

## BUSCANDO EL DEFECTO GENÉTICO EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA: DOS CASOS CLÍNICOS

### *Looking for the Genetic Defect in Liver Disease: Two Clinical Cases*

Dra. D.<sup>a</sup> M.<sup>a</sup> Jesús MONTE RÍO

Catedrática de Fisiología. Departamento de Fisiología y Farmacología de la Universidad de Salamanca

Correo-e: mjmonte@usal.es

La investigación en Biomedicina requiere un abordaje multidisciplinar. A continuación se presentan dos ejemplos de investigación translacional realizada en el Laboratorio de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM) de la Universidad de Salamanca.

#### 1. HIPERBILIVERDINEMIA POR DEFICIENCIA EN ACTIVIDAD BILIVERDINA REDUCTASA<sup>1</sup>

El Dr. Nicolaj Nytofte (Hospital Dronning Ingrid, Nuuk, Groenlandia) refiere el caso de una mujer inuit, 22 años, embarazada, con náuseas, vómitos y tonalidad verdosa en piel, suero y orina. Una ecografía reveló cálculos en la vesícula biliar. La gestación se complicó con preeclamsia y se le practicó una cesárea, naciendo un niño sano. Mediante colecistolitotomía se le extrajeron los cálculos biliares y los síntomas remitieron.

En los fluidos de la paciente se encontraron niveles de biliverdina IXalfa muy superiores a los normales. Sospechando un defecto en la actividad biliverdin

1. A homozygous nonsense mutation (c.214C>A) in biliverdin reductase alpha gene (BLVRA) results in accumulation of biliverdin during episodes of cholestasis. NS Nytofte, MA Serrano, MJ Monte, E Gonzalez-Sanchez, Z Tumer, K Ladefoged, O Briz, JJG Marin. *Journal of Medical Genetics* 48, 219-225, 2011.

reductasa alfa (BVR) se estudió el gen *BLVRA* que la codifica y se encontró una mutación (c.214C>A) en homocigosis que introducía un codón stop a nivel del aminoácido 44. En oocitos de *Xenopus laevis* microinyectados con el ARNm de la BVR se confirmó que la variante mutada no transformaba biliverdina en bilirrubina. Analizando 311 sujetos inuit de Groenlandia se encontró una frecuencia alélica para la mutación del 5,4%. Es la primera vez que se describe una mutación inactivante en homocigosis en el gen *BLVRA*. La ausencia de actividad BVR se manifiesta únicamente por hiperbiliverdinemia asociada a episodios de colestasis.

## 2. HIPERTRANSAMINASEMIA PERSISTENTE POR DEFICIENCIA PARCIAL EN ACOX2<sup>2</sup>

El Dr. Jesús Prieto (Clínica Universitaria de Navarra) refiere el caso de un varón, 16 años, que a raíz de una lesión de rodilla fue tratado con AINES y presentó una marcada hipertransaminasemia que no remitió al retirar el tratamiento. Descartadas posibles causas de daño hepatocelular, en la biopsia hepática se observaron signos de colestasis intracelular. Sospechando una alteración del metabolismo de los ácidos biliares (ABs) se le prescribió colestiramina, que normalizó la transaminasemia.

En suero y orina del paciente se analizó por HPLC-MS/MS el perfil de especies moleculares de ABs, encontrándose niveles muy bajos. Los tauroconjugados de los ácidos trihidroxi y dihidroxicolestanoico (THCA y DHCA), intermediarios C27 de la síntesis de ABs, eran los más abundantes. El acortamiento de la cadena lateral del colesterol para dar lugar a ABs maduros (C24) ocurre en el peroxisoma. Se habían descrito errores congénitos en todas las enzimas peroxisomales implicadas menos en la acil-CoA oxidasa 2 (ACOX2). En el paciente se halló una mutación en homocigosis en el gen *ACOX2* (c.673C>T; R225W). Sus padres eran heterocigotos para la mutación y su hermana la presentaba en homocigosis. Se clonó la ORF de la *ACOX2* silvestre y mutada en vectores lentivirales para infectar células de hepatoblastoma. La mutación no afectó a la distribución peroxisomal de la *ACOX2*. Pero las células que sobre-expresaban la *ACOX2* mutada no convertían THCA en ácido cólico. La variante mutada no protegía del estrés oxidativo y la toxicidad inducidos por THCA.

Describimos un nuevo error congénito en la síntesis de ABs, una mutación en el gen *ACOX2* que origina una deficiencia parcial de actividad *ACOX2* y podría estar en la base de algunos casos de hipertransaminasemia aislada de origen

2. ACOX2 deficiency: An inborn error of bile acid synthesis identified in an adolescent with persistent hypertransaminasemia. MJ Monte, M Alonso-Peña, O Briz, E Herraez, C Berasarain, JM Argemi, J Prieto, JJG Marin. *Journal of Hepatology*, 66: 581-588, 2017.

desconocido que aparecen en adultos. Un análisis del perfil sérico de ABs permitiría identificar pacientes con deficiencia en ACOX2 y tratarlos para prevenir un mayor deterioro de su función hepática.

