

TRABAJO DE FIN DE GRADO

BIOLOGÍA

**ENFERMEDAD DE GAUCHER:
EJEMPLO DE UNA TERAPIA DE
REEMPLAZAMIENTO DE ENZIMAS
DEFECTUOSAS**

*Gaucher disease as an example of a
deficient enzyme replacement therapy.*



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



Realizado por Virginia Meré Calleja.

Curso 2016-2017

Índice

ABSTRACT.

1. OBJETIVOS	1
2. INTRODUCCIÓN	1
2.1. Esfingolípidos: composición, localización y función.....	1
2.1.1. Funciones	2
2.2. Esfingolipidosis: definición y tipos. Enfermedad de Gaucher.....	5
3. ENFERMEDAD DE GAUCHER	6
3.1. Historia de la enfermedad.....	6
3.2. Patogénesis.	7
3.3. Aspectos genéticos: mutaciones y fenotipos.	8
3.3.1. Mutaciones.....	8
3.3.2. Fenotipos de GD. Correlación con los diversos genotipos.	10
3.4. Epidemiología.....	11
3.5. Cuadro clínico de la enfermedad.....	12
3.6. Posibles enfermedades asociadas a GD.....	16
3.7. Diagnóstico de la enfermedad.	18
3.8. Tratamiento.....	20
3.8.1. Terapia de reemplazamiento enzimático.	21
3.8.2. Terapia de reducción del sustrato.....	25
3.8.3. Líneas futuras de investigación.....	26
4. CONCLUSIÓN	28
5. BIBLIOGRAFÍA	29

ABSTRACT.

Gaucher disease (GD) is the commonest lysosomal storage disorder worldwide and it was first described by Philippe Gaucher in 1882.

The substrate glucosilceramide is accumulated inside tissue macrophages also known as Gaucher Cells, and they can be found mostly at the spleen and liver, followed by bone marrow, osteoclasts, skin, lungs... This storage disease is due to a deficiency of the lysosomal enzyme acid β -glucosidase, which in normal conditions can hydrolyse glucosilceramide to glucose and ceramide.

The reason why there is a deficiency in the activity of acid β -glucosidase is a mutation in GBA1 gen, which codifies for the enzyme above. There are over 200 different mutations for GBA1, but just some of them are the commonest: N370S, L444P, 84GG and D409H. As it is an autosomal recessive disorder, consanguinity can increase the risk of suffering from Gaucher disease as it can be seen in Ashkenazi Jews.

There are three different varieties of Gaucher disease depending on the mutation and whether there is homozygosity or heterozygosity: visceral form (Gaucher disease type 1), acute neuropathic form (Gaucher disease type 2) and chronic neuropathic form (Gaucher disease type 3). Therefore, there is a strong correlation between the genotype of the mutation and the phenotype that will be expressed in the future.

Although some decades ago the only treatment was symptomatic relief-like (splenectomy, analgesics...), nowadays there is a new kind of treatment that has increased life expectancy and life-quality in Gaucher patients: enzyme replacement therapy. It consists on introducing a modified acid β -glucosidase from the Chinese hamster ovary through an intravenous infusion. Also, there is another treatment called substrate reduction therapy, but it is only used in case the first one doesn't work properly. Both treatments are only recommended for those patients with type 1 or type 3 GD. There is no treatment available yet for type 2 GD patients, as death happens before age of two.

1. OBJETIVOS.

El objetivo principal de este trabajo radica en la elaboración de una revisión bibliográfica a partir de los diferentes artículos científicos y estudios clínicos publicados a lo largo de los últimos años sobre la Enfermedad de Gaucher.

Por otro lado, la puesta en conocimiento de los hitos mas recientes en el campo de la enzimología, así como la *disección* de una enfermedad tan compleja desde su raíz hasta sus manifestaciones clínicas externas se verán reflejadas en los distintos puntos de este trabajo.

2. INTRODUCCIÓN.

2.1. Esfingolípidos: composición, localización y función.

Los esfingolípidos son lípidos estructurales de membrana, cuya unidad estructural principal es la ceramida (Figura 1); Esta consiste en un alcohol de cadena larga, esfingosina generalmente, unido a un ácido graso mediante un enlace amida. (Kolter & Sandhoff, 1999)

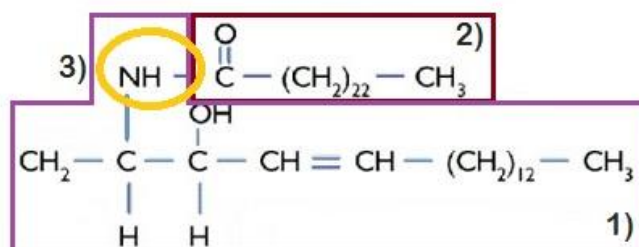


Figura 1. Estructura de una ceramida: 1) Esfingosina 2)Ácido graso 3)Enlace amida

Su síntesis sucede en las membranas del retículo endoplasmático y del Aparato de Golgi. Los esfingolípidos pueden clasificarse en dos grupos, dependiendo del compuesto al que se une la ceramida:

➤ **Glucoesfingolípidos (GSL's).**

La ceramida se une a una cadena hidrocarbonada.

-Los GSL's neutros, contienen uno o varios residuos de azúcares neutros. Fueron denominados cerebrósidos en un principio ya que se pensaba que solo se encontraban en las células nerviosas del sistema nervioso central, pero posteriormente fueron localizados en tejidos no nerviosos del organismo, como las células musculares.

-Los GSL's ácidos, conocidos como gangliósidos, están formados por varios monosacáridos y uno o mas ácidos siálicos (también denominado *N-acetilneuramínico*). Los gangliósidos abundan en las células ganglionares del sistema nervioso central, pudiéndose encontrar también en menor cantidad en los tejidos extraneurales.

➤ **Fosfoesfingolípidos.**

En este caso, la ceramida se une a una fosfocolina originando la esfingomielina (Figura 2), que es el esfingolípido mas abundante en los seres humanos. Lo podemos encontrar formando parte de las vainas de mielina que envuelven los axones de las células nerviosas. (Karageorgos et al., 2016)

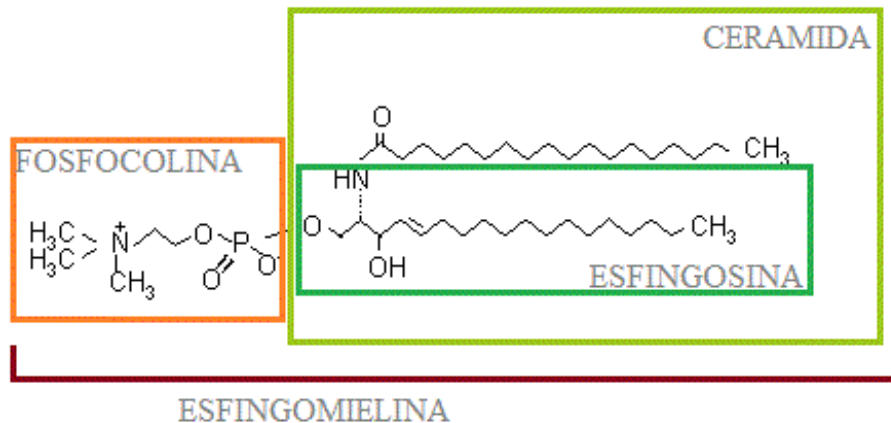


Figura 2. Estructura de una esfingomielina.

2.1.1. **Funciones:**

Los esfingolípidos desempeñan un papel fundamental en la composición de las membranas plasmáticas de las células eucariotas debido a las propiedades anfipáticas de sus moléculas. Las membranas celulares son estructuras complejas, donde las interacciones entre sus diferentes componentes dan lugar a las funciones específicas de las células.

Los “*lipidrafts*” o balsas lipídicas (Figura 3) son microdominios de membrana formados fundamentalmente por glucoesfingolípidos (GSL's) y esfingomielina, con moléculas de colesterol intercaladas entre las cadenas hidrocarbonadas de los glucoesfingolípidos. Este empaquetamiento lateral de colesterol y GSL's provoca una disminución de su flexibilidad y por tanto permite que la

bicapa se compacte. Los “rafts” se tratan entonces de zonas que presentan menos fluidez que el resto, y permiten que se lleven a cabo diversas funciones celulares, tales como:

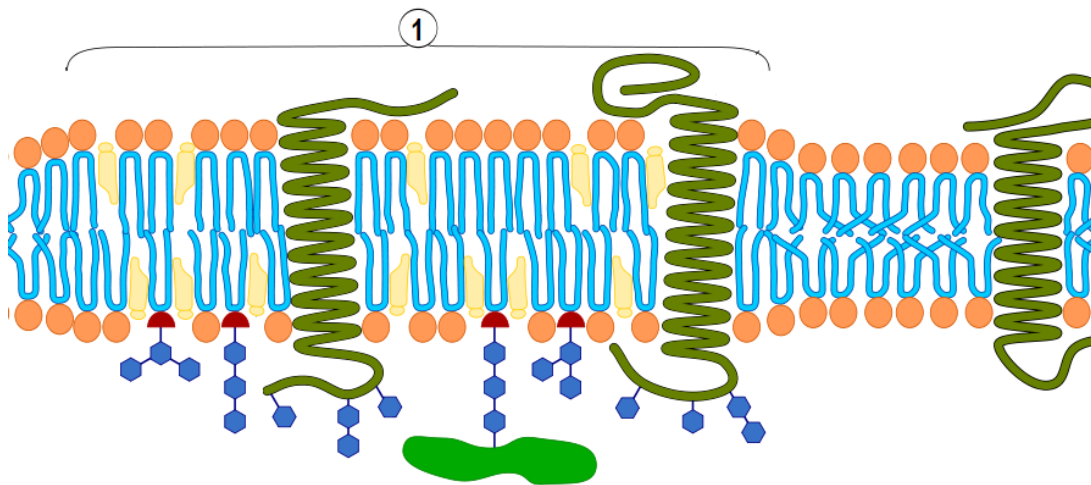


Figura 3. Balsa lipídica o *lipid raft*. El número 1 señala un microdominio de membrana donde se observan proteínas transmembrana y la bicapa compuesta por esfingolípidos y moléculas de colesterol intercaladas.

- La formación de vesículas y su transporte a través de la membrana.
- La señalización a través de receptores de membrana, fundamentalmente aquellos específicos de las células del sistema inmunitario. En los “Rafts”, por tanto, se origina la ruta de señalización ya que permiten el ensamblaje del complejo multimérico de transducción debido a que dentro de las balsas es donde residen los correceptores. De este modo, los esfingolípidos se ven involucrados en los procesos de adhesión y conforman los sitios de unión para toxinas, virus y bacterias. (Martin-Belmonte, 2001)

A su vez, numerosos procesos fisiológicos se ven afectados por la presencia o ausencia de esfingolípidos, por ejemplo:

- Embriogénesis: estudios realizados en ratones y peces destacan que la inhibición de la biosíntesis de GSL’s derivados de la glucosilceramida no perjudican al desarrollo embrionario; Por otro lado, la formación de glucosilceramida en sí misma es fundamental para la embriogénesis, ya que los embriones de ratón cuya glucosilceramida-sintasa no funcionaba correctamente morían al 19º día de gestación.

- Diferenciación de células neuronales y leucocitos: galactosilceramidas, gangliósidos y GSL's neutros son esenciales para la función mielínica.
- Para la formación de la vaina de mielina de los axones neuronales intervienen los gangliósidos, sirviendo de ligandos para la glucoproteína asociada a mielina (MAG), que se localiza en la superficie de los oligodendrocitos mielinizantes.
- Los GSL's complejos forman una capa en la cara externa de las membranas celulares que protege a las células de la degradación y de la fusión descontrolada de membranas. (Karageorgos et al., 2016)
- Los esfingolípidos también contribuyen a la formación de la barrera de permeabilidad de la piel:

La conformación que adquieren en conjunto las ceramidas, acompañadas de colesterol y ácidos grasos, propicia la creación de una barrera semipermeable al paso del agua. Esta barrera se localiza en la capa mas externa de la epidermis, también denominada capa córnea, y consiste en un sistema de corneocitos (keratinocitos maduros) apilados, envueltos por una matriz lipídica de ácidos grasos libres, colesterol y ceramidas. La estructura de estas ceramidas epidérmicas es distinta de las ceramidas localizadas en otros lugares del organismo; en las primeras encontramos un ácido graso con una cadena carbonada inusualmente larga y una base enfingoide hidroxilada en varios puntos. Además, las ceramidas forman enlaces covalentes con otras proteínas como las involucrinas, localizadas en la epidermis, lo que da mayor estabilidad a la piel. Por esta razón, las ceramidas son utilizadas actualmente en la elaboración de diferentes cremas y productos cosméticos. (Kolter & Sandhoff, 1999)

- El balance entre ceramida y esfingosina-1P garantiza el equilibrio óptimo entre apoptosis y supervivencia celular. Altos niveles de ceramidas inducen la muerte celular, pero si estas son degradadas por medio de ceramidasa, originan esfingosina, que al fosforilarse da lugar a la esfingosina-1P que posee el efecto contrario.

2.2. Esfingolipidosis: definición y tipos. Enfermedad de Gaucher.

Las esfingolipidosis son enfermedades metabólicas que consisten en la acumulación de esfingolípidos, o intermediarios de los mismos, en el interior celular. Es una variedad de lipidosis. La causa es generalmente de origen enzimático. (Kolter & Sandhoff, 1999)

Se pueden esbozar dos grupos dentro de las esfingolipidosis:

- 1) Por acumulación de fosfoesfingósidos: esfingolipidosis por esfingomielinina.
- 2) Por acumulación de glucoesfingósidos, pudiendo ser a su vez por:
 - Acumulación de GSL's neutros (sulfátidosocerebrósidos).
 - Acumulación de GSL's ácidos (gangliósidos).

A continuación (Tabla 1), se recogen las principales esfingolipidosis con la enzima afectada en cada caso.

Tabla 1. Esfingolipidosis mas frecuentes.

Leucodistrofia metacromática	Deficiencia en arilsulfatasa A
Enfermedad de Niemann-Pick A y B	Deficiencia en esfingomielinasa
Enfermedad de Niemann-Pick C	Deficiencia desconocida, también origina acumulación de glucoesfingolípidos en el SNC.
Enfermedad de Fabry	Deficiencia en α -galactosidasa ácida
Enfermedad de Krabbe	Deficiencia en galactosilceramidasa
Enfermedad de Gaucher	Deficiencia en β -glucosidasa ácida (glucocerebrosidasa)
Enfermedad de las Células I (mucopolipidosis II)	Deficiencia en N-acetilglucosamina fosfotransferasa
Polidistrofia pseudo-Hurler (mucopolipidosis III)	Deficiencia en N-acetilglucosamina fosfotransferasa
Enfermedad de Farber (lipogranulomatosis)	Deficiencia en ceramidasa

3. ENFERMEDAD DE GAUCHER.

La enfermedad de Gaucher (Gaucher disease, GD) es una esfingolipidosis originada por la acumulación de glucosilceramida en los lisosomas de los macrófagos tisulares. Esto se debe a la mutación en el gen GBA1 que codifica para la enzima lisosomal β -glucosidasa ácida (GCase), también llamada glucocerebrosidasa. (Nagral, 2014)

3.1. Historia de la enfermedad.

La enfermedad de Gaucher es la patología de acumulación lisosómica mas común a nivel mundial.

Fue descrita por primera vez en 1882 por Philippe Gaucher (Figura 4). Cuando él aún era estudiante de medicina dejó constancia en su tesis del caso de una paciente de 32 años que murió de caquexia (pérdida de peso y masa muscular como consecuencia de una enfermedad crónica) y hepatomegalia. Concluyó que la paciente murió de una neoplasia en el bazo.



Figura 4. Philippe C. E. Gaucher (1854-1918).

En 1927, se describió otra enfermedad sistémica en la que se veían involucrados el hígado, el bazo, la médula ósea... pero también contaba con un trastorno neurodegenerativo que avanzaba rápidamente. Sería conocido mas tarde como GD tipo 2.

El tercer tipo de GD fue descrito en 1959 en Norrbotten, una región al norte de Suecia, donde los pacientes mostraban también un trastorno neurodegenerativo, pero menos agresivo.

En 1934 Aghion identificó el material que se acumulaba en los lisosomas, mientras que la enzima defectuosa causante del trastorno fue localizada en 1965 por Brady y sus compañeros del NIH (National Institute of Health). (Baris, Cohen, & Mistry, 2014)

3.2. Patogénesis.

La β -glucosidasa ácida lisosomal interviene en la hidrólisis de la glucosilceramida (Figura 5), generando glucosa y ceramida en presencia de saposina C (proteína activadora que actúa como regulador positivo de la actividad enzimática). La acumulación en cantidades anormales de glucosilceramida en el interior de los lisosomas de los macrófagos tisulares se origina por la mutación en el gen GBA1, que codifica dicha enzima. En las afecciones neuropáticas predomina la acumulación de glucosilesfingosina, que es la forma desacilada de la glucosilceramida, acarreado unas manifestaciones fenotípicas más graves. (Nagral, 2014)

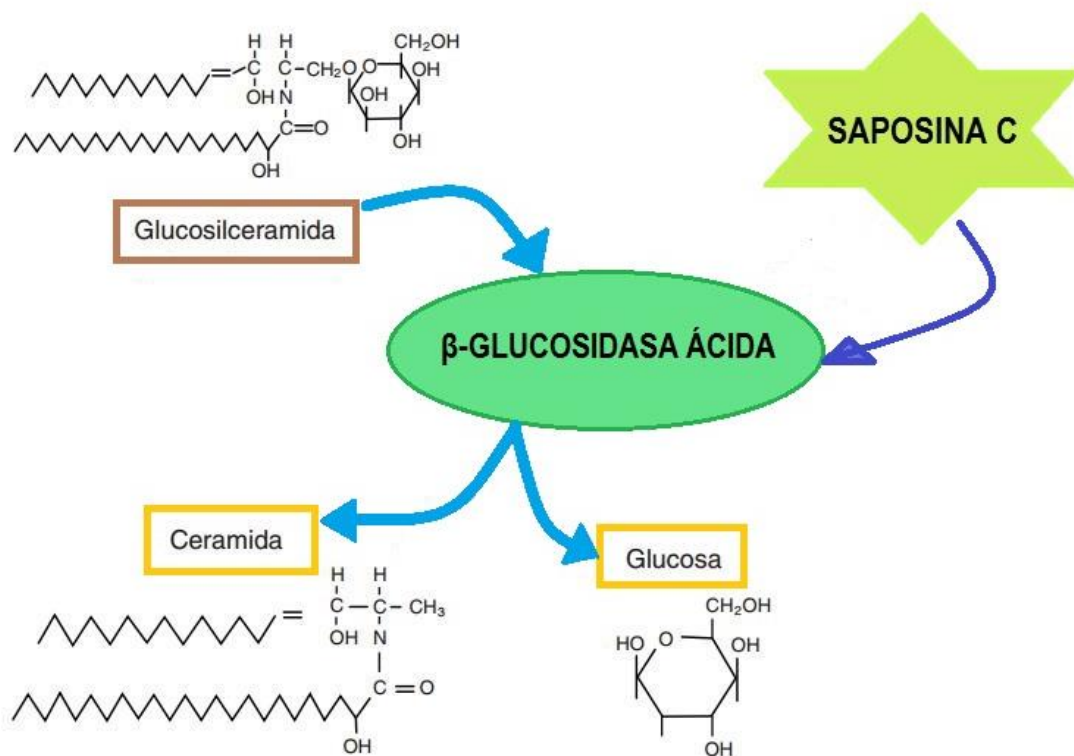


Figura 5. Hidrólisis de la glucosilceramida por la acción de la enzima β -glucosidasa ácida.

La proteína C actúa como proteína activadora.

Aunque la deficiencia en el funcionamiento de la enzima se puede encontrar en cualquier tipo celular del organismo, la acumulación del sustrato (glucosilceramida) se da en el interior de los lisosomas de los macrófagos (principalmente en bazo, seguido de hígado, médula ósea, cerebro, osteoclastos y menos frecuentemente en pulmones, riñones y piel), denominados en este caso Células de Gaucher. La acumulación de glucosilceramida dentro de los macrófagos conlleva un

aumento en los niveles plasmáticos de diversas citocinas, como son IL-1 β , IL-6, TNF α , IL-10 y M-CSF. (Guggenbuhl, Grosbois, & Chalès, 2008)

Sin embargo, el mero hecho de la acumulación lisosomal en las Células de Gaucher no llega a explicar el conjunto de síntomas que manifiesta la enfermedad. Por lo tanto, la glucosilceramida también podría acumularse dentro de otros tipos celulares, como por ejemplo las células del bazo, donde dicha acumulación supondría la producción masiva de otros esfingolípidos complejos, como la glucosilesfingosina, que también quedarían almacenados en grandes cantidades. (Guggenbuhl et al., 2008)

Pese a la mutación en GBA1, el funcionamiento de la β -glucosidasa (y de cualquier enzima) no se mide en un “todo o nada”, sino que suele quedar cierta actividad residual mas o menos intensa (variando entre un 5 y un 25%). Pequeñas diferencias en la actividad residual enzimática se corresponden con grandes cambios en el flujo metabólico que se vea afectado. De este modo, la gravedad de la enfermedad será inversamente proporcional a dicha actividad residual enzimática. (Kolter & Sandhoff, 1999)

3.3. Aspectos genéticos: mutaciones y fenotipos.

La enfermedad es hereditaria y se trata de un trastorno autosómico recesivo; el gen mutado (GBA1) cuenta con 11 exones y se localiza en el cromosoma 1q21. Se han descrito mas de 200 mutaciones diferentes que pueden suceder en cualquiera de los exones de GBA1 aunque la mayoría de ellas consisten en sustituciones de un solo nucleótido, siendo tan solo 6 de ellas las causantes del 95% de todos los casos. En una minoría de casos la acumulación lisosómica ha sido atribuida a un déficit de saposina C, originado por la mutación en el gen de la prosaposina (PSAP). (Kolter & Sandhoff, 1999) (Alonso & Pocoví, 2011)

3.3.1. Mutaciones.

Dentro de las mutaciones mas comunes podemos encontrar

- N370S. Es la mas frecuente dentro de las comunidades judías Asquenazíes, así como en la población no judía. Se basa en una sustitución de un solo nucleótido en el codón 1226, originando un cambio de aminoácido (Asn \rightarrow Ser). Es la mutación propia de la variedad visceral de la enfermedad (GD tipo 1), manteniendo una alta actividad residual de la enzima. (Mehta, 2006)

- **L44P**. Se da en pacientes que son heterocigotos compuestos. Consiste en una sustitución de un nucleótido en el codón 1448 originando el cambio de Leucina a Prolina. Esta mutación es característica de las variedades mas graves de la enfermedad, afectando al sistema nervioso central. (Wang et al., 2012)
- **84GG**. También surge en pacientes heterocigotos compuestos. Consiste en una inserción de una guanina (G) después de la base 84 del gen.
- **D409H**. Se basa en una sustitución de un nucleótido en el codón 1342. Se relaciona con una variedad rara (3c) dentro de GD tipo 3. Puede encontrarse en homocigosis. (Guggenbuhl et al., 2008)

Las mutaciones 84GG y N370S prevalecen en casi el 80% de los pacientes asquenazíes diagnosticados, mientras que son N370S y L444P las mas frecuentes dentro de la población no asquenazí, tal y como se recoge en la tabla 2 (Llorca & Noguera, 2002):

Tabla 2. Frecuencia de las principales mutaciones en GD a nivel mundial.

Alelo mutado	Población judía	Población no judía
N370S	67'2%	35%
84GG	12'5%	0'25%
L444P	3'1%	27'5%

En la Península Ibérica la mutación con mas prevalencia entre los pacientes diagnosticados es N370S, con un 46'3% en España y un 63% en Portugal. La mutación L444P ocuparía el segundo lugar con un 18'5% y un 25'7% respectivamente. Menos frecuentes serían G377S, D409H y el doble alelo mutado (E326K;L444P). Estos 5 alelos suponen el 70% de los alelos mutados en los pacientes diagnosticados. El porcentaje restante equivale a mutaciones de diversa índole. (Castelló Girona et al., 2001)

Los genotipos principales para la enfermedad en la Península Ibérica son N370S/L444P y N370S/N370S. (Alonso & Pocoví, 2011)

3.3.2. Fenotipos de GD. Correlación con los diversos genotipos.

❖ GD tipo 1.

La mayoría de los pacientes diagnosticados con GD a nivel mundial padecen este tipo y se corresponde con la variedad sin afecciones neurológicas (excepto Parkinson). El espectro clínico es muy variable, encontrando pacientes asintomáticos y por el contrario otros con un grave deterioro orgánico. Se desarrolla progresivamente a partir de la edad adulta, y podemos describir síntomas tales como afecciones sanguíneas y deterioro orgánico y óseo.

❖ GD tipo 2.

Se corresponde con menos del 1% de los casos diagnosticados. Es una de las variedades con afección neurológica, siendo esta la más grave. Se empieza a manifestar en el recién nacido con graves desórdenes sistémicos, hipertrofia de hígado y bazo y diversos síntomas neurológicos de gravedad. La mayoría de estos pacientes suelen fallecer antes de los dos años de edad.

❖ GD tipo 3.

Se trata de la variedad neuropática crónica de GD. La afección neurológica es más suave y progresiva que en GD2 y el desarrollo de la enfermedad comienza en la niñez. Hoy en día, la esperanza de vida para los pacientes con esta variedad es de los 50-60 años.

A su vez, cuenta con afección visceral y hematológica en algunos casos. Dentro de esta variedad encontramos tres tipos diferentes de afecciones según la sintomatología:

- 3a: Afección neurológica progresiva (demencia, ataxia y mioclonías)
- 3b: Cuenta con afección ósea y visceral. La afección neurológica se ve limitada a una parálisis supranuclear progresiva (pérdida en el movimiento voluntario de los ojos).
- 3c: Manifestaciones cardiovasculares y oculomotoras.

Se puede afirmar que existe una correlación entre el tipo de mutación y la variedad de GD que se expresa (fenotipo). De este modo, la posesión de al menos una mutación N370S implicaría GD tipo 1, evolucionando de forma mas suave si se encontrase en homocigosis. La mutación L444P en homocigosis condiciona la expresión de las variedades neuropáticas de la enfermedad: GD tipo 2 y GD tipo 3 (esta última con afección visceral predominantemente). La mutación D409H en homocigosis se corresponde con la forma de afección cardiovascular de la enfermedad (GD tipo 3c). Por último, 84GG en homocigosis resulta letal y es exclusiva de los pacientes asquenazíes, al igual que la mutación V394L. (Baris et al., 2014)

Aunque esta correlación se da con alta frecuencia, también existen otros factores que afectan a la expresión fenotípica, ya que la gravedad de la enfermedad varía incluso entre gemelos idénticos según estudios realizados. (Lachmann, Grant, Halsall, & Cox, 2004)

3.4. Epidemiología.

Desde el año 1991 en el que el ICGG (International Collaborative Gaucher Group) lanzó el registro internacional para GD, se ha recopilado información (clínica, demografía, aspectos terapéuticos) de los diversos casos diagnosticados con esta enfermedad, permitiendo el seguimiento de la evolución de mas de 6000 pacientes a lo largo de los años. (Charrow et al., 2000)

Al tratarse de una enfermedad autosómica recesiva, el riesgo de padecerla aumenta con la consanguinidad y por esta razón existen algunas poblaciones en el mundo mas afectadas que otras; Es el caso de la comunidad judía Asquenazí, que representa al 75% de toda la población judía del mundo y se asienta principalmente en EEUU e Israel (entre 3 y 4 millones de Asquenazíes en cada país). En dicha comunidad la probabilidad de nacer con algún tipo de GD se eleva a 1:450, mientras que la afección de la enfermedad a nivel global es mucho menor, ocurriendo en solo 1:100.000 nacimientos. (Mehta, 2006)

Según el registro realizado por el ICGG desde 1991, la forma predominante tanto a nivel mundial como en las comunidades de judíos asquenazíes es la de tipo 1 o visceral (no neuropática); mientras que la de tipo 3, neuropatía crónica, prevalece sobre todo en el norte de Europa, en Egipto y el este de Asia, teniendo una mayor incidencia en la provincia sueca de Norrbotten (todos los pacientes Norbotnienses diagnosticados padecen la mutación L444P).En India, por ejemplo, 1:3 pacientes

diagnosticados padecen GD3, siendo GD1 la variedad que predomina (2:3 pacientes). La variedad GD2 aparece en tan solo el 1% de los casos registrados. (Nagral, 2014)

3.5. Cuadro clínico de la enfermedad.

Al tratarse de una enfermedad con tres variedades diferentes, su clínica abarca un amplio espectro de manifestaciones. A continuación, se describen las principales afecciones dentro de cada variedad de GD:

- **GD tipo 1.**

El comienzo de las manifestaciones clínicas puede acontecer desde la niñez hasta la edad adulta.

En cuanto a las manifestaciones viscerales, encontramos una clara organomegalia reflejada en bazo (esplenomegalia) e hígado (hepatomegalia), originando consecuentemente distensión abdominal. Pueden aparecer juntas (esplenohepatomegalia) o solo una de ellas, pero cuando el incremento de tamaño es masivo - 85 veces mayor en bazo y hasta 3 veces en hígado - aparece a la vez en sendos órganos (Figura 6). La causa de esta organomegalia radica en la acumulación de Células de Gaucher en bazo e hígado, así como en la

médula ósea. La infartación esplénica o rotura del bazo suele ser la mayor causa del dolor abdominal en esta variedad de la enfermedad. (Nagral, 2014)

La esplenomegalia, combinada con hiperesplenismo (hiperfunción del bazo), unida a la infiltración de Células de Gaucher en la médula ósea genera diversos tipos de citopenia tales como leucopenia o trombocitopenia; esta última se ve reflejada durante la infancia en el sangrado nasal recurrente o la aparición de hematomas con facilidad, mientras que en la



Figura 6. Paciente de 2 años con GD tipo 1. Muestra esplenohepatomegalia masiva.

edad adulta se manifiesta como un sangrado anormal en diversas situaciones como puede ser una cirugía, durante el embarazo, en traumatismos de escasa gravedad...

Dentro de las manifestaciones con afección hepato-biliar mas frecuentes encontramos la colelitiasis: formación de cálculos o cristales de colesterol en la vesícula biliar fundamentalmente.

Las afecciones óseas suelen ser las mas complicadas ya que en la mayoría de los casos son irreversibles. Las complicaciones en la médula ósea causadas por la infiltración de Células de Gaucher van desde alteraciones en la hematopoyesis, pasando por fibrosis medular y desarrollando finalmente una osteopenia por afección de distintos tipos celulares presentes en la médula ósea como los osteoblastos y las células endoteliales, acarreando una necrosis avascular u osteonecrosis (Figura 7).

Durante los primeros 20 años de vida, se sobrellevan con una frecuencia variable crisis óseas, episodios de dolor agudo focalizado en los huesos largos y acompañados generalmente de fiebre, pudiendo persistir tras la administración de morfina. La causa fundamental de estas crisis de dolor son los infartos óseos (osteonecrosis), que a su vez podrían

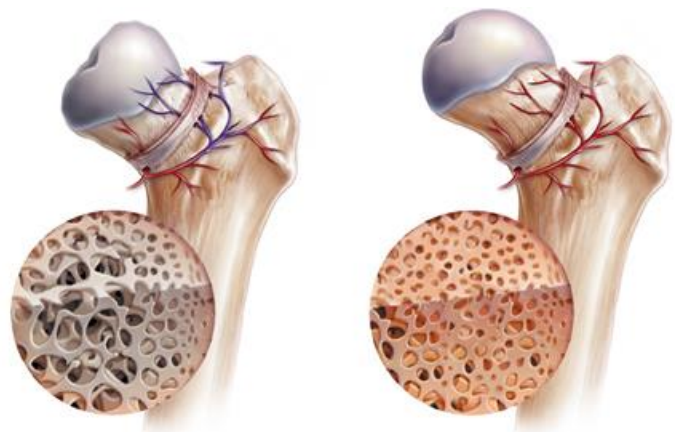


Figura 7. Osteonecrosis en el dibujo de la izquierda. Pérdida de la matriz ósea.

(osteonecrosis), que a su vez podrían

estar estimulados por IL-1 y TNF, citoquinas presentes en las Células de Gaucher. (López, 2004)

También pueden producirse fracturas, sin acarrear una crisis ósea en numerosos casos, en aquellos huesos que soportan el peso corporal como las vértebras, la cabeza femoral o el calcáneo. Consecuentemente, la columna vertebral tiende a desarrollar una curvatura anormal, patología conocida como cifosis. La osteoporosis y la osteoartritis degenerativa, que se desarrollan a lo largo del curso de la enfermedad, son también patologías propias de estos pacientes. (Baris et al., 2014)

En niños, se ha observado con alta frecuencia complicaciones en el crecimiento y desarrollo. Normalmente los pacientes más jóvenes con GD tipo 1 (niños y adolescentes) no logran alcanzar una altura y un peso adecuados para su edad. (Serratrice, Carballo, Serratrice, & Stirnemann, 2016)

En esta variedad de GD no se ve afectado el SNC, aún así hay numerosos estudios que versan sobre la tendencia a desarrollar Parkinson en los pacientes con GD, tal y como se comenta mas detalladamente en el siguiente punto.

Aquellos pacientes sometidos a esplenectomía – extirpación del bazo, prácticamente en desuso hoy en día – podrían desarrollar complicaciones hepato-pulmonares como disnea, hipoxemia y cianosis. Se trata del conocido Síndrome hepatopulmonar y consiste en un descenso de las concentraciones de O₂ en sangre causado por una vasodilatación en la circulación pulmonar.

Cuando las Células de Gaucher se infiltran en los alvéolos y el intersticio pueden desarrollarse patologías como inflamación y fibrosis de las paredes alveolares e hipertensión pulmonar (por oclusión de capilares). (Nagral, 2014)

- **GD tipo 2.**

Las manifestaciones clínicas dan comienzo en la infancia, frecuentemente en el recién nacido.

Aunque existe esplenomegalia, no se han recogido evidencias sobre ningún tipo de afección ósea. Al tratarse de la variedad neuropática aguda, las patologías relacionadas con el SNC toman especial relevancia:

- La hipotonía es la disminución del grado de contracción muscular y aparece con frecuencia en pacientes con GD tipo 2.
- A su vez, se muestra una pérdida progresiva de las capacidades cognitivas, desarrollando problemas en la audición y diversas patologías oculares – apraxia oculomotora, estrabismo, oftalmoparesia – que llevan a una pérdida del control en los movimientos voluntarios del globo ocular. (Baris et al., 2014)

Otras patologías son ictiosis congénita e hidropesía (acumulación de líquidos en distintas cavidades); esta última resulta letal en el recién nacido. (Charrow et al., 2000)

- **GD tipo 3.**

Los primeros síntomas claros aparecen en los últimos años de la niñez, aunque puede que se trate de un avance lento pero progresivo de la enfermedad a partir de los dos años de edad. Los pacientes sufren deterioro óseo y alteraciones hematológicas, así como daño visceral. La esplenomegalia persiste también en esta variedad.

Los primeros signos del deterioro del SNC son de carácter ocular, comenzando con un fallo en el movimiento sacádico del ojo – movimientos rápidos necesarios para crear una imagen definida en todos sus puntos debido a la existencia de una sola fovea – seguido de estrabismo (Figura 8) y una



Figura 8. Estrabismo.

parálisis bulbar progresiva, afectando en este último caso a las neuronas motoras que coordinan movimientos voluntarios en todo el cuerpo.

A este deterioro neurológico le sigue una gran hipertonía y rigidez muscular, problemas en la deglución y convulsiones. (Nagral, 2014)

Este tipo de GD se subdivide a su vez en tres formas diferentes, como ya se mencionó anteriormente:

- GD tipo 3a. Los pacientes sufren afecciones viscerales moderadas y ciertas manifestaciones neurológicas, tales como: demencia progresiva, dificultad en la coordinación de movimientos (ataxia) y mioclonías (sacudidas involuntarias) frecuentes.
- GD tipo 3b. El deterioro esquelético y visceral es claramente mas intenso que el neurológico. Aun así, los síntomas neurodegenerativos continúan y el SNC se ve dañado por una parálisis supranuclear progresiva, perdiendo de este modo el movimiento voluntario de los ojos.
- GD tipo 3c. Se trata de la única variedad con afección cardiovascular. Origina calcificaciones en la aorta y en las válvulas cardiacas. Los pacientes con esta

variedad también desarrollan una parálisis supranuclear progresiva y opacidad corneal. Existe afección visceral, pero es reducida. (Castelló Girona et al., 2001)

3.6. Posibles enfermedades asociadas a GD.

- **Enfermedad de Parkinson.**

La relación entre las mutaciones en GBA1 y el desarrollo de enfermedades como el Parkinson y la demencia por Cuerpos de Lewy ha sido muy estudiada en los últimos años, demostrando que los pacientes con GD tipo 1 tienen mayor propensión a desarrollar neuropatías periféricas.

En un estudio publicado en 2011 y realizado por Rosenbloom et al., se utilizaron los datos de todos los pacientes mayores de 18 años con GD tipo 1 recopilados en el Registro del ICGG desde el año 1991 hasta junio de 2010. Se estableció un grupo control (A) con GD tipo 1 pero sin Parkinson, y un grupo de pacientes también con GD tipo 1 pero que a su vez habían desarrollado Parkinson (B).

Los datos del Registro del ICGG indicaban que los pacientes del grupo B fueron diagnosticados con GD tipo 1 a una edad más tardía que media del grupo A, comenzando su tratamiento más tarde, pero la edad a la que algunos de ellos fallecieron era mayor que la media de aquellos del grupo A (72 años frente a 63, respectivamente). El cuadro clínico de los pacientes del grupo B resultó similar e incluso más leve que aquellos con GD tipo 1 aislado: la hepatomegalia se veía reducida y se constató una menor prevalencia de anemia y trombocitopenia. Por lo tanto, se pudo esclarecer que la gravedad que experimenta el paciente por su GD tipo 1 no está directamente relacionada con la probabilidad de desarrollar la Enfermedad de Parkinson.

Del mismo modo, no había mutaciones específicas para aquellos pacientes del grupo B, sino que se trataban de aquellas encontradas con mayor frecuencia a nivel mundial: N370S y L444P.

También se establecieron diferencias entre la Enfermedad de Parkinson en pacientes con GD tipo 1 y aquellos que solo padecían Parkinson; la edad media a la que aparecen los primeros síntomas de la enfermedad es de 60 años, frente a los 56 en pacientes con GD tipo 1. Así mismo, la ratio de prevalencia de la enfermedad en hombres y mujeres (2:1 en la población normal) resultó igualarse en pacientes con GD tipo 1.

Los pacientes que habían recibido o estaban recibiendo tratamiento enzimático para GD tipo 1 experimentaban una variedad menos agresiva de Parkinson que aquella que desarrollaba el resto de la población, expresando diferente fenotipo.

El estudio concluyó que el riesgo de padecer Enfermedad de Parkinson a lo largo de la vida aumentaba significativamente en pacientes con GD tipo 1. (Rosenbloom et al., 2011)

- **Mieloma múltiple.**

En los últimos años se han realizado diversos trabajos en los que se han estudiado cómo diversas gammopatías monoclonales tienen mayor incidencia en pacientes con GD tipo 1.

El mieloma múltiple es un ejemplo de gammapatía monoclonal que consiste en un cáncer de médula ósea que provoca la proliferación anormal y descontrolada de células plasmáticas creando tumores y desequilibrando la producción de inmunoglobulinas.

Según el estudio “*Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry*” publicado en 2005 por la Sociedad Americana de Hematología, la incidencia del mieloma múltiple en pacientes con GD tipo 1 es casi 6 veces mayor de la esperada, incluso en aquellos homocigóticos N370S/N370S cuyo fenotipo es menos agresivo.

Los autores ponen de manifiesto que la acumulación continua y masiva de glucosilceramida en los macrófagos podría favorecer una estimulación crónica del sistema inmune, con su consecuente proliferación linfática. La citocina IL-6, cuya presencia es mayor en pacientes con GD, participa en la ruta de transducción de la señal en el mieloma múltiple y crea una respuesta inflamatoria desorbitada.

Sin embargo, no se encontraron datos suficientemente significativos para afirmar que otros tipos de cáncer que desarrollan tumores sólidos (cáncer de próstata, de pulmón, de mama...) tuviesen mayor incidencia en aquellos pacientes con GD.

En la tabla 3 se muestra la probabilidad de padecer algún tipo de cáncer a lo largo de la vida utilizando datos de 2742 pacientes con GD pertenecientes al Registro del ICGG hasta el año 2005 (Rosenbloom & Weinreb, 2005) :

Tabla 3. Probabilidad de padecer distintos tipos de cáncer en pacientes con GD (datos del ICGG).

	Casos observados	Casos esperados	Riesgo Relativo (95%IC)
Diferentes tipos de cáncer *	126	159	0'79 (0'67 , 0'94)
Mieloma múltiple	10	1'7	5'9 (2'82 , 10'82)
Cáncer de mama	15	33'2	0'45 (0'25 , 0'75)
Cáncer de próstata	10	30'4	0'33 (0'16 , 0'60)
Cáncer de colon	6	15'5	0'39 (0'14 , 0'84)
Cáncer de pulmón	6	19'9	0'30 (0'11 , 0'66)
Hematológico **	19	15'6	1'23 (0'73 , 1'90)

*Incluyendo cáncer de piel, cáncer ovárico, carcinoma renal y tiroideo, cáncer de vejiga, cáncer hepático, ganglioneuroma, neurosarcoma, angiosarcoma, cáncer de páncreas y cáncer de testículos.

**Incluye Linfoma no-Hodgkin (5), Linfoma de Hodgkin (1), leucemia mieloide aguda (3), leucemia linfoblástica aguda (1), leucemia linfocítica crónica (1), macroglobulinemia de Waldenstrom (1) y otros (7).

3.7. Diagnóstico de la enfermedad.

Aunque los hallazgos clínicos no son suficientes y deben realizarse diversas pruebas para obtener un diagnóstico fiable, se debe de tener en cuenta que las sospechas de padecer GD aumentan cuando el paciente presenta al menos dos de los siguientes síntomas: hepatoesplenomegalia, trombocitopenia (puede estar combinada o no con anemia), lesiones óseas características y afección del SNC en las variedades neuropáticas de la enfermedad. El riesgo aumenta si el paciente tiene procedencia judía asquenazí. (Baris et al., 2014)

En un primer momento la enfermedad era diagnosticada por medio de una aspiración de médula ósea o una extirpación del bazo (esplenectomía). En estas muestras se podían observar a microscopio las células de Gaucher: macrófagos de gran tamaño con un núcleo excéntrico y el citoplasma estriado por el alto contenido de lisosomas cargados de glucosilceramida (Figura 9). Estas células son fáciles de confundir con otras aparentemente similares, pero que no son representativas exclusivamente de esta enfermedad, sino que aparecen en otras patologías como hemoglobinopatías, presencia de tumores malignos e infecciones por micobacterias. Hoy en día, la biopsia de médula ósea podría ser útil solo en el caso de que la esplenomegalia no remitiese con el tratamiento o si el paciente desarrollase una inflamación en los nódulos linfáticos, levantando sospechas de padecer un linfoma. (Nagral, 2014)

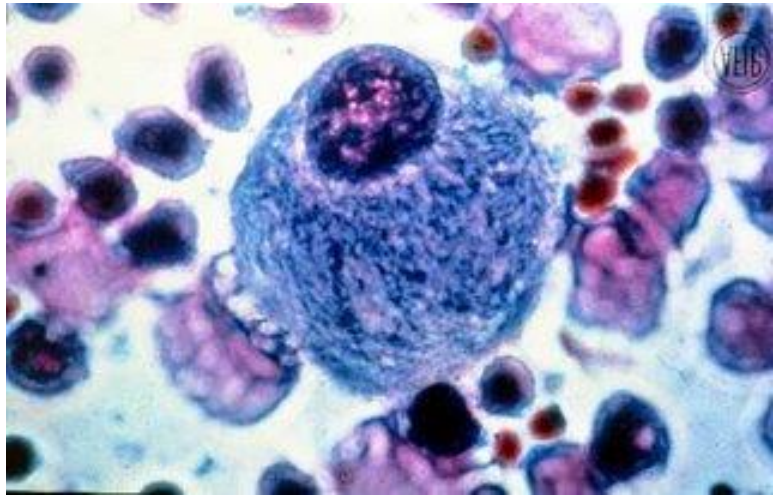


Figura 9. Célula de Gaucher.

Actualmente, lo más utilizado para diagnosticar GD es medir la actividad enzimática de la β -glucosidasa ácida lisosomal. Se realiza mediante la espectrometría de masas utilizando una muestra de sangre seca, ya que permite trabajar con varias muestras a la vez (utilizado para el cribado en recién nacidos) y no tiene problemas de conservación, y una vez se observa el déficit en la enzima, el diagnóstico de la enfermedad se confirma con un análisis de la actividad enzimática en células como los leucocitos de la sangre periférica o los fibroblastos de la piel. El diagnóstico prenatal se establece mediante el mismo estudio enzimático realizado en amniocitos cultivados o vellosidades coriales empleando el método fluorimétrico. Un paciente con GD expresaría una actividad enzimática del 0-15% respecto a los valores normales, pero no se puede establecer una correlación entre la gravedad de la enfermedad y el porcentaje de actividad que presente la enzima. En el caso de que la actividad de la β -glucosidasa sea normal pero el paciente muestre una sintomatología altamente significativa de GD podría deberse a un déficit de Saposina C originado por una mutación en PSAP. En este caso se procedería a localizar la acumulación de glucosilceramida en las células, realizándose posteriormente un estudio molecular del gen PSAP. (Navarro et al., 2015)

La correlación entre el fenotipo que se expresa y el genotipo se establecería mediante un estudio genético donde se identificaría el tipo de mutación en GBA1 mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), haciendo posible conocer la gravedad de la enfermedad. Este tipo de estudios también puede ofrecer información sobre los posibles portadores en la familia del paciente.

Así mismo, existen diferentes biomarcadores que permiten realizar pruebas de seguimiento y control para determinar la evolución de la enfermedad y la correspondiente respuesta al tratamiento, algunos de ellos son la ferritina total en suero, la enzima de conversión de la angiotensina, la quitotriosidasa y la glucosilesfingosina. (Navarro et al., 2015)

3.8. Tratamiento.

Hasta el año 1991, el tratamiento para la Enfermedad de Gaucher se basaba en aliviar la patología de manera sintomática: la esplenectomía era una práctica habitual para estos pacientes, ya que se regulaban parámetros sanguíneos como la trombocitopenia o la anemia, además de, obviamente, reducir el tamaño del bazo. La administración de fuertes analgésicos era necesaria para combatir el dolor asociado a las crisis óseas.

Actualmente, se utilizan tratamientos (Figura 10) que alivian los síntomas desde la raíz de la enfermedad: la actividad deficitaria de la enzima β -glucosidasa ácida lisosomal y la consecuente acumulación de glucosilceramida en los lisosomas de los macrófagos tisulares.

Ya en 1964 Christian de Duve (citólogo y bioquímico inglés, 1917-2013) sugirió que ciertas enfermedades de almacenamiento lisosomal deberían tratarse con una terapia de reemplazamiento enzimático, especialmente la Enfermedad de Gaucher. Sin embargo, no fue hasta 1991 cuando se comenzó a desarrollar el primer tratamiento exitoso.

Hoy en día, se trata de la terapia mas utilizada a nivel mundial, siendo la terapia de reducción de sustrato indicada sólo en aquellos pacientes que no hayan respondido correctamente al primer tratamiento o que presenten una variedad relativamente suave de la enfermedad. (Guggenbuhl et al., 2008)

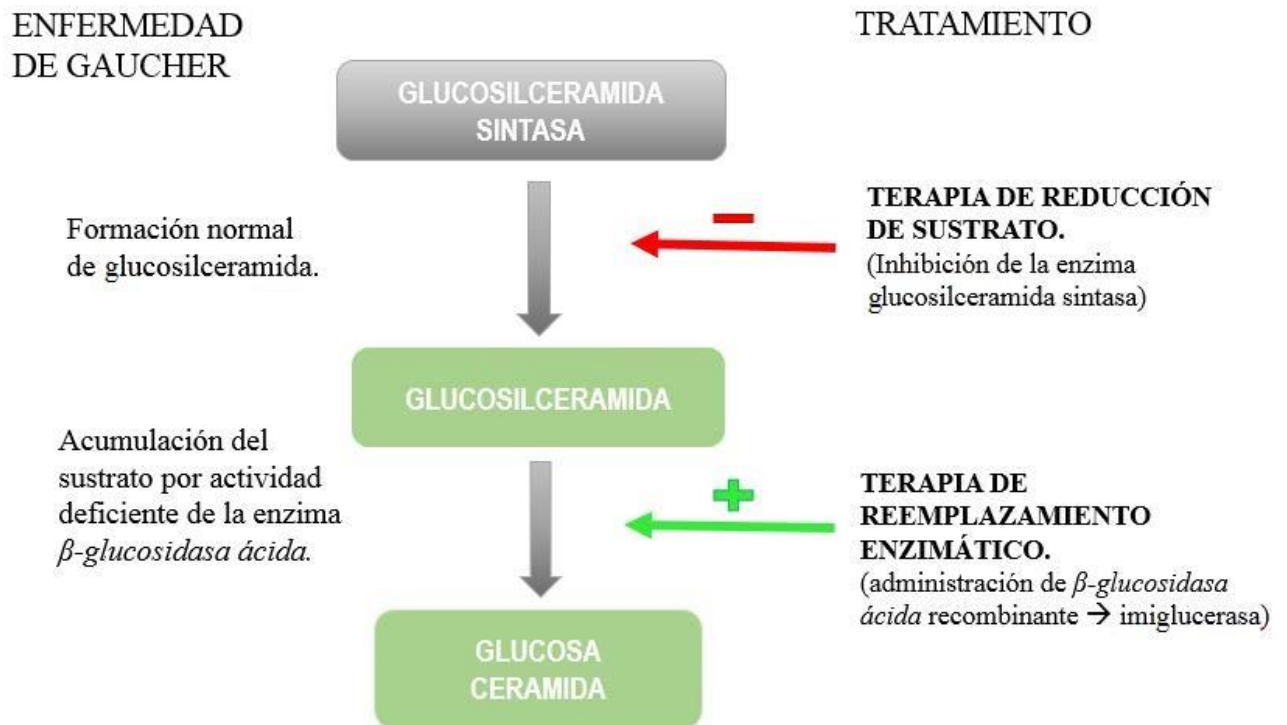


Figura 10. Tratamientos utilizados en la Enfermedad de Gaucher.

3.8.1. Terapia de reemplazamiento enzimático.

Cuando en 1991 se realizó el primer tratamiento de sustitución de enzimas, se utilizó β -glucosidasa ácida extraída de la placenta humana, la cual recibió el nombre de aglucerasa. Esta enzima debía ser purificada para su administración, y se comercializó como Ceredase por Genzyme Corporation.

Pocos años después (en 1994), por cuestiones de disponibilidad y comodidad, la aglucerasa fue reemplazada por otra enzima similar extraída de las células del ovario de hámster chino.

Esta última enzima se trata de una β -glucosidasa ácida modificada por la tecnología del ADN recombinante, que sustituye la actividad enzimática deficiente e hidroliza la glucosilceramida, evitando de este modo todas las patologías que se desarrollarían a partir de la acumulación masiva de este compuesto en el interior de los lisosomas. Su nombre genérico es imiglucerasa y es el principio activo del fármaco que se comercializa en la actualidad, Cerezyme (Figura 11).

La imiglucerasa difiere de la aglucerasa en un aminoácido, y contiene diversos residuos de manosa que facilitan su unión a los receptores de manosa propios de los macrófagos. (Serratrice et al., 2016)

Modo de administración.

Cerezyme, de Genzyme Corporation, se comercializa en viales de 200 y 400U (unidades de enzima). La administración de Cerezyme se realiza por vía intravenosa, comenzando el tratamiento con una dosis inicial de 60U por Kg de peso cada 15 días durante los primeros 6 meses. Esta dosis inicial podría modificarse de 20 a 120U/kg dependiendo de las necesidades individuales del paciente. A aquellos pacientes menores de 10 años con un fuerte deterioro óseo se les administra normalmente la dosis inicial durante todo el tratamiento. A los pacientes con GD tipo 3 se les administra una dosis mas alta al comenzar el tratamiento. (Deegan & Cox, 2012)



Figura 11. Cerezyme para infusión intravenosa.

El tratamiento de sustitución de enzimas no está indicado para todos aquellos que padezcan cualquier variedad de GD, ya que el fármaco empleado es incapaz de atravesar la barrera hematoencefálica en cantidades suficientes como para aliviar la sintomatología de pacientes con neuropatía aguda (GD2). Por lo tanto, solo los pacientes con GD tipo 1 y algunos con GD tipo 3 pueden someterse a esta terapia. Tampoco es efectivo para reducir la hipertensión pulmonar ni la inflamación de las paredes alveolares.

Eficacia del fármaco.

En el año 2002, Weinreb et al. realizaron un seguimiento de varios pacientes con GD tipo 1 del Registro del ICGG que recibieron como primer tratamiento imiglucerasa; algunos de los pacientes se habían sometido a una esplenectomía con anterioridad, pero la gran mayoría no. Previamente a la administración de imiglucerasa se realizaron pruebas control de cada uno de los parámetros evaluados. A su vez, se realizaron pruebas para comprobar la eficacia del fármaco

cuando era administrado en concentraciones mas bajas o con mayor intervalo de tiempo entre dosis. Tras 10 años sometidos al tratamiento con el fármaco pudieron observar lo siguiente (Tabla 4):

Tabla 4. Evidencias de la respuesta al tratamiento con imiglucerasa en pacientes con GD tipo 1.

Componentes estudiados	Evidencia	Observaciones
Parámetros hematológicos	Clara	Los niveles de hemoglobina y plaquetas aumentaron significativamente a los 6 meses de comenzar el tratamiento. Los pacientes con niveles mas bajos de hemoglobina experimentaron una mayor respuesta. El modo de administración (cada dos semanas o cada 4) resultó indiferente.
Parámetros viscerales	Clara	A los 9 meses de tratamiento tanto el volumen del bazo como del hígado disminuyeron considerablemente. Aquellos pacientes con una mayor organomegalia inicial, experimentaron una reducción de tamaño mas drástica. Estos cambios también fueron observados con dosis mas bajas de imiglucerasa. El tamaño se mantenía constante cuando se suministraba el fármaco cada 4 semanas.
Deterioro óseo	Clara	El tratamiento con imiglucerasa alivió significativamente las crisis óseas y reguló eficazmente tanto las infiltraciones como la densidad de médula ósea. Aun así, la afección ósea no desaparece por completo tras la administración de imiglucerasa.
Biomarcadores	Clara	La imiglucerasa reduce significativamente los niveles de todos los biomarcadores conocidos, especialmente los de glucosilesfingosina.
Crecimiento	Inferida	Efecto positivo en el crecimiento y el desarrollo.
Calidad de vida	Inferida	La calidad de vida de los pacientes con GD tipo 1 con afección ósea grave mejora drásticamente.

Efectos adversos.

Las reacciones adversas al fármaco suelen clasificarse de leves a moderadas. De 1994 a 2004 solo 3 pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento por los efectos secundarios del fármaco. En la mayoría de los casos, los pacientes mejoran con la reducción de la dosis total de imiglucerasa o la administración de antihistamínicos. (Serratrice et al., 2016)

Durante los primeros seis meses del tratamiento es frecuente que el paciente desarrolle reacciones de hipersensibilidad, produciendo anticuerpo IgG frente a la β -glucosidasa ácida exógena.

Comparando aglucerasa e imiglucerasa según el estudio realizado por Grabowski, encontramos que los anticuerpos mencionados anteriormente se formaron en 6 de cada 15 pacientes que recibían aglucerasa, pero sólo en 3 de cada 15 con imiglucerasa. Aun así, la efectividad del fármaco no se vio disminuida en aquellos pacientes positivos para IgG frente a imiglucerasa.

Otros efectos adversos frecuentes son fiebre, prurito, erupciones cutáneas de diversa índole, disnea...

Imiglucerasa y el embarazo.

La imiglucerasa ha sido incluida en la categoría farmacológica C de riesgo en mujeres embarazadas por la FDA (Food and Drug Administration) de los EEUU.

La categoría C recoge aquellos fármacos cuyos estudios clínicos realizados en animales han evidenciado algún efecto adverso que impedía el correcto desarrollo del feto. En esta categoría no existen suficientes evidencias en humanos o estudios clínicos de peso que muestren un riesgo claro para el feto o la madre. Aun así, para la correcta administración de este fármaco se deben evaluar los beneficios que producirá en la paciente y los daños potenciales que podría sufrir el feto, ya se desconoce hasta qué punto la imiglucerasa puede atravesar la placenta y llegar al feto.

Las pacientes con GD pueden sufrir un empeoramiento de la enfermedad durante el embarazo y el parto, es por ello que se desaconseja que aquellas mujeres que ya estén en tratamiento lo abandonen. A su vez, es necesario realizar un control exhaustivo tanto del embarazo como de las diferentes manifestaciones clínicas de GD que acontezcan durante el mismo.

Por otra parte, no se ha publicado ningún estudio que evidencie la existencia de imiglucerasa en la leche materna, tan solo se conoce el caso de una paciente cuya leche contenía una ínfima

concentración de imiglucerasa. Esta leche fue producida justo después de la administración intravenosa del fármaco. (Serratrice et al., 2016)

3.8.2. Terapia de reducción del sustrato.

Esta terapia se basa en la creación de inhibidores artificiales de la enzima glucosilceramida sintasa, provocando por lo tanto un descenso en la producción de glucosilceramida que en el caso de los pacientes con GD se acumularía en el interior de los macrófagos tisulares. (Guggenbuhl et al., 2008)

Se han desarrollado dos compuestos que actúan como inhibidores del funcionamiento de la glucosilceramida sintasa: el principal es miglustat (Figura 12), que es un aminoazúcar, es decir, un azúcar cuyo átomo central de oxígeno se ve reemplazado por uno de nitrógeno. Por otro lado, en 2014 se desarrolló eliglustat, otro azúcar administrado en forma de tartrato. (Guggenbuhl et al., 2008)

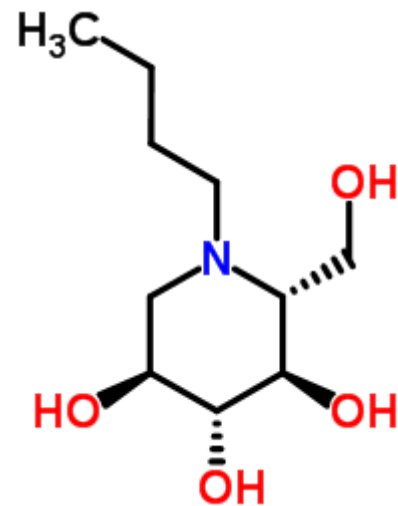


Figura 12. Fórmula molecular de miglustat. Átomo de nitrógeno (N) central.

Actualmente existen tres fármacos disponibles, dos de los cuales utilizan el mismo principio activo, y todos ellos están comercializados por Genzyme Corporation. Se trata de medicamentos “huérfanos”, denominados así por ser producidos en reducidas cantidades por la industria farmacéutica debido a intereses económicos. Estos medicamentos son utilizados para el tratamiento de enfermedades raras que afectan a una mínima parte de la población mundial. Estos tres fármacos logran reducir el tamaño del hígado y del bazo, así como estabilizar los niveles de células sanguíneas. Las mejorías en la afección ósea son limitadas. (Informe EMA, 2012)

Miglustat es el principio activo de Zavesca® y de Yargesa. Yargesa ha sido desarrollado recientemente y obtuvo la autorización por parte de la EMA (European Medicines Agency) para su comercialización el pasado mes de abril de 2017. Se trata de un fármaco bioequivalente a Zavesca®, produciendo los mismos niveles de principio activo en el organismo y obteniendo por lo tanto los mismos resultados. Ambos fármacos van dirigidos a pacientes con GD tipo 1 de intensidad leve a moderada. (Informe EMA, 2017)

Eliglustat actúa como principio activo en Cerdelga® (Figura 13), autorizado para su comercialización en 2015. Cerdelga® ha experimentado una buena acogida por parte de los



profesionales de la salud por verse reducidos los efectos secundarios que provocaba Zavesca® en algunos pacientes. Este fármaco es efectivo en pacientes con GD tipo 1. (Informe EMA, 2015)

Figura 13. Cerdelga®, desarrollado por Genzyme Corporation.

Los tres fármacos mencionados anteriormente se administran por vía oral en forma de cápsulas dos o tres veces al día, lo que resulta una ventaja con respecto a la terapia de sustitución de enzimas, que se debe administrar por vía intravenosa.

3.8.3. Líneas futuras de investigación.

Aunque a lo largo de las últimas décadas se han realizado grandes avances para tratar la enfermedad de Gaucher, existen otros tratamientos emergentes y en vías de desarrollo que podrían mejorar aún más la calidad de vida de estos pacientes.

Es el caso de la terapia de chaperonas. Las chaperonas son moléculas de bajo peso molecular que difunden bien entre las células, más específicamente en el cerebro. Las chaperonas se unen a la proteína mutada de la enzima formando un complejo estable, haciendo posible su transporte hasta el lisosoma para poder así reestablecer la actividad enzimática (Guggenbuhl, Grosbois, & Chalès, 2008). Estudios recientes han demostrado que el fármaco con propiedades expectorantes *Ambroxol* actúa como chaperona de la enzima β -glucosidasa ácida mutada, dando buenos resultados en pacientes con neuropatía moderada. (Nagral, 2014)

Por otro lado, también se está investigando sobre la terapia génica, utilizando vectores para introducir el gen GBA1 sin mutar en células madre hematopoyéticas de la médula ósea. Los estudios realizados en ratones mostraban un incremento en la producción de la enzima β -glucosidasa ácida humana, sin embargo, las pruebas realizadas con humanos no cuentan con unos resultados tan brillantes. El desarrollo de una terapia génica exitosa solucionaría el problema de los elevados costes económicos que supone la administración de Cerezyme a largo plazo. (Nagral, 2014)

4. CONCLUSIÓN.

La enfermedad de Gaucher es una esfingolipidosis que se caracteriza por la acumulación de un glicolípido denominado glucosilceramida en los lisosomas. Se trata de una enfermedad de origen genético y hereditaria de la que se han descrito 3 tipos diferentes. La enfermedad se produce por una ausencia o marcada deficiencia de la actividad enzimática de la β -glucosidasa ácida o glucocerebrosidasa, localizada también en los lisosomas. La enfermedad comenzó a tratarse hace ya muchos años con soluciones de alivio sintomático como la esplenectomía y analgésicos varios.

Actualmente, y después de numerosos estudios clínicos de laboratorio, la enfermedad se trata mayoritariamente mediante el reemplazamiento de la enzima defectuosa con enzimas de diferente procedencia. Existe una terapia alternativa, aunque menos utilizada, denominada de reducción de sustrato que consiste en la utilización de inhibidores de la enzima glucosilceramida sintasa para disminuir los niveles de sustrato que se acumularían en los lisosomas.

A pesar de los numerosos avances y descubrimientos a cerca de esta enfermedad, aún queda una variedad (tipo 2) que resulta intratable por la rapidez y gravedad con la que se desarrollan sus afecciones. Es por ello que se están llevando a cabo numerosos experimentos para probar otros tratamientos moleculares capaces de recuperar la actividad enzimática perdida en aquellas variedades con neuropatía grave. Se trata de la **terapia de mejora enzimática** o **terapia de chaperonas**, que utilizando el fármaco *ambroxol* (expectorante) como chaperona, podría combinarse con la enzima mutante creando un complejo estable que reestablecería la actividad enzimática normal dentro del lisosoma, logrando una gran mejoría en patologías como la disfunción oculomotora o las mioclonías.

5. BIBLIOGRAFÍA.

Artículos:

- Alfonso Palacín, P., & Pocióv, M. (2011). Genética de la Enfermedad de Gaucher. Correlación genotipo-fenotipo. *Medicina clínica (Barc)*, (Supl 1) 17-22.
- Baris, H. N., Cohen, I. J., & Mistry, P. K. (2014). Gaucher disease: The metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. *Pediatric Endocrinology Reviews*, 12(0 1), 72–81.
- Castelló Girona, F., Domínguez Luengo, C., del Toro Riera, M., & Chabás Bergon, A. (2001). Enfermedad de Gaucher (homocigoto D409H/D409H): evolución con tratamiento enzimático sustitutivo. *Anales de Pediatría*, 54(3), 310–312.
- Charrow, J., Andersson, H. C., Kaplan, P., Kolodny, E. H., Mistry, P., Pastores, G., Rosenbloom, B., Scott, C., Wappner, R., Weinreb, N., Zimran, A. (2000). The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Archives of Internal Medicine*, 160(18), 2835–43.
- Deegan, P. B., & Cox, T. M. (2012). Imiglucerase in the treatment of Gaucher disease: A history and perspective. *Drug Design, Development and Therapy*, 6, 81–106.
- Guggenbuhl, P., Grosbois, B., & Chalès, G. (2008). Gaucher disease. *Joint Bone Spine*, 75(2), 116–124.
- Karageorgos, L., Hein, L., Rozaklis, T., Adams, M., Duplock, S., Snel, M., Hopwood, J. J. (2016). Glycosphingolipid analysis in a naturally occurring ovine model of acute neuronopathic Gaucher disease. *Neurobiology of Disease*, 91, 143–154.
- Kolter, T., & Sandhoff, K. (1999). Sphingolipids. Their Metabolic Pathways and the Pathobiochemistry of Neurodegenerative Diseases. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 38, 1532–1568.
- Lachmann, R. H., Grant, I. R., Halsall, D., & Cox, T. M. (2004). Twin pairs showing discordance of phenotype in adult Gaucher's disease. *Q J Med*, 97, 199–204.
- Llorca, I. L., & Noguera, O. V. (2002). Enfermedad de Gaucher: a propósito de un caso. *Revista de Diagnóstico Biológico*, 51(3), 100–104.
- López, C. C. (2004). Manifestaciones óseas de la enfermedad de Gaucher. A propósito de dos casos. *Anales de Medicina Interna*, vol 21, 179–182.
- Martin-Belmonte. (2001). Estructura y función de las balsas lipídicas (raft), dominios de membrana ricos en esfingolípidos y colesterol. *Revista. Inmunología. Org*, 20(4), 216–224.
- Mehta, A. (2006). Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. *European Journal of Internal Medicine*, 17(SUPPL.).
- Nagral, A. (2014). Gaucher disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 4(1), 37–50.
- Navarro, S., Koo, M., Orrego, C., Rivero, M., Montmany, S., Prat, S., Caballero, F. (2015). *Medicina clínica*, 143(Supl 1), 25–31.
- Rosenbloom, B., Balwani, M., Bronstein, J. M., Kolodny, E., Sathe, S., Gwosdow, A. R., Taylor, J. S., Cole, J. A., Zimran, A., Weinreb, N. (2011). The incidence of Parkinsonism in patients with type 1 Gaucher disease: data from the ICGG Gaucher Registry.
- Rosenbloom, B., & Weinreb, N. (2005). Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Cancer*, 105(12), 4569–4572.
- Serratrice, C., Carballo, S., Serratrice, J., & Stirnemann, J. (2016). Imiglucerase in the management of Gaucher disease type 1 : an evidence-based review of its place in therapy, 37–47.
- Wang, Y., Liu, L., Xiong, J., Zhang, X., Chen, Z., Yu, L., Chen, C., Huang, J., Zhang, Z., Mohamed, A., Lin, Z., Xiong, N., Wang, T. (2012). Glucocerebrosidase L444P mutation confers genetic risk for Parkinson's disease in central China. *Behavioral and Brain Functions*, 8(1), 57

Informes:

Informe EMA. (2012). ZAVESCA, miglustat.

Informe EMA. (2015). CERDELGA, eliglustat. *Summary of product characteristics*.

Informe EMA (2017). YARGESA, miglustat.

Páginas web:

<https://www.cerezyme.com/>

<http://www.diariomedico.com>

<http://www.ema.europa.eu/>

<https://www.fcarreras.org>

https://www.gaucher.org.uk/about_gaucher/cause

<https://www.gauchercare.com>

<http://www.gaucherdisease.org.uk/es/cooper.htm>

<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/i029.htm>

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=355

<https://www.vademecum.es/>