls vermells, leucèmia, desnutrició, deficiències nutricionals de ferro, vitamina B12 i vitamina B6, o sobrehidratació. En el cas que els nivells donin per sobre del normal, pot ser degut a una cardiopatia congènita, a deshidratació, eritrocitosis, nivells baixos d'oxigen a la sang, fibrosis pulmonar, etc.

Si utilitzem la lògica diríem que un anàlisi de sang, amb el que volem diagnosticar Porfíria, hauria de donar nivells d'hemoglobina baixos, però en canvi ens trobem amb tot el contrari. Si observem el gràfic de l'annex facilitat per la doctora Carme Herrero (Annex Fig.12), on es descriu la ruta metabòlica de l'hemoglobina, podrem diferenciar el procés d'inici i final de la síntesi del grup hemo de l'hemoglobina. Tant el precursor com els productes intermediaris de la ruta es troben al mateix lloc, si l'enzim afectat és el primer –ALASsintetasa- els productes formats acabaran forçant-ne la síntesi. Per aquest motiu els pacients amb Porfíria no donen nivells baixos d'hemoglobina.

Però, si els nivells d'hemoglobina no queden perjudicats, ens podem preguntar a què és deguda la malaltia. Com podem observar al gràfic (Annex Fig.12), en el procés de síntesi hi participen diversos enzims. Per aquest motiu, si l'error es troba en altres enzims diferents a l'ALASsintetasa, per molt que es vegin forçats a dur a terme la síntesi, sempre es crearan acumulacions de molècules intermèdies o productes intermedis, que seran les encarregades de desenvolupar la malaltia.

### Tipus de Porfíria

Si ens basem en el mateix gràfic (Annex Fig.12), podem diferenciar set tipus diferents de Porfíria. Com podem observar, hi ha set enzims diferents: ALA-D, PBGD, UROS (UPG-S), UROD (UPG-D), CPO, PPOX i FECH. Depenent del enzim que estigui afectat es donarà un tipus de Porfíria o un altra. En la següent taula es descriuen les set variants de la malaltia segons la deficiència de l'enzim afectat:

<b>Deficiència</b>	<b>Malaltia</b>
ALA -D (àcid delta aminolevulínic deshidrasa)	Porfíria per dèficit d'ALA-D o Plumboporfíria
PGB-D (Porfobilinògen Desaminasa)	Porfíria Aguda Intermitent
UPG-S (URO-gen III)	Porfíria Eritropoyètica Congènita o de Günther
UPG-D (URO-gen-descarboxilasa hepàtica)	Porfíria Cutània Tarda
CPG-O (COPROgen-OX)	Coproporfíria hereditària
PP-OX (PROTOgen-OX)	Porfíria Variegata
FECH (ferroquelasa)	Protoporfíria Eritropoyètica

Fig. L2 – Font: Dr. Carme Herrero

A partir de la porfíria en què es veu afectat l'enzim UPG-S, el que s'acumulen són molècules intermèdies que tenen una gran energia lluminosa, i llavors les variants tenen efectes cutanis. Els pacients són sensibles a la llum solar (de més de 400 nanòmetres) degut a aquesta acumulació de molècules i quan s'exposen al sol els hi surten erupcions cutànies de tot tipus: ferides, taques...

Així doncs, primer diferenciarem entre dos grups de porfíries per posteriorment passar a comentar breument cadascun dels tipus:

- **Porfíries Eritropoyètiques:** són aquelles en què el dèficit enzimàtic es troba a la medul·la òssia i que tenen presència de porfirines als hematies. Són la Porfíria Eritropoyètica Congènita i la Protoporfíria Eritropoyètica.
- **Porfíries hepàtiques:** són aquelles en què el dèficit d'enzims es troba al fetge. No tenen presència de porfirines als hematies i generalment presenten una herència autosòmica dominant (excepte la Porfíria de Doss). Són la Porfíria Aguda Intermitent, la Porfíria Cutània Tarda, la Coproporfíria hereditària, la Porfíria Variegata i la Porfíria per dèficit d'ALA-D o Porfíria de Doss.

Pel que fa els diferents tipus de Porfíria trobem:

- La **Plumboporfíria o Porfíria de Doss** és una variant extremadament estranya. La seva herència és de caràcter hereditari autosòmic recessiu (si el pare i la mare són portadors del gen de la malaltia, el seus progenitors

tenen un 50% de probabilitats de ser portadors, un 25% de probabilitats de patir la malaltia i un 25% de probabilitats de estar sa). Es coneixen cinc mutacions i l'activitat enzimàtica de l'ALA-D (*àcid delta aminolevulínic deshidrasa*) es troba molt disminuïda. Aquesta activitat enzimàtica es veu alterada per una intoxicació per plom, és per això que també és coneguda com a Plumboporfíria.

- Pel que la **porfíria aguda intermitent (PAI)**, és la forma més freqüent de les Porfíries agudes. També denominada Porfíria Sueca, s'estima que es troben un o dos casos cada 15000 persones. Aquest tipus de porfíria s'associa a un dèficit de l'enzim PBG-D (*Porfobilinògen Desaminasa*) causat per una gran varietat de mutacions en el gen que el codifica. Menys del 10 o el 20% de les persones que porten el gen mutant desenvolupen els símptomes propis de la malaltia<sup>34</sup>. Normalment els pacients que la pateixen són dones d'entre 20 i 45 anys, trobant-se en elles les crisis agudes durant el procés premenstrual (ja que és un moment d'alteracions en l'organisme de la dona que dificulta l'activitat de l'enzim).
- Pel que fa la **Porfíria de Günther (PEC)**, és considerada extremadament rara. És una de les Porfíries més poc freqüents (tan sols uns 200 o 300 casos en tot el món). Tot i així, va ser la primera Porfíria descrita (Günther, 1911).

Aquesta malaltia s'associa a una deficiència molt profunda en l'activitat enzimàtica de l'enzim *URO-gen III*, en el qual s'hi ha trobat unes 22 mutacions. L'herència és de caràcter autosòmic recessiu.

Els primers símptomes es manifesten ja durant els primers mesos de vida, en forma de coloració vermella a l'orina. A més, aquests nens tenen molta sensibilitat a la llum solar. En el cas que pateixin lesions, aquestes són molt intenses i doloroses, creant destruccions dels ossos i dels cartílags i afectant sobretot a la cara i a les mans. És per aquest motiu que també se la coneix com a Porfíria Mutilant.

- En la **Porfíria Cutània Tarda (PCT)** l'activitat enzimàtica de l'enzim *URO-gen-descarboxilasa hepàtica*, també està disminuïda. Existeix un tipus de PCT anomenada esporàdica que és la més freqüent (80% dels casos), i en ella la hipoactivitat es concentra al teixit hepàtic, podent-se recuperar després de la malaltia. Aquest últim tipus es veu incrementat amb el consum d'alcohol, estrògens, sobrecarrega de ferro i la presència del virus de l'hepatitis. Per altra banda, també trobem la PCT de tipus familiar, és a dir, aquella en què l'herència és de caràcter autosòmic dominant. També trobem un altre cas de PCT d'origen tòxic o ambiental induïda per

---

<sup>34</sup> Només es veu afectat un al·lel. Com hi ha un altre al·lel que duu la mateixa informació la malaltia no es desenvolupa fins que no es dificulta la feina (doble) que fa aquest enzim.



*hidrocarburs aromàtics halogenats*. La Porfíria Cutània Tarda és potser el tipus de Porfíria més comú a Espanya, amb una freqüència de 1,24 casos cada 1.000 habitants a Madrid.

Els pacients que pateixen aquest tipus de Porfíria són molt dèbils pel que fa la seva dermis, tenint així la pell plena de cicatrius.

- Si parlem de la **Coproporfíria Hereditària (CPH)**, estem parlant d'una variant mixta amb el síndrome clínic de la Porfíria Cutània Tarda. Aquesta malaltia està causada per hipoactivitat en l'enzim *COPROgenO-OX*, on s'hi coneixen 21 mutacions.
- La **Porfíria Variegata (PV)**, és coneguda també com a Porfíria Sud-africana per la seva elevada prevalença entre la població blanca d'aquest país. L'enzim responsable en aquesta variant és el *PROTOgenO-OX*, on s'hi ha detectat unes 77 mutacions. Com en la varietat anterior, la majoria dels portadors són asimptomàtics, la manifestació pot tenir crisis semblants a les de la PAI i la reacció dèrmica és semblant a la que es veu en la PCT. És precisament per aquesta varietat de símptomes que se l'ha anomenat 'variegata'. Es poden observar, també, pics fluorescents en el plasma i porfirines en les defecacions.
- L'últim tipus de Porfíries és l'anomenada **Protoporfíria Eritropoyètica (PPE)**, causada per una deficiència de l'enzim *ferroquelasa*, en l'últim pas per la formació del grup *hemo*. Com en la majoria de casos, també es tracta d'una malaltia amb herència autosòmica dominant.

És més freqüent que la PEC, amb una prevalença de 1 cas entre 75.000. Es coneixen més de 50 mutacions en el gen i que hem anomenat anteriorment. En aquest cas, la protoporfirina es va acumulant a la medul·la òssia, al glòbuls vermells i al fetge.

Els pacients que la pateixen també són sensibles a la llum solar com en el cas anterior. Quan s'exposen al sol, els rajos els provoca, de forma brusca, un canvi de color de la pell, fent que aquesta sigui vermella.

### *Diagnòstic de la malaltia del Rey Jorge*

Degut a la petita quantitat de casos d'aquesta malaltia i al seu quadre clínic, a vegades complex i confús, el diagnòstic resulta complicat. És per això que normalment es diagnostica amb un retard de mesos i fins i tot anys.

Hi ha una sèrie de signes que ajuden al diagnòstic de la porfíria aguda intermitent. Com es veu a la pel·lícula, uns dels símptomes més clars és la coloració de l'orina. El fet que l'orina sigui de color pot suggerir l'existència d'una malaltia metabòlica, una malaltia hepàtica o biliar o la presència de sang. Si agitem aquesta orina i apareix una espuma groguenca ens fa pensar en els pigments

bilis, i en el cas que l'espuma sigui blanca ens fa sospitar de la presència de sang o d'un excés de porfirines. Tot i així, s'han trobat casos de pacients amb aquest tipus de malaltia sense coloració a l'orina (altres tipus de Porfíria).

Els símptomes de les crisis porfíriques són molt variats, però el metge ha d'estar atent a dolors abdominals sense explicacions, que normalment s'estenen a un mal de ronyons acompanyat d'estrenyiment, vòmits i ansietat.

Com es tracta d'una malaltia hereditària, el fet que hi hagi hagut casos de porfíria a la família fa que els metges estiguin molt més alertes.

En el cas que hi hagi un dolor abdominal fort, per tal de descartar la porfíria es pot fer un anàlisi d'orina. En el cas que els nivells de PBG (Porfobilinògen) en el test de Hoesch siguin baixos demostrarem que no es tracta de porfíria.



Font: M2 – Font: [www.porfiria.org](http://www.porfiria.org)

A l'Hospital Clínic de Barcelona disposen d'una unitat de diagnòstic i seguiment de les porfíries amb més de trenta anys d'experiència. La doctora Carmen Herrero Mateu (metgessa) i el doctor Jordi To-Figueras (bioquímic) són els especialistes que porten pacients amb aquest tipus de malaltia metabòlica.

### *Què és una crisi aguda?*

Les crisis agudes que pateixen els malalts de Porfíria Aguda Intermitent, Porfíria de Doss, Porfíria Variegada i Coproporfíria estan provocades per un augment de la demanda d'hemo per part de l'organisme. Per una banda es dona l'augment de l'activitat enzimàtica de l'ALA sintetasa, però per altra banda hi ha un bloqueig enzimàtic. Això provoca una sobreproducció i una acumulació d'ALA que se suposa que són els causants d'aquestes crisis, tot i que encara no està comprovat.

Els símptomes i els signes que apareixen en una crisi aguda són conseqüència d'una disfunció global del sistema nerviós...

... autònom: dolors abdominals, vòmits, estrenyiments, hipertensió, sudoració, etc.

...perifèric: neuropatia sensitiva i motora<sup>35</sup>.

...central: ansietat, confusió, insomni, al·lucinacions, convulsions, depressions, etc.

Aquestes crisis solen requerir hospitalització i la instauració immediata de tractament.

### *Tractaments*

Quan parlem dels diferents tractaments per aquesta malaltia, diferenciarem entre les Porfíries agudes i les que no ho són.

En el cas de les **Porfíries Agudes**, quan es dona una crisi cal que el pacient sigui hospitalitzat i tractat. Però és possible dur a terme un tractament anterior i preventiu. Aquest es basa en la triada, és a dir, el consum de tres productes: infusió venosa d'altres dosis de glucosa (amb carbohidrats), infusió d'hemo (hemina) en via central (regula el dèficit d'hemo), i administració de *propranolol* per frenar la hiperactivitat.

Si es dona una **Porfíria no aguda** no cal prendre tantes mesures preventives ja que no es donen crisis. Tot i així, en el cas de la PCT cal anar en compte perquè no es produeixi cap problema al fetge. A més es recomana evitar tot consum d'alcohol i una exposició solar abundant.

### *La Porfíria, ¿una malaltia de vampirs?*

En la Porfíria de Günter, com sabem, hi ha un excés dels productes químics anomenats porfirines que s'acumulen a la pell, als ossos i a les dents. L'acció de la llum sobre aquestes molècules produeix una excitació electrònica, que a través d'un procés de transferència d'electrons dona lloc a la formació de radicals lliures a partir d'altres molècules pròximes. Aquests radicals lliures són els que provoquen la destrucció dels teixits.

En fases avançades de la malaltia aquestes lesions epidèrmiques poden arribar a provocar desagradables mutilacions a les orelles, al nas, als llavis, a les genives, etc. En el procés, també es produeix una forta anèmia que dona un semblant molt pàl·lid als pacients.

Si a tots aquests motius li sumem que els malalts necessiten sang per tal de poder sobreviure, sembla molt lògic que la gent que no sàpiga que els vampirs són tan sols personatges imaginaris hagin pensat que els malalts de Porfíria ho siguin.

---

<sup>35</sup> Malalties del sistema nerviós que afecten els nostres sentits i la coordinació motora.

### Anàlisi cinematogràfica

El 1994 va aparèixer la pel·lícula *La Locura del Rey Jorge*, dirigida per Nicholas Hynter i basada en el llibre teatral escrit per Alan Bennet. En Nigel Hawthorne és l'actor protagonista que fa de rei Jorge III, regnat del qual va durar des de 1760 fins a 1820. Un altre personatge important és la reina Carlota, representada per l'actriu Helen Mirren. També trobem al doctor Willis a través de l'actor Ian Holm.

<< *La Locura del Rey Jorge* és una pel·lícula històrica que narra la història del rei Jorge III de la cort britànica. El protagonista no era un rei molt conegut, i per això quan comencen a aparèixer els primers símptomes de la seva malaltia el Príncep de Gales intenta ocupar el seu lloc. Tot i així, la seva dona i el primer ministre protegeixen el seu tro fins que ell es recupera.>>

Com hem dit, el rei pateix Porfíria intermitent aguda que sembla ser que hereta del seu pare. El primer símptoma és un fort dolor abdominal i sudoració. Més endavant comença a patir insomni, al·lucinacions, problemes a la parla i alteracions del comportament (d'aquí que diguin que es torna boig). Un dels moments clau és quan un dels seus súbdits s'adona de la coloració anormal de l'orina, factor clau en el diagnòstic de la malalta. També apareix algun trastorn de la pell, però en aquest cas no té molta importància.



Fig.N2 – El rei amb la seva dona abans de patir la malaltia, Font: pel·lícula *La locura del rey Jorge*



Fig.O2 – Un fort mal de panxa és el primer símptoma, Font: pel·lícula *La locura del rey Jorge*



Fig.P2 – El fill del rei vol ocupar el tro, Font: pel·lícula *La locura del rey Jorge*



Fig.Q2 – El rei té atacs de bogeria incomprensibles, Font: pel·lícula *La locura del rey Jorge*



Fig.R2 – La reina l'informa que el seu fill vol tenir el poder, Font: pel·lícula La locura del rey Jorge



Fig.S2 – Aquest és el metge que cura el rei, Font: pel·lícula La locura del rei Jorge

## Conclusió

Un dels factors que més crida l'atenció del treball de recerca és la gran quantitat de malalties poc conegudes que existeixen i que, al ser poc freqüents, ningú els en dóna prou importància.

Per bé que és cert que l'atenció ha d'estar sobre malalties com el càncer o la pneumònia, que són més comunes avui en dia, però no hauríem d'oblidar la gran quantitat de gent que pateix malalties estranyes que són difícils de diagnosticar i encara més de guarir. Com s'ha vist, dues de les tres pel·lícules reivindiquen precisament el fet que ningú ajudi en la investigació per poder trobar una cura. A més, també destaca l'afany de les famílies i especialistes en el camp de la medicina per, si més no, millorar l'estat dels pacients.

En aquestes pel·lícules se'ns mostra que quan tractem temes de medicina, especialment de malalties greus, la situació no es limita al diagnòstic i el tractament del pacient, sinó que darrera de cada cas trobem els sentiments del propi malalt i dels familiars que fan tot i més per tal de veure com els seus fills, germans, etc. milloren poc a poc.

Per altra banda, és curiós com el cinema plasma algunes d'aquestes malalties per tal de fer-les més conegudes i que no quedin a l'oblit. Acostumats a veure pel·lícules d'acció i romanticisme, és commovedor saber que hi ha directors de cinema que engloben temes tan sensibles com patir una malaltia. Un altre exemple, seria "La decisión de Anne", que tracta la història d'una noia amb càncer.

Concloent, juguem amb la salut de les persones, que no per estar patint malalties poc comuns tenen menys dret a ser guarides. La societat hauria d'estar conscienciada que tothom té el dret de ser atès sense dependre de la despesa econòmica emprada per les investigacions que donarien una solució a aquestes malalties.

# Índex bibliogràfic

## Pel·lícules

- *El aceite de San Lorenzo* (George Miller, 1992)
- *La locura del rey Jorge* (Nicholas Hytner, 1994)
- *Medidas extraordinarias* (Tom Vaughan, 2010)

## Llibres

- Sylvia S.Mader, Biologia, Espanya, Mc Graw Hill, 2008
- Scott Freeman, Biologia, Madrid, Pearson, 2009
- Salomon, Berg, Martin, Biologia, Mèxic, Mc Graw Hill, 2008

## Pàgines web

- Hipertextos del área de la biología. El descubrimiento del ADN [en línea]. Universitat Nacional del Nordeste, Argentina. <http://www.biologia.edu.ar/adn> [1 maig 2011].
- Biología virtual. Ácidos nucleicos [en línea]. Universitat Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. <http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/ciencias>. [1 maig 2011].
- Aula virtual de Biología. Ácidos nucleicos [en línea] (1999). Universitat de Murcia i Departament de Biologia i Geologia de l'IES Ramón i Cajal de Murcia. <http://www.um.es/molecula/anucl.htm>. [1 maig 2011].
- La materia viva, 2º de Bachillerato, Proyecto biosfera. Ácidos nucleicos. Gobierno de España. Ministerio de Educación. <http://recursostic.educacion.es/ciencias/biosfera/web/alumno/2bachillerato/biomol/contenidos17.htm>. [1 maig 2011].
- Bioquímica i Biología molecular en línea, Dr. Edgar Vázquez-Contreras. ADN. Institut de Química, UNAM. <http://laguna.fmedic.unam.mx/~evazquez/0403/adn.html>. [3 maig 2011].
- DNA: el secreto de la vida. Cristina Santa, María LuisaM. Garnelo i Antonio Barbadilla. <http://bioinformatica.uab.es/genomica/swf/dna.htm>. [3 maig 2011].
- Learn Genetics. DNA to protein. Universitat d'Utah. <http://learn.genetics.utah.edu/es/>. [6 maig 2011].
- Bookshelf. Chromosome Map. U.S. National Library of Medicine. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22266/#A274>. [15 maig 2011].
- Medicine. El aceite de la vida (13 desembre 2009). <http://medicinaycine.blogspot.com/search?q=el+aceite+de+Lorenzo&x=0&y=0>. [6 juny 2011].
- Revista de Medicina y cine. Análisis cinematográfico de El aceite de la vida (15 gener 2004). Departament d'obstetricia, ginecologia i pediatria,



- Universitat de Salamanca, Espanya.  
<http://revistamedicinacine.usal.es/index.php/es/vol1/num1/17>. [6 juny 2011].
- Biología y Ciencias de la Tierra. Película: 'Medidas extraordinarias'. Enfermedad de Pompe (març 2010).  
<http://cienciadelatierra.wordpress.com/2010/03/13/pelicula-medidas-extraordinarias-enfermedad-de-pompe/>. [12 juliol 2011].
  - Genzyme. Enfermedad de Pompe. [http://www.genzyme-latinoamerica.com/thera/pompe/gzla\\_p\\_tp\\_thera\\_pompe.asp?source=google&gclid=CLafvlmr9KoCFVAntAodzA1DIg](http://www.genzyme-latinoamerica.com/thera/pompe/gzla_p_tp_thera_pompe.asp?source=google&gclid=CLafvlmr9KoCFVAntAodzA1DIg). [12 juliol 2011].
  - Críticas de cine. 'Medidas extraordinarias': Sintetizando enzimas y perspectivas (març 2010). <http://criticas-de-cine.labutaca.net/medidas-extraordinarias-sintetizando-enzimas-y-perspectivas/>. [13 juliol 2011].
  - Noticias de actualidad. Medidas extraordinarias: Una película inspirada en la enfermedad de Pompe. Associació Espanyola de Malalts de Glucogenosis.  
<http://www.glucogenosis.org/documentos.asp?m=53&id=151>. [13 juliol 2011].
  - La enfermedad de Pompe dejará de ser 'rara' por 'Decisiones Extremas' (2010).  
[http://kepasangroniz.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=115:la-enfermedad-de-pompe-dejara-de-ser-rara-por-decisiones-extremas&catid=41:catdocumentacion&Itemid=80&lang=eus](http://kepasangroniz.org/index.php?option=com_content&view=article&id=115:la-enfermedad-de-pompe-dejara-de-ser-rara-por-decisiones-extremas&catid=41:catdocumentacion&Itemid=80&lang=eus). [13 juliol 2011].
  - American Porphyria Foundation. About Porfíria.  
<http://www.porphyrifoundation.com/about-porphyría>. [24 agost 2011].
  - Medicine. La locura del rey Jorge (març 2008).  
<http://medicinaycine.blogspot.com/2008/03/la-locura-del-rey-jorge.html> [6 desembre 2011].
  - Cine para pensar. La locura del rey Jorge (2007).  
<http://39escalones.wordpress.com/2007/07/23/cine-para-pensar-la-locura-del-rey-jorge/>. [6 desembre 2011].
  - La locura del rey Jorge. <http://www.filmaffinity.com/es/film564013.html> [6 desembre 2011].
  - Sinopsis de La locura del rey Jorge.  
<http://www.multicines.com/peliculas.php?id=4270>. [6 desembre 2011].
  - Maravillandose con la genética: "ADN de Frutillas". Griffith y el principio transformador [en línia] (2 juny 2010). <http://hebradeadn.blogspot.com>. [1 maig 2011].
  - Biología 2º de B.A.C.. Genética Molecular. Colegio M. Peleteiro.  
[http://www.peleteiro.es/departamentos/biologia/2\\_BAC\\_biologia/genetica\\_molecular.htm](http://www.peleteiro.es/departamentos/biologia/2_BAC_biologia/genetica_molecular.htm). [1 maig 2011].
  - ADN o Ácido Desoxirribonucleico. Código genético [en línia].  
<http://biologiaiedcostarica.es.tl/> [3 maig 2011].

- La ciencia y sus Demonios. Entendiendo la evolución (y VIII). ¿Hacia una nueva síntesis? [en línea] (26 juliol 2010).  
<http://lacienciaysusdemonios.com/2010/07/26/entendiendo-la-evolucion-viii-%C2%BFhacia-una-nueva-sintesis/> . [3 maig 2011].

### Altres

- Apunts biologia, Esther Riera, curs 2010 – 2011
- PDF: Enzimas y vitaminas. Editorial Santillana. Font: tutora Isabel Riera.
- PDF: Errores congénitos del Metabolismo. Guía divulgativa. Unidad de enfermedades Metabólicas hereditarias. Hospital San Joan de Déu, Barcelona (2009).
- PDF: Desde el laboratorio a la clínica. Diagnóstico de los errores innatos del metabolismo. Alba Palacios, Óscar García i María Teresa García-Silva. Universitat 12 d'Octubre, Madrid (2008). Font: tutora Isabel Riera.
- PDF: Guía informativa para la glucogenosis tipo II (Enfermedad de Pompe). 6ª edición. Javier Fernández Salido. Associació Espanyola de malalts de glucogenosis (2011). [www.glucogenosis.org/guias.asp](http://www.glucogenosis.org/guias.asp)
- PDF: La glucogenosis en España: Situación Actual y Guías Informativas. Associació Espanyola de malalts de glucogenosis (2009). [www.glucogenosis.org/guias.asp](http://www.glucogenosis.org/guias.asp)

DEPARTAMENT DE CIÈNCIES

# Annex

---

Treball de recerca

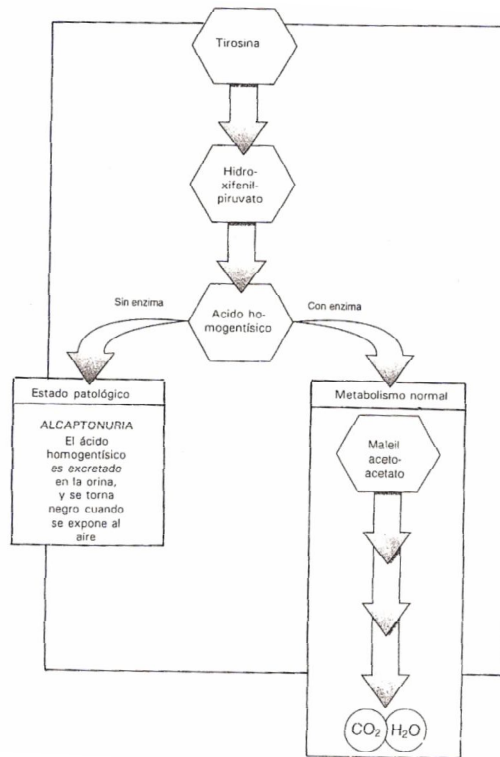
## BIOLOGIA EN EL CINEMA

**Alumne/a**

IES Sa Palomera

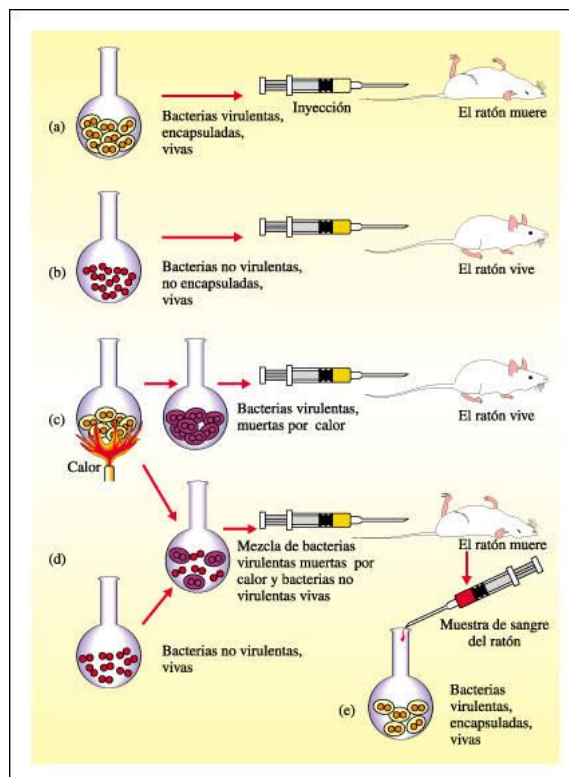
21/12/2011

## Experiment Garrod - Fig.1

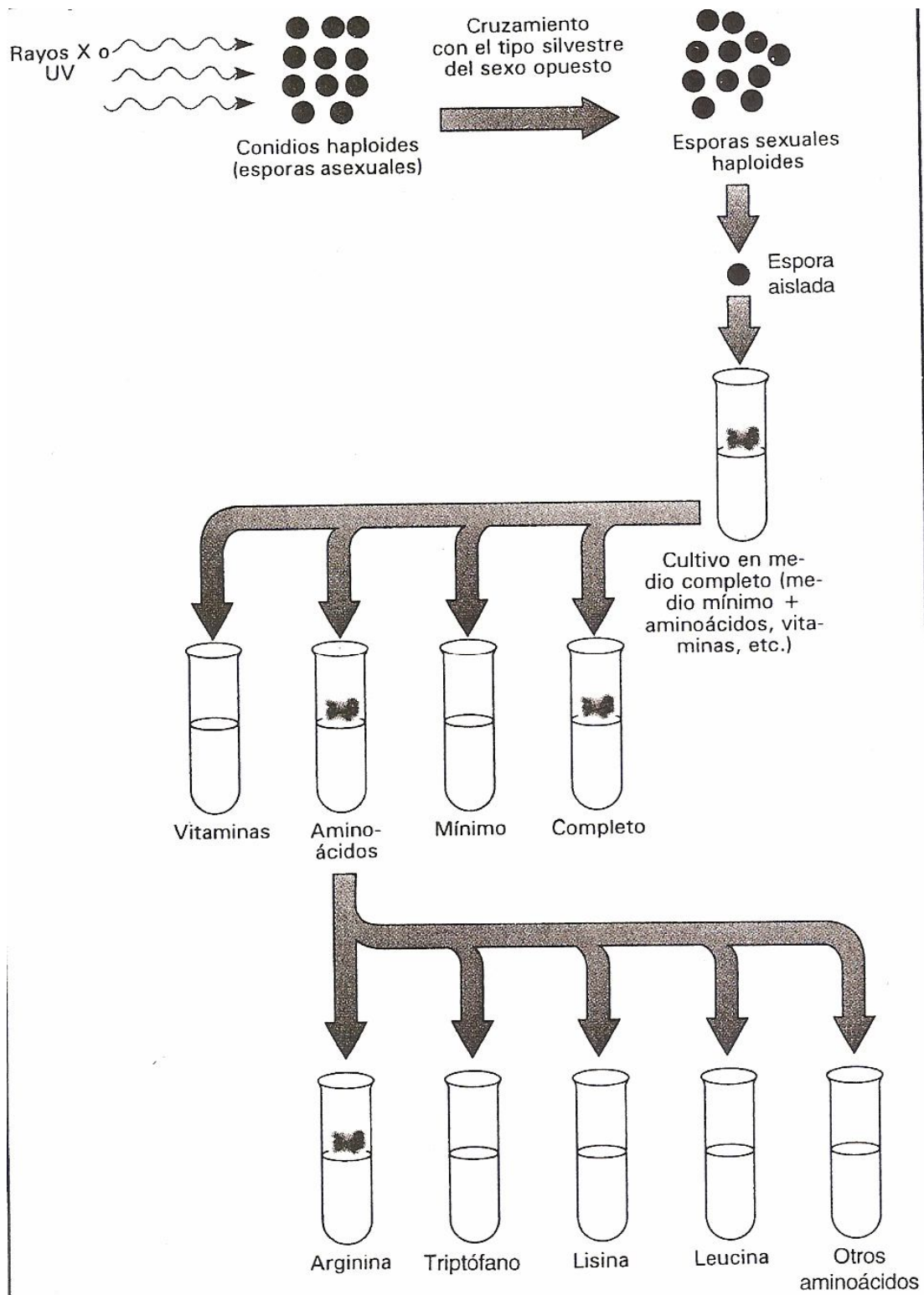


Experiment Garrod; *Biología de Scott Freeman, Editorial Pearson.*

## Experiment Griffith - Fig. 2



### Experiment Beadle i Tatum - Fig.3



Experiment Griffith; <http://hebradeadn.blogspot.com>

Experiment Beadle i Tatum; *Biología de Scott Freeman, Editorial Pearson*

## Experiment Avery i Cols – Fig.4

Experimento		
<b>Pregunta:</b> ¿El factor transformador consiste en proteínas, RNA o DNA?		
<b>Hipótesis 1:</b> El factor transformador es proteico.		
<b>Hipótesis 2:</b> El factor transformador es RNA.		
<b>Hipótesis 3:</b> El factor transformador es DNA.		
<b>Diseño del experimento:</b>		
	<p>1. Empezar con células de <i>Streptococcus</i> muertas por calor, que contienen distintos tipos de macromolécula. Eliminar los lípidos y los hidratos de carbono.</p> <p>2. Añadir una enzima que degrade un tipo de macromolécula en cada tratamiento. Añadir cada tratamiento a una mezcla de células R.</p>	
<b>Predicción:</b> (No hay predicciones específicas; las tres alternativas se consideran igualmente probables).		
<b>Resultados:</b>		
<p><del>Proteínas</del> RNA DNA</p> <p>Transformación</p>	<p>Proteínas <del>RNA</del> DNA</p> <p>Transformación</p>	<p>Proteínas RNA <del>DNA</del></p> <p>No transformación</p>
La transformación requiere la presencia de DNA		
<b>Conclusión:</b> El DNA es el factor transformador		

Experiment Avery i cols; *Biología de Salomon, Berg Martin, Editorial Mc Graw Hill*



## Experiment Hershey i Chase – Fig.5


**Experimento**

**Pregunta:** Los genes víricos, ¿consisten en DNA o en proteínas?


**Hipótesis del DNA:** Los genes víricos consisten en DNA.

**Hipótesis proteica:** Los genes víricos consisten en proteínas.

**Diseño del experimento:**

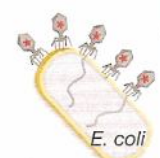


\* El DNA vírico es radiactivo

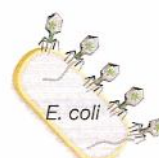


\* La proteína vírica es radiactiva


1. Cultivar virus en presencia de  $^{32}\text{P}$  (P está en el DNA pero no en proteínas víricas), y otros virus en presencia de  $^{35}\text{S}$  (S está en las proteínas pero no en el DNA).
2. Dejar que los virus con DNA marcado infecten un cultivo de *E. coli* y los virus con proteínas marcadas infecten otro cultivo.
3. Agitar los cultivos con una batidora doméstica para separar las cubiertas proteicas vacías de los virus de las células bacterianas en los dos cultivos.
4. Centrifugar las soluciones de células bacterianas de cada cultivo para forzar a las células a formar el precipitado. Registrar la localización del marcaje radiactivo.



*E. coli*




*E. coli*

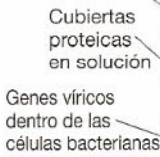


Cubiertas proteicas en el exterior


Genes en el interior



Cubiertas proteicas en solución




Genes víricos dentro de las células bacterianas en el precipitado




**Predicción de la hipótesis del DNA:** El DNA radiactivo estará en el precipitado.

**Predicción de la hipótesis proteica:** La proteína radiactiva estará en el precipitado.

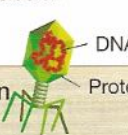
**Resultados:**



El DNA radiactivo está en el precipitado



La proteína radiactiva está en la solución



DNA

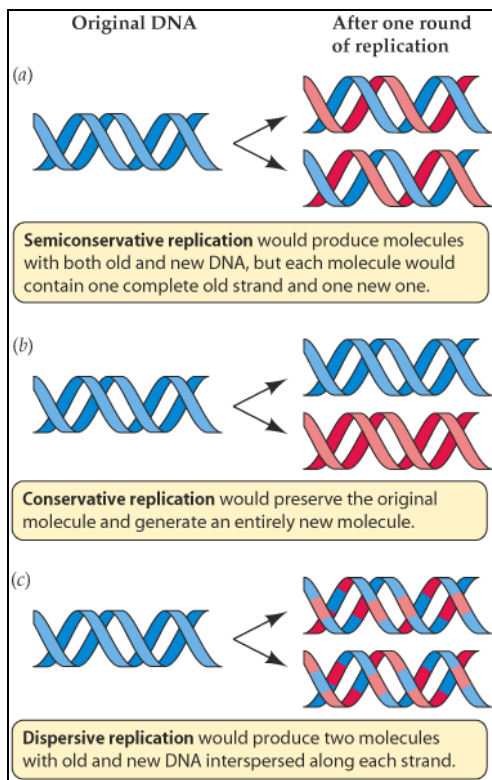
Proteína

**Conclusión:** Los genes víricos consisten en DNA. Las cubiertas víricas consisten en proteínas.

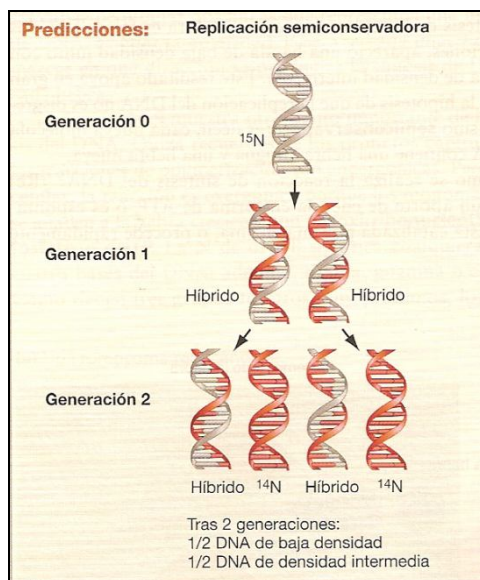
Experiment Hershey i Chase; *Biología de Salomon, Berg Martin, Editorial Mc Graw Hill*



## Hipòtesi de la duplicació de l'ADN – Fig.6 i Fig.7



[www.peleteiro.es](http://www.peleteiro.es)



*Duplicació semiconservadora*

[www.peleteiro.es](http://www.peleteiro.es)

## Traducción de l'ARN – Fig.8

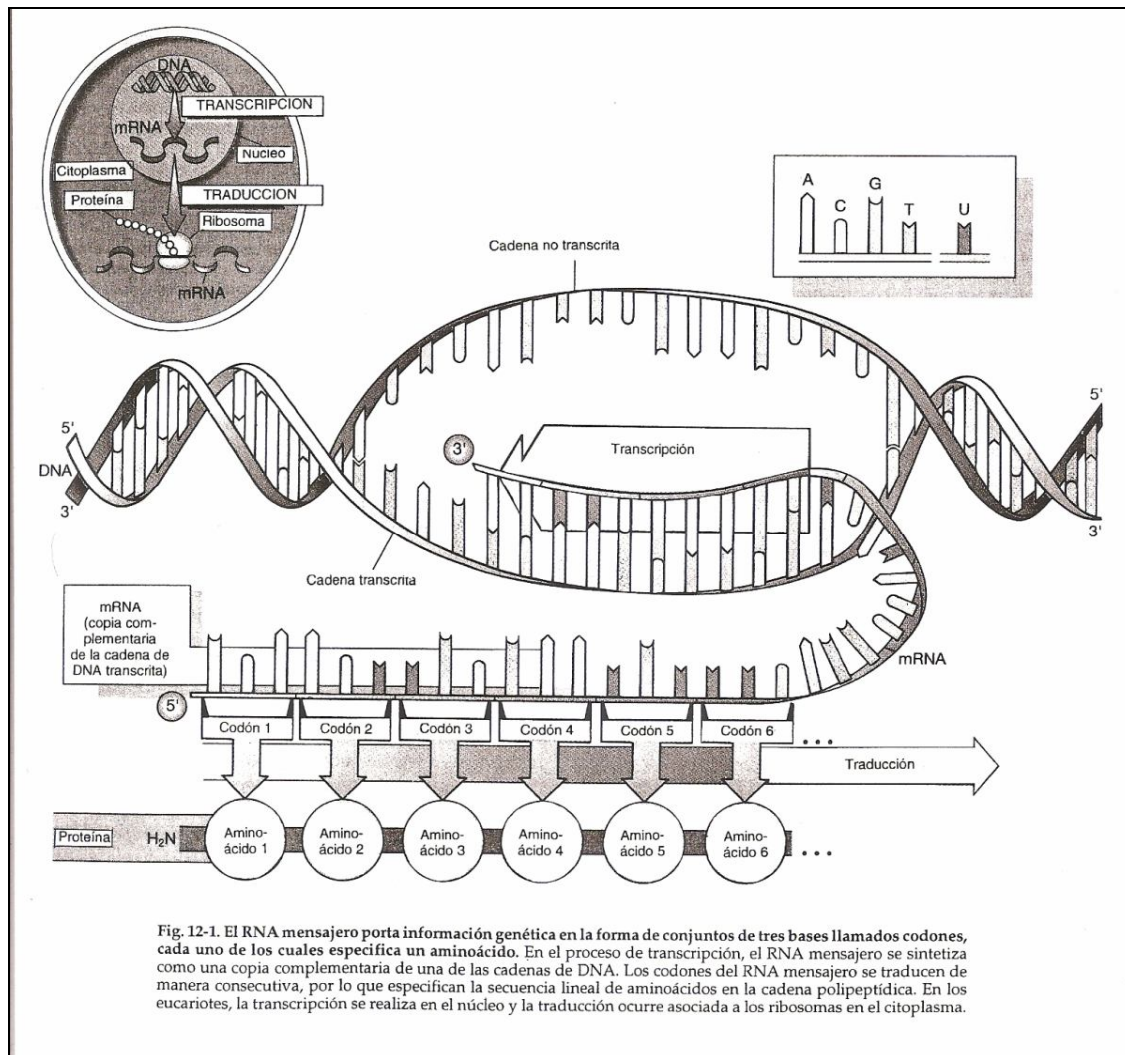


Fig. 12-1. El RNA mensajero porta información genética en la forma de conjuntos de tres bases llamados codones, cada uno de los cuales especifica un aminoácido. En el proceso de transcripción, el RNA mensajero se sintetiza como una copia complementaria de una de las cadenas de DNA. Los codones del RNA mensajero se traducen de manera consecutiva, por lo que especifican la secuencia lineal de aminoácidos en la cadena polipeptídica. En los eucariotes, la transcripción se realiza en el núcleo y la traducción ocurre asociada a los ribosomas en el citoplasma.

*Transcripció i traducció de l'ADN*

*Font: apunts Isabel Riera*

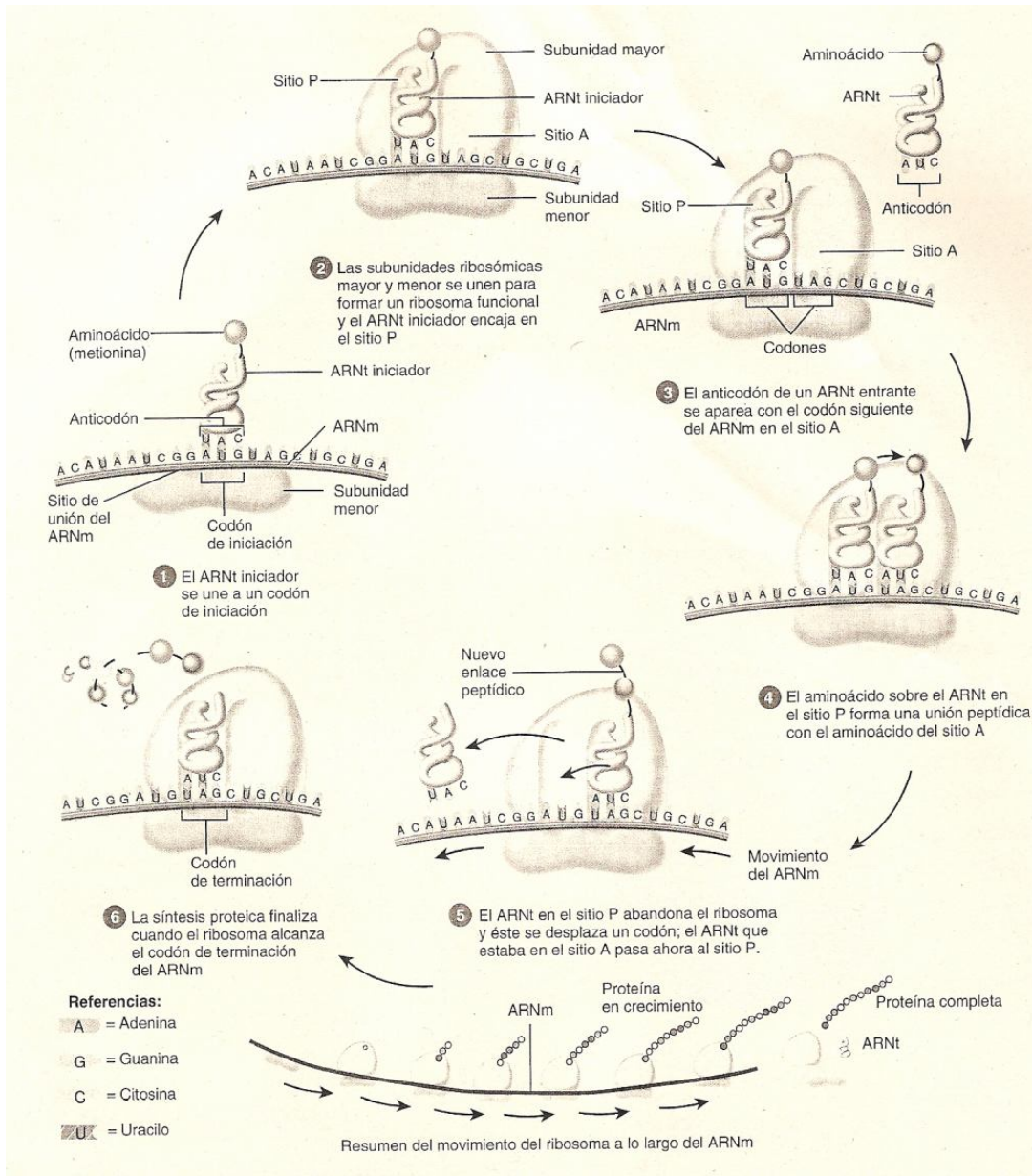
## Codi genètic – Fig.9

	U	C	A	G	
U	UUU Fenilalanina	UCU Serina	UAU Tirosina	UGU Cisteina	U
	UUC Fenilalanina	UCC Serina	UAC Tirosina	UGC Cisteina	C
	UUA Leucina	UCA Serina	UAA Stop	UGA Stop	A
	UUG Leucina	UCG Serina	UAG stop	UGG Triptófan	G
C	CUU Leucina	CCU Prolina	CAU Histidina	CGU Arginina	U
	CUC Leucina	CCC Prolina	CAC Histidina	CGC Arginina	C
	CUA Leucina	CCA Prolina	CAA Glutamina	CGA Arginina	A
	CUG Leucina	CCG Prolina	CAG Glutamina	CGG Arginina	G
A	AUU Isoleucina	ACU Treonina	AAU Asparagina	AGU Serina	U
	AUC Isoleucina	ACC Treonina	AAC Asparagina	AGC Serina	C
	AUA Isoleucina	ACA Treonina	AAA Lisina	AGA Arginina	A
	<b>AUG</b> Metionina	ACG Treonina	AAG Lisina	AGG Arginina	G
G	GUU Valina	GCU Alanina	GAU Aspartato	GGU Glicina	U
	GUC Valina	GCC Alanina	GAC Aspartato	GGC Glicina	C
	GUA Valina	GCA Alanina	GAA Glutamato	GGA Glicina	A
	GUG Valina	GCG Alanina	GAG Glutamato	GGG Glicina	G

El codón **AUG** codifica ambos: para la metionina y sirve como sitio de iniciación; el primer AUG en un ARNm es la región que codifica el sitio donde la traducción de proteínas se inicia.

Taula dels aminoàcids.  
Font: [www.biologiaiedcostarica.es.tl/](http://www.biologiaiedcostarica.es.tl/)

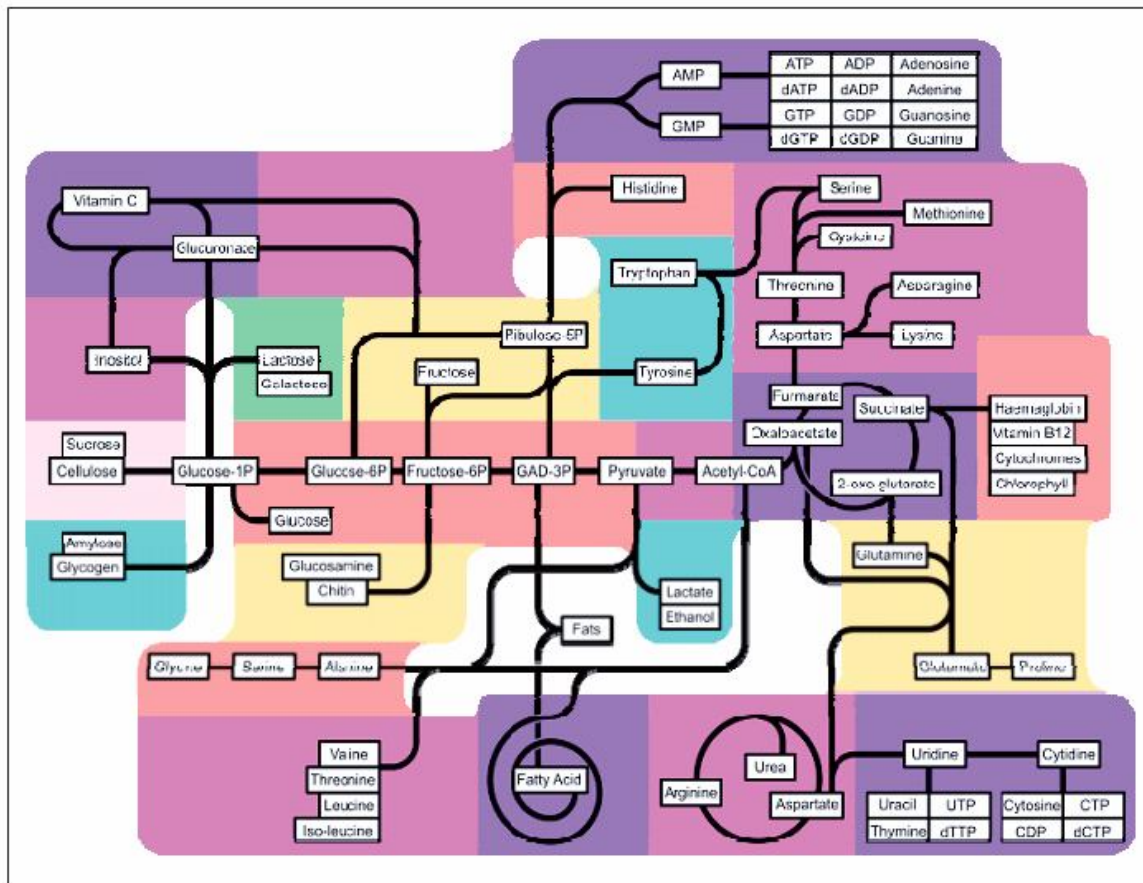
Com flueix la informació? – Fig.10



Principios de anatomía y fisiología; Editorial Tortora Denickson.

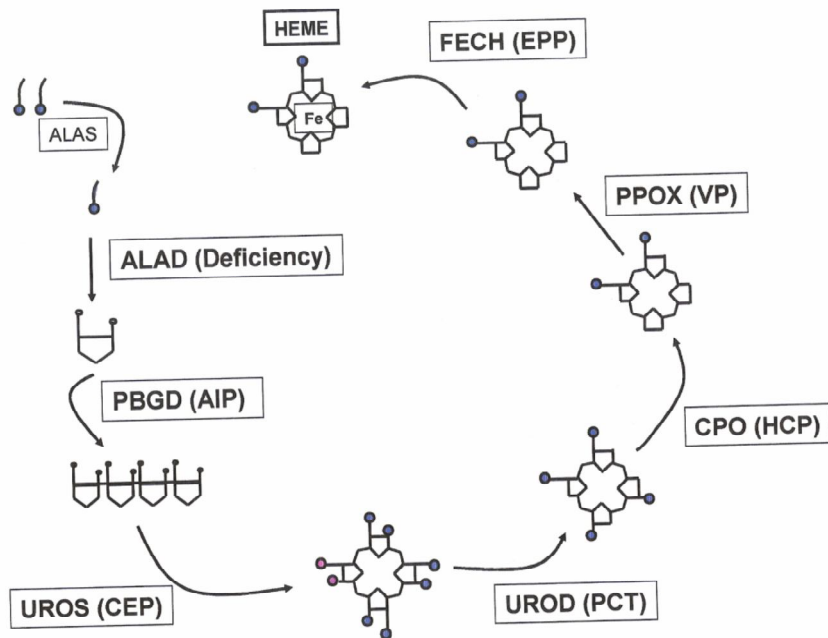


Metabolisme – Fig.11



Guia divulgativa. Font: Hospital Sant Joan de Déu

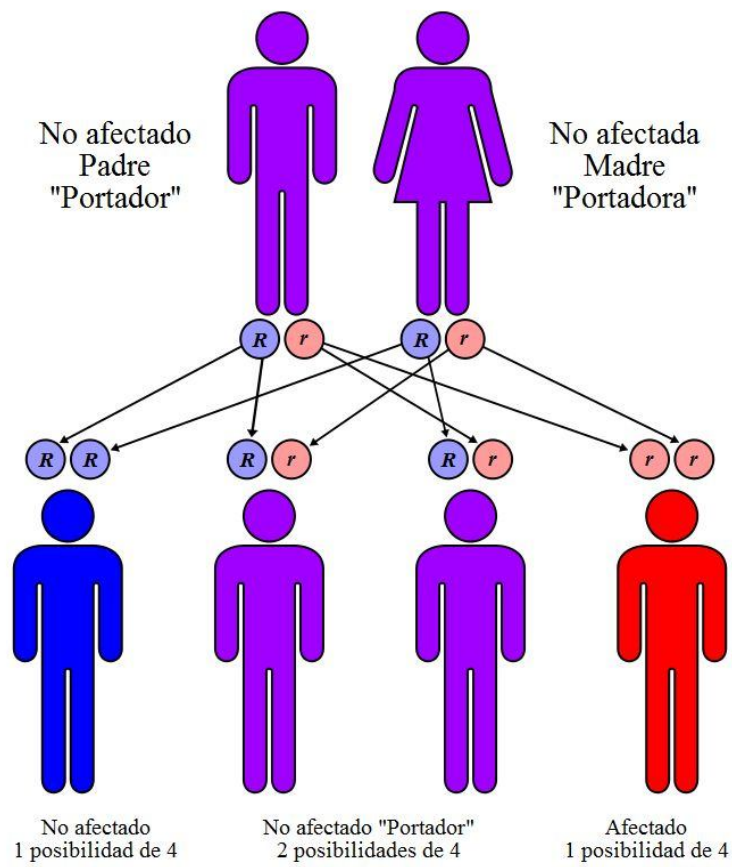
## Esquema malaltia de Pompe – Fig. 12



Es

quema de la formació de la molècula heme.  
Arxiu personal de la Doctora Herrero, Hospital Clínic de Barcelona.

## Herència mendeliana – Fig. 13



[www.cnho.wordpress.com](http://www.cnho.wordpress.com)



# Entrevista a la Doctora Carme Herrero Mateu

---

**Metgessa del servei de dermatologia. Responsable clínic i coordinadora de la unitat de diagnòstic i seguiment de les porfíries.**

## DADES TÈCNIQUES

*Entrevistadora:* Alumne/a  
*Lloc:* Hospital Clínic Provincial  
*Ciutat:* Barcelona  
*Data:* 31/10/2011  
*Hora:* 11h

**1. Es vostè qui diagnostica als pacients amb Porfíria o aquests són derivats per altres especialistes?**

Alguns casos es detecten en les vistes, però la majoria els rebem ja diagnosticats amb aquesta malaltia.

**2. Respecte a la unitat de Porfíria, quant temps fa que funciona a l'Hospital Clínic? Com és que es va decidir dur a terme una unitat dedicada a una malaltia por freqüent com és la porfíria?**

La Unitat de Porfíria va ser creada l'any 69 per el meu professor Joaquín Piñol Aguadé, que sentia molta curiositat per la malaltia. Va fer venir a uns especialistes de Cardiff i Londres a ensenyar com es feien els tests del laboratori.

**3. Quant fa que vostè forma part d'aquesta unitat? Com es que va decidir especialitzar-se en aquesta malaltia?**

En Joaquín Piñol em va proposar de formar part d'aquesta unitat i estic aquí gràcies a ell des de l'any 71.

**4. Quina incidència té aquesta malaltia a Catalunya? Li arriben casos de l'estranger?**

Depèn de la variant de la malaltia. Tot i que no hi ha percentatges estudiats, podria dir-te, per exemple, que ens trobem uns trenta casos de Porfíria Cutània Tarda al any. En canvi només ens arriba un cas de Porfíria Eritropoyètica Congènita cada dos o tres anys. Després també trobem la Porfíria Aguda Intermitent, de la que hem tractat uns 35 casos.

Sí que ens arriben pacients de l'estranger, sobretot de Amèrica del Sud. Normalment aquesta gent té familiars vivint aquí i això els ajuda.

## **5. Quin tipus de Porfíria treballen en investigació? Quina és la variant més diagnosticada?**

Com he dit, de la variant que hi ha més casos és la Porfíria Cutània Tarda. Aquesta és una variant molt treballada, amb la que aquí al Clínic en fem investigació clínica (amb els pacients) i estudis al laboratori de genètica.

Recentment hem publicat un estudi sobre com afecta l'ALA sintetassa al grau de la malaltia.

## **6. Un cop es diagnostica la malaltia, quin procediment es segueix?**

En el cas de la Porfíria Aguda Intermitent, com ha passat una crisi aguda, el primer que cal fer és tractar al pacient i ingressar-lo, per tal de frenar la crisi. Després cal veure si hi ha hagut una afectació psicològica. En el cas que hi hagi hagut paràlisi el derivem a l'institut Gutman. Per tant, el tractament principal seria amb hemina, però aquest només es duu a terme en les crisis agudes.

En el cas que parlem d'una de les variants amb afectació cutània, caldrà ensenyar al pacient a viure amb la seva malaltia, prevenint qualsevol situació de risc.

## **7. Com es veu afectada la vida del malalt? Quina és la seva esperança de vida?**

En el cas que sigui una variant cutània, cal que el malalt eviti qualsevol contacte amb el sol. Fins i tot els rajos del sol que passen per la finestra i els rajos dels fluorescents també li fan mal.

Per altre part, cal prevenir als pacients de les crisis agudes, ja que són les que tenen més risc. És més fàcil tractar a un pacient que ja ha patit una crisi aguda, ja que és ell mateix qui avisa quan nota algun símptoma.

No tenen una esperança de vida fixa. La causa de mort són les complicacions que pot tenir la malaltia, però no aquesta en sí. Les probabilitats de mortalitat augmenten en els moments de crisi.

## **8. Quins tractaments es duen a terme? Són agressius?**

Realment no es duu a terme cap tractament en concret. Els pacients han d'estar a l'aguait dels rajos lumínics i han de saber prevenir els moments de crisi. En el cas que el malalt ho necessiti (Porfíria Eritropoyètica Congènita), com es trenquen els hematies per l'acumulació de porfirines, es pot fer un transplantament del moll de l'òs.

Aquests transplantaments es duen a terme normalment a l'Hospital de la Vall d'Hebrón. Fa poc van fer un transplantament a un nen amb porfíria i el resultat ha estat un èxit.

**9. En el cas que el pacient no formi part de la seguretat social, quin preu té cadascuna de les proves que realitzen?**

Un visita val uns 115 euros. Després, els anàlisi de orina, femta i sang valen uns 60 euros cadascun. Potser el més car és l'estudi genètic, que en el cas que sigui familiar costarà uns 150 euros per persona, però si ha de ser complet i extens es pot allargar fins a 400 euros.

**10. Es rep algun tipus d'ajuda per l'estudi i investigació de la malaltia?**

Les investigacions es fan a partir de beques. És veritat que ara amb les retallades a las sanitat no rebem tantes beques.

Nosaltres tenim la sort de rebre ajuda de els laboratoris Orfam, que com bé diu el seu nom creen fàrmacs de malalties orfes i poc freqüents. És gràcies a ells que podem fer aquest tractament amb hemina.