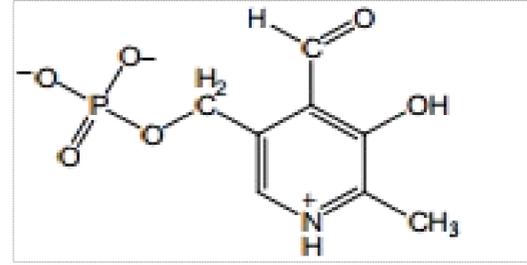




FOSFATO DE PIRIDOXAL, MECANISMOS DE ACCIÓN Y PATOLOGÍAS ASOCIADAS A SU DEFICIENCIA

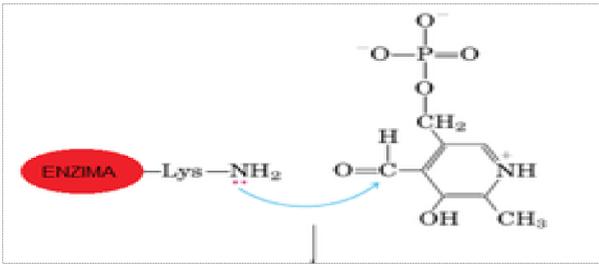
Introducción

El piridoxal fosfato (PLP) es probablemente la coenzima más versátil de la naturaleza y actúa como cofactor de más de 140 reacciones enzimáticas en nuestro organismo. El piridoxal, junto con la piridoxina y la piridoxamina, es una de las tres formas químicas no fosforiladas en las que se manifiesta la vitamina B6.

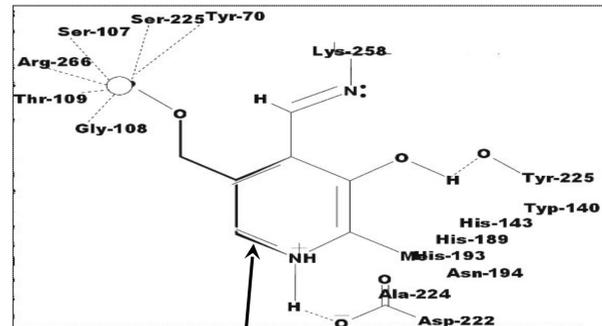


Forma fosforilada del PLP

Reactividad



Unión de la coenzima PLP, que se modifica a piridoxamina-fosfato, al amino épsilon de un residuo de lisina de la enzima correspondiente formándose la aldimina interna.

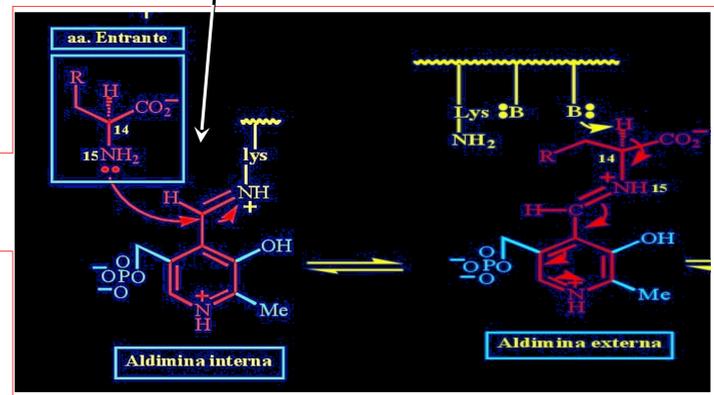


Unión del PLP en el centro activo de la transaminasa

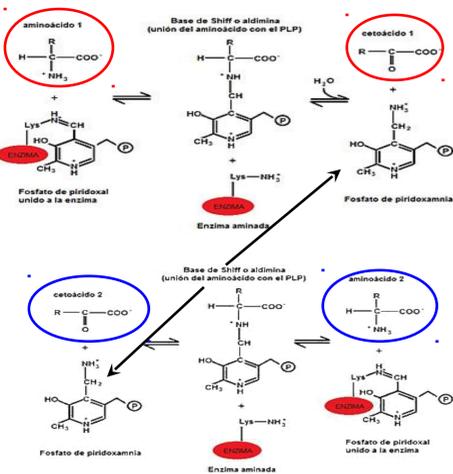
Todas las reacciones catalizadas por enzimas dependientes de PLP tienen en común una reacción de transaldiminación, donde un aminoácido sustrato ataca al carbonilo activado de la base de Schiff.

A continuación, la Lys se libera de forma que se crea una nueva base de Schiff con el grupo α-amino del aminoácido entrante, denominada aldimina externa.

Es a partir de esta aldimina externa de donde parten las diversas reacciones PLP dependientes.



Transaminación

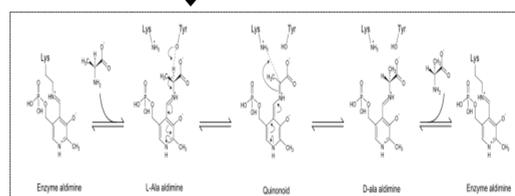


En la primera etapa, un α-aminoácido que actuará como donador transfiere el grupo α-amino a la enzima transaminasa, produciendo el correspondiente α-cetoácido y la enzima quedará aminada.

En una segunda etapa, el grupo amino se transfiere a un α-cetoácido aceptor diferente al de la primera etapa formando un nuevo aminoácido y regenerando la enzima.

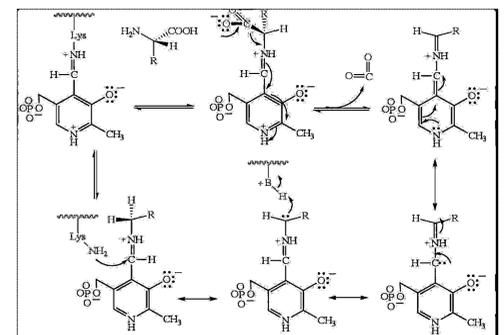
Racemización

En la racemización se produce la conversión de un L-aminoácido en D-aminoácido y viceversa. Una base de la enzima roba el protón en alfa de la aldimina externa formándose un carbanión muy estable al estar deslocalizado. Este carbanión se vuelve a protonar por la cara opuesta en la misma posición generándose el otro enantiómero diferente al de partida.



Descarboxilación

Las descarboxilasas, que son enzimas PLP-dependientes, catalizan la transformación de aminoácidos en aminas. Este proceso se produce debido a que el grupo carboxílico se orienta perpendicularmente a la imina produciéndose la pérdida del CO₂ de la aldimina externa.



Deficiencia de piridox(am)ina 5'-fosfato oxidasa (PNPO)

Función de la PNPO

La PNPO es una oxidasa que depende de flavinmononucleótido (FMN) y actúa en la síntesis de PLP a partir de los ésteres fosforados de piridoxina y piridoxamina. Un déficit de esta enzima impide la formación del PLP produciéndose con ello diversas alteraciones en las enzimas que utilizan al PLP como cofactor.



PNPO: piridox(am)ina 5'-fosfato oxidasa; FMN: flavin-mononucleótido, el cofactor de esta reacción

Factores causantes

- Mutaciones en el gen PNPO, se producen cambios estables y hereditarios en el gen que codifica a esta proteína enzimática (PNPO).
- El estado vitamínico del neonato, tanto de piridoxina como de riboflavina, también influye en esta patología ya que la PNPO es una enzima que depende de un derivado de esta vitamina, flavinmononucleótido (FMN).

Cuanto peor es el estado vitamínico del paciente más grave será la patología.

Diagnóstico

- Se debe excluir los marcadores bioquímicos de otras encefalopatías epilépticas neonatales, especialmente la deficiencia de antiquitina.
- La cuantificación de piridoxal fosfato en el líquido cefalorraquídeo es un dato muy sensible pero poco específico, es decir, los bajos niveles de PLP no es sinónimo de presentar la deficiencia de la enzima.

El diagnóstico definitivo se basa en el estudio mutacional del gen PNPO, que permite el consejo genético y el diagnóstico prenatal si se requiere.

Bibliografía

Sintomatología

- Encefalopatía neonatal refractaria a fármacos antiepilépticos y sensible (con buena respuesta) a PLP
- Dificultades respiratorias neonatales que pueden requerir intubación y respiración asistida.
- Convulsiones en las primeras horas de vida acompañadas de hipotonía e irritabilidad.
- Prematuridad del parto y signos de sufrimiento fetal.

Tratamiento

Se identifican 2 grupos de pacientes en relación con su respuesta al tratamiento:

- Pacientes con epilepsia neonatal que responden al tratamiento con PLP
- Pacientes con epilepsia que responden a piridoxina (algunas mutaciones de PNPO permiten una actividad enzimática residual, capaz de convertir piridoxina en PLP)

El paso de tratamiento con piridoxina a terapia con PLP puede empeorar el control de la epilepsia en algunos pacientes, lo que, aunque parece paradójico, podría explicarse debido a que una elevada concentración de PLP inhibe la actividad enzimática residual de PNPO.

niveles de PLP → Toxicidad hepática por lo que hay que monitorizar la función hepática