

Enfermedad de la orina de jarabe de arce: repaso del transporte de aminoácidos en membranas de tejidos no cerebrales

(Maple syrup urine disease: Membrane amino acid transport in non-brain tissues revisited)

de Céspedes C
Mol Genet Metab 2013;108:201-202.

Con este ensayo se procura compaginar trabajo experimental y clínico en relación con las alteraciones metabólicas – específicamente el transporte de aminoácidos en membranas de tejidos no cerebrales- como base para mejor orientar el tratamiento de la enfermedad de la orina del jarabe de arce (MSUD por sus siglas en inglés). La MSUD resulta de un bloqueo en la degradación de los aminoácidos ramificados, leucina, isoleucina y valina, lo que lleva a su excesiva acumulación, sobre todo del primero.

El presente análisis se centra en la hipótesis de Halvor N. Christensen, de que los desbalances secundarios (disminución de los niveles plasmáticos de otros aminoácidos) en la MSUD (y en la fenilcetonuria), se deben a la acumulación de la leucina (o la fenilalanina) dentro de la célula, lo que impide, por competencia, la salida de esos otros aminoácidos por el sistema L de transporte pasivo en la membrana celular.

El tratamiento de la MUSD, ha sido revolucionado por el grupo de Morton en Pennsylvania, en gran parte inspirado en esta hipótesis y resultados preliminares que la sustentaban. Trabajo experimental en ratas, realizado por el autor del presente ensayo, permite dilucidar en forma más precisa este mecanismo, con el resultado de que los aminoácidos susceptibles de ser atrapados dentro de las células (únicamente) del músculo esquelético, son los neutros pequeños, la glicina en la hiperleucinemia, y la misma glicina, la alanina y, probablemente, la prolina en la hiperfenilalaninemia. En vista de que estos aminoácidos son sustratos preferidos por el sistema de transporte activo A –altamente concentrativo-, que funciona en dirección opuesta al sistema L, se concluye que, para que el fenómeno de atrapamiento se lleve a cabo, es necesario que ambos sistemas actúen de forma concertada. Los resultados muestran, además, al menos dentro de las condiciones experimentales, que la disminución de la concentración de la glicina en plasma es independiente de la acción de la insulina.

Se considera potencialmente útil, analizar estos resultados dentro de un proceso de realimentación ciencia básica - ciencia clínica, y que podría entenderse como un ejemplo de la crecientemente propalada “medicina traslacional”. De hecho, el hallazgo de que la glicina -el más pequeño de los aminoácidos y por ende el más activo osmóticamente- es secuestrada en un tejido abundante como el músculo esquelético, representa un fuerte apoyo experimental a la plausible hipótesis para explicar la vulnerabilidad al edema cerebral en la MSUD, planteada por el grupo de Morton: “*Atrapamiento intracelular de aminoácidos osmóticamente activos causado por altos niveles intracelulares de leucina*”. Con las previsiones del caso, se propone valorar la administración de glicina, junto o en lugar del manitol, en el tratamiento/prevención del edema cerebral en la MSUD.