



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Estrés del retículo endoplasmático rugoso y seipinopatías

*Rough endoplasmic reticulum stress
and seipinopathies*

Autor/a: Nerea Domingo Oñate

Director/es: Ana Palanca Cuñado

Santander, 25 mayo 2023

ÍNDICE

ABREVIATURAS	3
RESUMEN	5
ABSTRACT	5
OBJETIVOS	6
METODOLOGÍA	7
1. RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO RUGOSO	8
1.1. Morfología	8
1.2. Fisiología	9
1.3. Fisiopatología	11
2. SEIPINA	15
2.1. Gen BSCL2	15
2.1.1. Expresión	16
2.2. Estructura de la proteína	17
2.3. Fisiología y Fisiopatología	18
2.3.1. Adipogénesis	18
2.3.2. Fertilidad masculina	20
2.3.3. Sistema nervioso	20
2.3.4. Flujo del calcio	21
3. LIPODISTROFIA CONGÉNITA GENERALIZADA	22
3.1. Lipodistrofia generalizada tipo 2	23
3.1.1. Clínica	23
3.1.2. Diagnóstico.....	25
3.1.2.1. Screening.....	25
3.1.3. Tratamiento.....	26
3.1.4. Pronóstico	26
4. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS	27
4.1. Introducción	27
4.2. Prevalencia	28
4.3. Fisiopatología	28
4.4. Clínica	29
4.5. Diagnóstico	30
4.6. Tratamiento	33
5. ENCEFALOPATÍA DE CELIA	35
5.1. Clínica	35

5.2. Tratamiento	36
6. CONCLUSIONES.....	38
7. BIBLIOGRAFÍA	39

ABREVIATURAS

RE	Retículo endoplasmático
RER	Retículo endoplasmático rugoso
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
SRP	<i>Signal recognition particle</i>
UPR	<i>Unfolded protein response</i>
ERAD	<i>Reticulum endoplasmic related degradation protein</i>
IRE1a	<i>Inositol-requiring enzyme 1 alfa</i>
Bip	<i>Binding immunoglobulin protein</i>
CHOP	<i>C/EBP homologous protein</i>
LCG	Lipodistrofia congénita generalizada
LCG1	Lipodistrofia congénita generalizada tipo 1
LCG2	Lipodistrofia congénita generalizada tipo 2
LCG3	Lipodistrofia congénita generalizada tipo 3
LCG4	Lipodistrofia congénita generalizada tipo 4
BSCL2	<i>Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2</i>
CCDS	<i>Consensus Coding Sequence</i>
PELD	<i>Progressive Encephalopathy with or without lipodystrophy</i>
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso periférico
GL	Gotas lipídicas
LDAF1	<i>Lipid droplet assembly factor 1</i>
PPAR γ	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>
GPAT3	Glicerol-3-fosfato aciltransferasa 3
SERCA	<i>Sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ -ATPase</i>

FGF-21	<i>Fibroblast growth factor 21</i>
dHMN	<i>Distal hereditary motor neuropathies</i>
ROT	Reflejos osteotendinosos
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
GRP78	<i>Glucose-regulated protein 78</i>
ADN	Ácido desoxirribonucleico
PEG	Gastrostomía endoscópica percutánea
HO	Histología de órganos
aa	Aminoácido
DHA	Ácido docosahexaenoico

RESUMEN

El retículo endoplasmático rugoso (RER) es un orgánulo que contribuye al mantenimiento de la homeostasis celular. Cuando este equilibrio se rompe, el RER actúa como sensor del estrés y activa la vía de proteínas mal plegadas (del inglés *UPR*), clave en el control de las decisiones que definirán el destino celular.

La seipina es una proteína transmembrana del RER codificada por el gen *BSCL2* y su localización es ubicua. Es una molécula multifuncional de la que, aunque todavía se hipotetiza sobre posibles funciones en el organismo, sí que se sabe que interviene de manera fundamental en el metabolismo lipídico.

A nivel celular, seipina es esencial en la diferenciación de los adipocitos y, a nivel tisular se considera una proteína tejido-dependiente especialmente relevante en las gónadas, el hígado y el tejido nervioso. Así, la síntesis de una seipina aberrante, mutada y/o su agregación dará lugar a patologías fundamentalmente relacionadas con los tejidos mencionados y reciben el nombre de seipinopatías.

Debido a que los trastornos que se incluyen en el grupo de seipinopatías son inabarcables, en este trabajo se revisan de forma más exhaustiva la lipodistrofia generalizada tipo 2 y las enfermedades neurodegenerativas; éstas últimas desde un punto de vista más generalizado, debido a su reciente aparición en la literatura.

Palabras clave: retículo endoplasmático rugoso, seipina, metabolismo lipídico, seipinopatías, UPR.

ABSTRACT

The rough endoplasmic reticulum (ER) is an organelle which contributes to cell homeostasis. When that cellular equilibrium is broken, ER acts as a stress sensor and activates the misfolded protein pathway (UPR), key to control cell fate decisions.

Seipin is a transmembrane protein of the RER encoded by *BSCL2* gene and its localization is ubiquitous. It is a multifunctional molecule, whose possible functions in the organism are still being hypothesized. However, it is known that it plays a fundamental role in lipid metabolism.

At the cellular level, seipin is essential in the adipocyte differentiation and, at the tissue level, it is considered a tissue-dependent protein highly relevant in the gonads, liver and nervous tissue. Therefore, the synthesis of an aberrant, mutated seipin and/or its aggregation will lead to pathologies mainly related to previously mentioned tissues and all of them are called seipinopathies.

Due to the fact that the disorders included in this group are immeasurable, this Final Degree Project will focus into reviewing lipodystrophy type 2 and neurodegenerative diseases; the latter mentioned, from a more generalized point of view, due to their lack of knowledge because of their recent appearance in the literature.

Keywords: rough endoplasmic reticulum, seipin, lipid metabolism, seipinopathies, UPR.

OBJETIVOS

Los objetivos de este Trabajo Fin de Grado han sido varios, pero podrían resumirse en:

- Realizar una revisión bibliográfica sobre el papel del retículo endoplasmático rugoso como orgánulo capaz de activar los mecanismos para mantener la supervivencia celular frente al estrés y, en caso de no ser posible, provocar la apoptosis celular.

- Realizar una revisión bibliográfica sobre la seipina y las seipinopatías.

- Describir en profundidad la lipodistrofia generalizada tipo 2 y las enfermedades neurodegenerativas.

- Describir brevemente la Encefalopatía de Celia.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica del tema consultando la base de datos de *PubMed*, *Google académico* y libros de texto de biología celular e histología. Además, aquellos artículos de interés no disponibles en formato abierto o accesibles desde el servicio de biblioteca de la UC fueron obtenidos contactando con sus autores o desde el repositorio de la Universidad de Oxford.

La estrategia de búsqueda ha consistido en utilizar las palabras clave de cada capítulo junto con “AND Seipin*”, para después ir escogiendo los artículos que, a mi parecer, podrían ser relevantes. Asimismo, las búsquedas iniciales han sido filtradas por publicaciones en los últimos 5 años, y de los artículos escogidos he revisado la bibliografía, por si hubiera algún artículo que, bajo mi punto de vista, pudiera ser útil y no apareciera en los resultados de las búsquedas realizadas con las palabras clave introducidas o porque fueran más antiguos.

De la misma manera, algunos artículos más antiguos han sido incluidos en el trabajo, debido a su gran relevancia en la literatura de las Seipinopatías, mientras que otros, han sido descartados por no guardar relación con el tema en cuestión.

1. RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO RUGOSO

1.1. Morfología

El retículo endoplasmático rugoso (RER) se localiza en todas las células eucariotas y es uno de los orgánulos de mayor tamaño en los tipos celulares (1) que presentan elevada síntesis proteica, como es el caso, por ejemplo, de las células secretoras, las células plasmáticas y las neuronas (2) (figura 1).

En la microscopía óptica se puede distinguir la distribución del RER debido a su basofilia, la cual está producida por la presencia de ARN y ribosomas de este orgánulo. Así, en células con alto contenido de RER citoplasmático, se pueden utilizar técnicas de microscopía óptica convencional para visualizar su localización en la célula y ver cómo varía según el tipo celular (2) (figura 1).

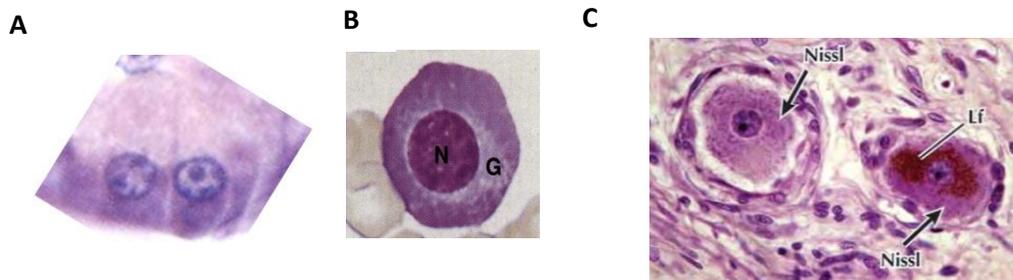


Figura 1. Imágenes de microscopía óptica que muestran la basofilia del RER en distintas distribuciones citoplasmáticas. RER basal en las células secretoras de los acinos pancreáticos (A), difuso (B) en las células plasmáticas y en grupos de Nissl (C) en las neuronas (Bibliografía de la asignatura HO: 1-4).

Los ribosomas situados en la cara externa de la membrana del retículo proporcionan un aspecto rugoso o granular a la microscopía electrónica, y de ahí el término RER. Además, la microscopía electrónica de este orgánulo permite discriminar el RER como una red interconectada de cisternas y vesículas rodeadas por membranas (1,2) que se continúan con la membrana nuclear externa, como puede verse en la figura 2. Ambas están decoradas con ribosomas que pueden ser libres o en polirribosomas, que son ribosomas conectados por hebras de ARN mensajero (ARNm) (Bibliografía de la asignatura HO: 3).

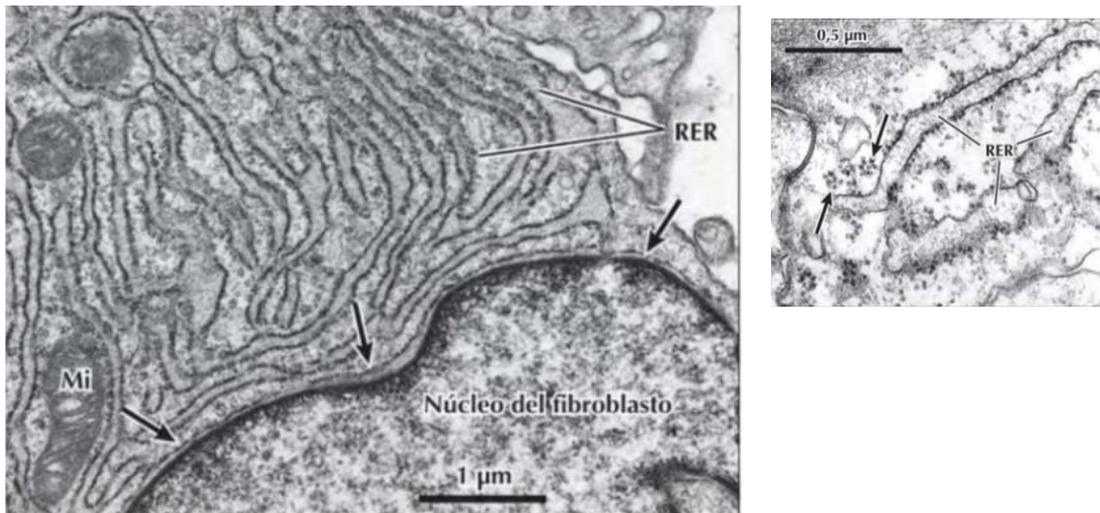


Figura 2. Imágenes de microscopía electrónica que muestran parte de un fibroblasto. En la primera micrografía se observa que el citoplasma posee gran cantidad de RER y mitocondrias, debido a que este tipo celular sintetiza y exporta proteínas a la matriz extracelular. La segunda imagen muestra el RER con mayor resolución. En las cisternas se observan los ribosomas adheridos a su membrana y las flechas muestran polirribosomas citoplasmáticos (Bibliografía de la asignatura HO: 4).

1.2. Fisiología

El RER interviene en múltiples procesos celulares. Por un lado, interviene en la síntesis, plegamiento, modificación y maduración de las proteínas (tanto las transmembrana como las luminales) proporcionando un entorno adecuado para llevar a cabo estos procesos (1,3–5). Es decir, de manera global regula la homeostasis de proteínas, proceso que se conoce con el nombre de proteostasis (5,6). Por otro lado, participa en la biosíntesis lipídica y almacenamiento del calcio (1–3,5,7,8).

El ciclo de vida de una proteína es muy dinámico y tiene su origen en los ribosomas, que pueden estar sueltos en el citoplasma, unidos entre ellos o unidos a las membranas del RER (5).

Funcionalmente, el RER es fundamental para conseguir la homeostasis celular normal, ya que interviene en la síntesis y exportación de proteínas y glicoproteínas (1,5,6). En los ribosomas asociados al RER tiene lugar la traducción de péptidos, los cuales son importados a la luz de este orgánulo a medida se sintetizan. En la luz del RER se producen las modificaciones post-traduccionales y el plegamiento de la proteína para ser transportadas a su destino, que puede consistir en incorporarse a la propia membrana del RER, a la membrana plasmática (como proteínas integrales de membrana o receptores transmembrana) o ser exocitadas (secretadas) (2,6).

Para poder llevarse a cabo el plegamiento proteico correcto se requiere de un entorno especial, distinto al del citosol, donde exista un ambiente oxidante que facilite la formación de enlaces disulfuro junto con una determinada concentración de calcio, que ejerce como tampón del medio y resulta esencial tanto para el plegamiento proteico como para las chaperonas que intervienen en todo el proceso y que son residentes en el RER (2,5,9).

Como puede verse en la figura 3, el ARNm susceptible de ser traducido por los ribosomas del RER son seleccionados mediante el reconocimiento de la secuencia de señal N-terminal, que es reconocida por la partícula de reconocimiento de señal (SRP, del inglés *signal recognition particle*). Esta partícula permite la entrada del polipéptido al RER a medida que se va formando, lo que se conoce como importación cotraduccional. Esta introducción a la luz del RER se produce a través de un complejo, y una vez dentro, la secuencia señal es eliminada por una peptidasa. El polipéptido en cuestión se modifica (generalmente se glicosila el N-terminal), se ensambla y se pliega para adquirir una estructura conformacional específica (5).

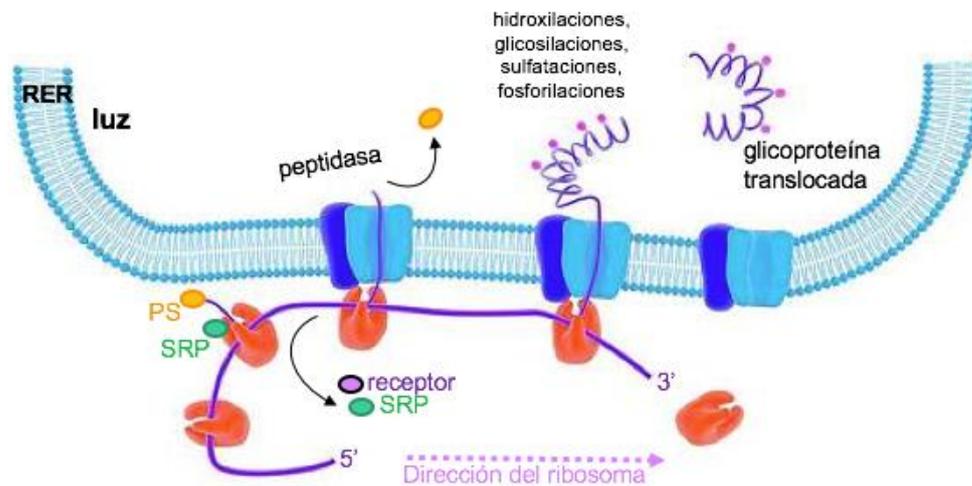


Figura 3. Traducción de proteínas en el RER. Los ribosomas (en color naranja) traducen las proteínas que poseen señal SRP y los péptidos sintetizados *de novo* se importan cotraduccionalmente en la luz del RER, dentro de este orgánulo se producen distintas modificaciones post-traduccionales (hidroxilaciones, etc.) que marcarán el destino celular de la proteína. Bibliografía Web: 5.

Todo este mecanismo requiere de varios requisitos: mecanismos de vigilancia para que todos los pasos se lleven a cabo de una forma ordenada, alto gasto energético y una gran coordinación entre los orgánulos y proteínas de distintos compartimentos celulares, así como la intervención de varias vías metabólicas. Por lo tanto, el proceso de plegamiento proteico es altamente sensible a cualquier estímulo que exista en el entorno intra o extracelular. Y, de hecho, éste es el paso donde más errores se comenten durante la síntesis proteica (5).

El plegamiento de alta calidad de las proteínas es esencial para la supervivencia celular, como para su función y la fisiología adecuada del organismo (1,5). Es por ello, que las células, para asegurarse de que las proteínas se están plegando adecuadamente, siempre manteniendo un equilibrio con sus necesidades fisiológicas, deben estar constantemente monitorizando el número de proteínas mal plegadas que existen en la luz del RER y en caso de que exista un exceso de las mismas, poner en marcha una serie de respuestas adaptativas. El responsable de todo este proceso y control es el RER, razón por la que es considerado un gran sensor del estrés celular (1).

1.3. Fisiopatología

Como ya se ha comentado en el capítulo anterior, entre las funciones del RER se encuentra la de mantener la homeostasis proteica y por ello, en condiciones de estrés del RER, se pueden acumular proteínas anómalas mal plegadas que podrían dar lugar a enfermedades por depósito asociadas al RER. Incluso podría activarse una cascada metabólica que induciría la muerte celular (2,4,6,10).

El estrés del RER activa una serie de vías de transducción de señales protectoras, que van de este orgánulo al citoplasma y al núcleo, conocidas como respuesta a las proteínas mal plegadas; UPR, del inglés, *unfolded-protein response*, que es un conjunto de procesos dinámicos que actúan en serie y en paralelo con la finalidad de conseguir la supervivencia celular (2). Sin embargo, ante el mantenimiento de un estrés del RER prolongado o agudo, la respuesta UPR no será suficientemente eficaz para combatirlo o adaptarse a la situación y se producirá la muerte celular (1–3,5,6,9,10).

La disfunción de la UPR se implica en la patogenia de muchas enfermedades, entre ellas la *diabetes mellitus*, la enfermedad de Parkinson y la aterosclerosis (1–5,8–10). Por ello, la vía de muerte celular mediada por el estrés del RER podría ser un nuevo objetivo terapéutico para las enfermedades originadas a raíz de dicha situación estresante (4,5,9).

Cualquier condición fisiológica, patológica o experimental puede perturbar el orgánulo y, por tanto, su función (4,5). En ello se incluye: alteración de la ubiquitinación y degradación proteasómica, autofagia o apoptosis deficientes, déficit de energía, aumento de los niveles de síntesis de proteínas, exceso o insuficiencia de nutrientes, niveles de calcio mal regulados y un ambiente redox o de hipoxia, entre otros tantos escenarios (5,8).

En respuesta a ese estrés, la célula inicia una vía de señalización UPR (5,6,8,9). Esta vía proporciona información al núcleo sobre el estado de plegamiento de las proteínas en la luz del RER para intentar mejorar la capacidad de plegamiento (1,3,5,6).

Gracias al sistema de UPR se consigue restaurar la homeostasis del RER disminuyendo la síntesis proteica o mediante el aumento de expresión de los genes que codifican unas determinadas chaperonas que intervienen en dicho plegamiento y modificación proteica y enzimas relacionadas con el procesamiento de las proteínas, para que éstas puedan estabilizar las proteínas mal plegadas (3,6,8).

Sin embargo, las proteínas que continúan mal plegadas y no pueden modificarse (que reciben el nombre de proteínas residuales), son seleccionadas y transportadas a través de la membrana del RER hacia el citosol (4). Este transporte se lleva a cabo por el sistema ERAD (del inglés, *reticulum endoplasmic related degradation protein*) (1,5,6,9) y, por tanto, es de gran relevancia la conexión y coordinación entre los sistemas (ERAD y UPR) en el mantenimiento de la calidad de las proteínas en la luz del RER (4,5).

Aun así, si a pesar de todos los mecanismos mencionados, no se consigue disminuir el estrés del RER, el sistema UPR inicia los procesos que inducen la apoptosis celular (1,3,6,9,10).

Existe una gran variedad de moléculas intermediarias que contribuyen a detectar el estrés generado en el RER, pero una de las más destacables es la enzima IRE1a (del inglés, *inositol-requiring enzyme 1a*) (9,10). Este enzima está codificado por el gen ERN1 (5) y es una proteína transmembrana que reside en el RER y mantiene la homeostasis celular mediante la activación de la proteína de unión llamada X-box 1 (XBP1) (5,8,9). Esta proteína es un factor de transcripción que regula positivamente la expresión génica de las proteínas que recién se están sintetizando y también se encarga de iniciar la apoptosis celular (1,3,9).

Según indican Chen *et al.*, IRE1a es el sensor principal del estrés reticular y, de hecho, su señalización es quien determina el destino celular (3,10).

En ausencia de estrés, IRE1a permanece inactivo mediante su interacción con una inmunoglobulina fijadora llamada Bip (del inglés, *binding immunoglobulin protein*) o también denominada GRP78 (del inglés, *glucose-regulated protein 78*) (1,3,8–10).

Sin embargo, en condiciones de estrés reticular, IRE1a se disocia de Bip e inicia la unión mediante la autofosforilación con la proteína XBP1 regulando así la síntesis proteica con el objetivo de restaurar la homeostasis de las proteínas intracelulares y promover la supervivencia celular (1,3,9,10).

Asimismo, XBP1 puede asociarse con otras proteínas intermediarias para acelerar el proceso de degradación proteica, según lo que le interese a la célula en ese determinado momento. De cualquiera de las maneras, se evita la activación del sistema UPR y finalmente, la apoptosis celular. Se podría decir, por tanto, que el factor XBP1 actúa como un inhibidor de la vía UPR (1,3,8).

Recientemente, Tran *et al.* (10) han propuesto que la activación del sistema UPR puede provocar la formación de un subdominio de IRE1a, estructura que podría estar implicada en la estabilización de la proteína en su estado oligomérico (3,10).

Por otro lado, cabe destacar el principal factor pro-apoptótico de la vía UPR; CHOP (del inglés, *CEBPB homologous protein*), codificado por el gen DDIT3 (5) y quien puede activar directamente la vía UPR mediante señales intracelulares o indirectamente a través de múltiples proteínas intermediarias como PERK, eIF2alfa y ATF4 (1,5,8–10).

Debido al estrés generado en el RER, se induce la acumulación anormal de proteínas y parece ser la base de múltiples patologías ya conocidas como la enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP) (5), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington (3,8) y otras un tanto desconocidas como las Lipodistrofias, el síndrome de Silver, la paraplejía espástica 17, encefalopatía de Celia o la enfermedad de Marie Charcot-Tooth tipo 2 (1,4,8,11–13).

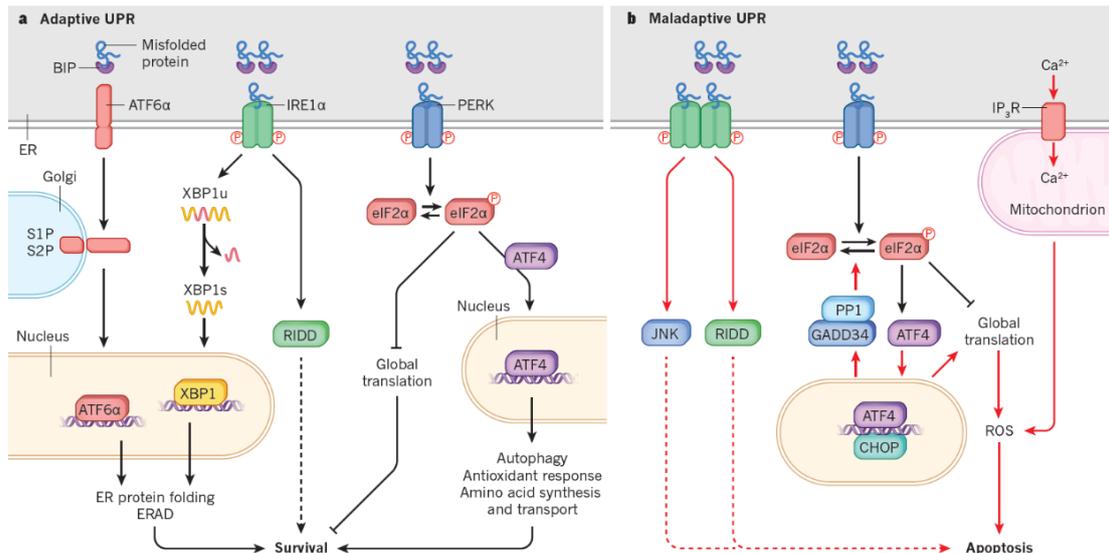


Figura 4. La vía de señalización UPR. La UPR adaptativa comprende tres ramas de señalización paralelas: ATF6α, IRE1α-XBP1 y PERK-eIF2α. BiP se une constitutivamente a los dominios de ATF6α, IRE1α y PERK y los secuestra de forma inactiva. Las proteínas mal plegadas que se acumulan en el RER se unen a BiP y se activan las vías de señalización con el objetivo de promover la supervivencia celular. Cuando el estrés del RE es grave y/o prolongado y el sistema UPR no es suficiente, se produce la apoptosis. Imagen tomada de (5).

1.3.1. Funciones IRE1a en el metabolismo

IRE1a cumple con una gran variedad de funciones, como pueden observarse en la figura, que resultan imprescindibles para el buen funcionamiento celular (8) y también participa en la regulación de la inflamación e inmunidad (9). Por el contrario, ante una situación de estrés prolongado e irreversible inicia la vía de señalización apoptótica que inducirá la muerte celular y, por tanto, es quien determina el destino celular (3,9).

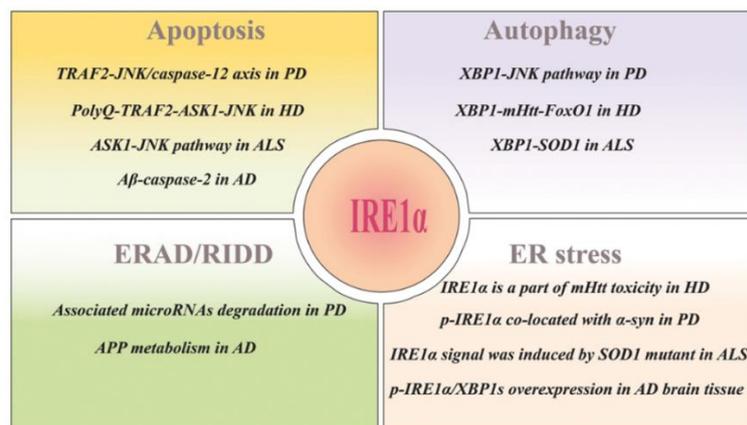


Figura 5. Representación de todas las funciones y vías metabólicas en las que está implicado el factor IRE1α. Imagen tomada de (3).

Sin embargo, dado que en los capítulos siguientes se explican dos grandes grupos de enfermedades, se merecen una mención especial las funciones que esta proteína realiza en enfermedades relacionadas con el metabolismo lipídico y en las enfermedades neurodegenerativas.

Por un lado, regula el metabolismo lipídico mediante la unión y disociación con el factor XBPI (1,9), vía que ya ha sido previamente explicada. Además, participa en las bases moleculares de la obesidad, resistencia a la insulina, *diabetes mellitus* tipo 2, dislipidemia e hígado graso no alcohólico (2) por diferentes vías de activación (8), pero que todas ellas tienen un final común: producir un proceso inflamatorio basal (9). Asimismo, la vía en la que interviene IRE1a en los macrófagos estimula el desarrollo de obesidad y del síndrome metabólico debido a que ejerce una acción inhibitoria en el tejido adiposo pardo y en la transformación del tejido adiposo blanco al pardo (3).

Por otro lado, en una gran variedad de enfermedades neurodegenerativas, IRE1a se encuentra desregulado (8), como han señalado Chen *et al.* en las autopsias realizadas en un amplio número de pacientes con demencia, enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson, en las que estos pacientes presentan niveles elevados de expresión de la proteína IRE1a a nivel de las neuronas del hipocampo, del córtex, núcleo estriado y sustancia negra mesencefálica, respectivamente (ver figura 6). Además, la expresión del gen que codifica la proteína XBP1 también está aumentada en las regiones corticales de estos pacientes (3,8,14,15).

El origen molecular de estas patologías neurodegenerativas podría estar en el estrés generado en el RER y como consecuencia de ello, la activación de la vía UPR (mencionada en capítulos anteriores) que, sin embargo, no es suficiente para mantener la supervivencia celular ante un estrés prolongado del RER (3,8,16–18).

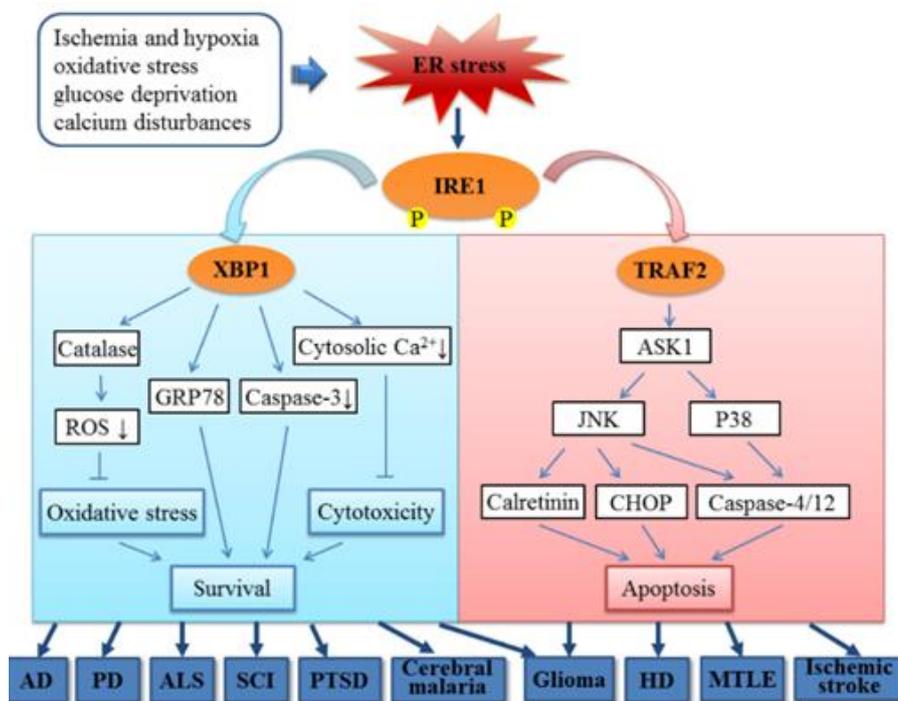


Figura 6. Esquema representativo del rol de IRE1 en el sistema nervioso central. El estrés del RER genera la fosforilación del IRE1, que, en caso de supervivencia, celular, se producen la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, ELA, lesión medular, trastorno de estrés post-traumático y malaria cerebral. En caso de que se produzca la apoptosis se producirán gliomas, enfermedad de Huntington, Epilepsia mesial temporal e infarto isquémico. Imagen tomada de (8).

2. SEIPINA

La seipina es una proteína codificada por el gen BSCL2, localizada en la membrana del retículo endoplasmático y, dada la gran relevancia en las patologías que posteriormente se verán, en este capítulo se hará una breve, pero completa, descripción de la misma.

2.1. Gen BSCL2

El gen BSCL2 se localiza en el brazo largo del cromosoma 11, concretamente en el locus 11q12.3, y está formado por una cadena de 398 aminoácidos (aa) que codifican la proteína seipina. Lo componen 11 exones (4,5) (Bibliografía Web: 1).

En el año 2001, un grupo francés describió por primera vez el gen BSCL2 dentro de una región de 2.5 Mb, que resulta crítica para el desarrollo una patología denominada lipodistrofia congénita de Berardinelli-Seip tipo 2 (BSCL2) o también llamada lipodistrofia congénita generalizada tipo 2 (LCG2) (12,19,20).

Inicialmente, la seipina solo se descubrió en pacientes que desarrollaron la enfermedad previamente mencionada, y es por ello por lo que, se le adjudicó el nombre al gen en cuestión (12,19).

Existen múltiples transcripciones del gen en función de la extensión de la cadena de aminoácidos que la compongan. Actualmente, se conocen 86 variantes según la base de datos de *Consensus Coding Sequence* (CCDS) que recoge los transcritos adicionales que se van descubriendo y los actualiza (Bibliografía Web: 5).

Sin embargo, mediante el análisis de *RNA blot* se han podido identificar cuatro principales transcritos diferentes que dan lugar a tres isoformas de la seipina (12,21), ya que dos de los transcritos dan lugar a la misma isoforma de seipina, a seipina 1 concretamente (Bibliografía Web: 1). No obstante, parecer ser que hay una nueva actualización al respecto y es que existe un nuevo transcrito que da lugar a una nueva isoforma de seipina, aunque ésta no parece ser tan activa como el resto de las isoformas (Bibliografía Web: 2).

Existe un transcrito intermedio (que fue el primero en descubrirse (21)), BSCL2-205/207/210, compuesto por 398 aa (1.8 kb), que mediante la inclusión en el extremo amino-terminal de 64 aa (codificados por el exón 1 y parte del exón 2) (20) se forma el transcrito largo (BSCL2-203), compuesto por 462 aa (2.2 kb) y es la forma predominante (12). De hecho, representa el 86.6% de la expresión total del gen BSCL2 (19–21).

En transcrito pequeño (BSCL2-201) se compone únicamente de 287 aa (1.6 kb), como consecuencia de un salto en la lectura del exón 7, lo cual genera un cambio de lectura desde el sexto exón al décimo (20,21).

Originariamente, se relacionó la pérdida de función de este gen con la aparición la LCG2 (7). Sin embargo, recientemente se ha descubierto que el gen puede sufrir mutaciones de ganancia de función tóxica, que resultan ser las mutaciones N88S y S90L (4,11,22), aunque en un artículo más reciente se incluyen nuevas mutaciones como la N152S y S154) (23) y la mutación sin sentido de A212P (13). En cualquiera de los casos, se producen enfermedades neurodegenerativas relacionadas con las motoneuronas como lo son la paraparesia espástica tipo 17, el síndrome de Silver, la neuropatía motora distal hereditaria tipo 5 y variantes de la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 (4,11–13).

Asimismo, con la evidencia recogida a lo largo de estos años atrás no se ha podido demostrar la coexistencia de afectación neuronal junto con la afectación lipodistrófica. Esto es, los pacientes que sufren enfermedades neurodegenerativas con afectación de las motoneuronas no padecen alteraciones metabólicas ni LCG2 y viceversa. Se postula que dichas diferencias pueden deberse a que en el primero de los casos las mutaciones son de ganancia de función tóxica y en el segundo caso se produce una pérdida de función de la proteína (4,12,24).

Sin embargo, existen una excepción a lo mencionado anteriormente, lo cual lo convierte en un punto de mira en las investigaciones actuales. Se trata de la encefalopatía de Celia o encefalopatía progresiva con o sin lipodistrofia (PELD; del inglés *Progressive Encephalopathy with or without lipodystrophy*) (20,21) que se tratará en el capítulo correspondiente.

Curiosamente, las enfermedades que se producen tras la pérdida de función presentan una herencia autosómica recesiva, mientras que las mutaciones de ganancia de función tóxica son autosómicas dominantes (4,7,11,12).

Según indicaron Ito y Suzuki en el año 2009, en el grupo de seipinopatías solamente se incluían aquellas patologías que tenían afectación a nivel de las motoneuronas, ya sea primera o la segunda o ambas. De esta manera, no se incluía ninguna entidad que afectase a otros tejidos como las lipodistrofias y variantes (12). Sin embargo, Sánchez *et al.*, en el año 2021 indicaron que esa diferenciación no tenía ningún sentido, ya que en todas las patologías el origen es el mismo: la seipina aberrante. Es por ello que, deciden incluir a todas las entidades que dicho origen como “seipinopatías”, sin distinciones (21). Este cambio ha sido clave en la literatura de las seipinopatías, ya que el resto de los artículos posteriores, y, por tanto, los utilizados en esta memoria de trabajo, el término “seipinopatías” recoge todas las enfermedades que tienen su origen en la seipina.

2.1.1. Expresión

En humanos, está altamente expresada en los testículos, glándula mamaria, hipófisis, hígado, sistema nervioso periférico (SNP) y, sobre todo, en regiones del sistema nervioso central (SNC) (25,26), principalmente a nivel del lóbulo frontal, médula espinal e hipotálamo. De hecho, la expresión total de la seipina en el SNC es 6.9 veces mayor

que en cualquier otro tejido, seguido de la expresión gonadal e hipofisaria, que son los tejidos con mayor expresión fuera del SNC (12,19,21).

Respecto a los transcritos previamente mencionados, el más pequeño de todos (BSCL2-201) se detecta en todos los tejidos del organismo; pero, supone un 0,7% de la expresión total del gen BSCL2 (21).

Sin embargo, el más largo de todos, es la forma predominante y se detecta, sobre todo a nivel del cerebro en el lóbulo temporal, amígdala e hipotálamo y su expresión es inversamente proporcional a la edad (21). Finalmente, el transcrito BSCL2-205/207/210 presenta su mayor expresión a nivel hepático y en los tejidos extraneurales (testículos, sobre todo), pero también lo hace tanto a nivel del SNC como SNP, junto con el transcrito largo (12,19,21).

2.2. Estructura de la proteína

La seipina se encuentra localizada a nivel del RER y está compuesta por dos extremos, carboxi y amino-terminal, orientados hacia el citoplasma. También presenta dos hélices hidrofóbicas transmembrana orientadas hacia la región luminal del RE, quienes unen éste con la región altamente conservada de la seipina que resulta ser un anillo (12,19,27).

Dicho anillo se sitúa en la parte central de la proteína y también recibe el nombre de bucle luminal. Consta de 11 monómeros y cada uno de ellos está compuesto por ocho hebras beta y tres hélices alfa. Su superficie inferior es hidrofóbica, compuesta fundamentalmente por hélices alfa y parece ser la región responsable del anclaje a la membrana del RER (12,19,27,28) (ver Figura 7).

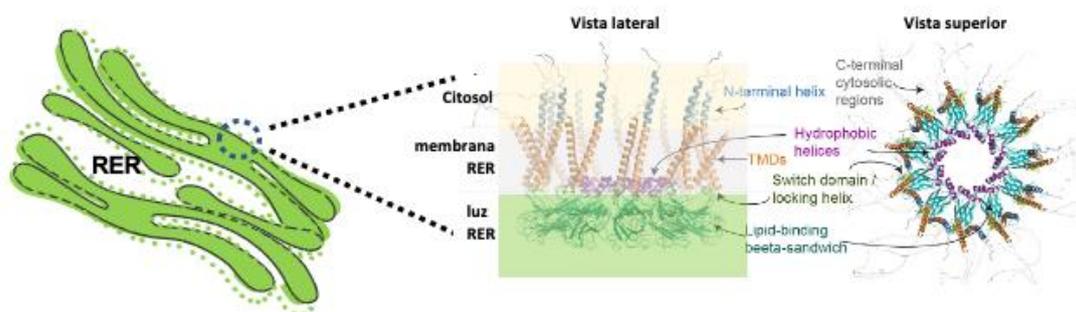


Figura 7. Elementos de la estructura de la seipina humana. En la imagen lateral se observa cómo la seipina se integra en la membrana del RER, mientras que en la imagen de la visión superior se muestra el anillo central de la seipina, la región más conservadora de la proteína. Imagen tomada de (28) con modificaciones.

Por otro lado, la región C-terminal presenta una secuencia corta de nucleótidos de reciente descubrimiento compuesto por cisteína, alifático, alifático y cualquier aminoácido (CAAX) que parece tener un papel importante en el proceso de la adipogénesis (12,19).

Todo ello hace que la seipina tenga una estructura undecámera en forma de toroide y que ésta sea fundamental para el correcto anclaje de las proteínas asociadas a la seipina, tanto entre ellas como con los sustratos correspondientes (19,29).

2.3. Fisiología y Fisiopatología

Debido a que la seipina es una proteína ubicada en el RE, su localización es ubicua, dado que se encuentra en todas las células del organismo. Por ello, influye directa e indirectamente en la homeostasis del retículo según en el tejido en el que se encuentre. Se podría decir, por tanto, que a seipina es una proteína multifuncional y tejido-dependiente (12,13,19).

Si bien es cierto que todavía no se han establecido con claridad las funciones de la seipina, los estudios realizados hasta la actualidad indican distintas funciones según el tejido a estudiar y si las células que lo componen son o no adipogénicas (12,13,19).

En general, en los estudios realizados hasta la fecha han concluido que las principales funciones de la seipina son las siguientes:

2.3.1. Adipogénesis

Todos los estudios están de acuerdo en que es una de las principales funciones de la seipina, concretamente tiene un papel clave en la biogénesis de las gotas lipídicas (GL); participa tanto en su formación como ensamblaje y en su maduración, y en la enucleación de los triglicéridos (28,29).

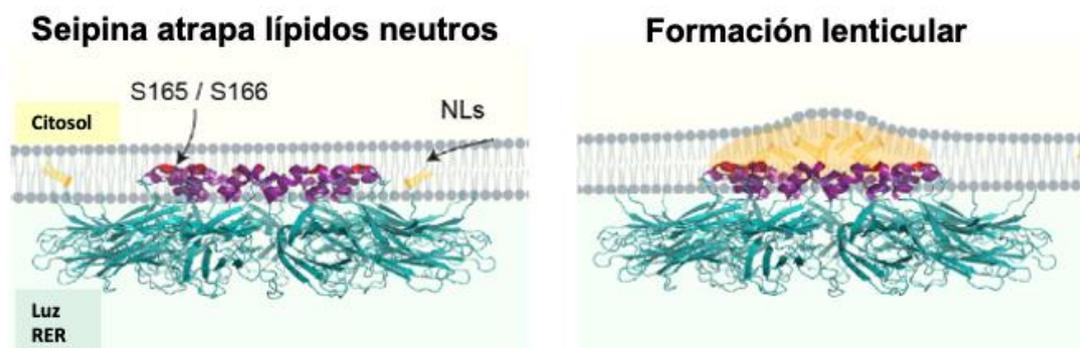


Figura 8. Biogénesis de gotas lipídicas. Representación de cómo la seipina interviene en la enucleación de los triglicéridos para la posterior formación de la gota lipídica. Imagen tomada de (28).

Las GL son las principales responsables de almacenar los triglicéridos en el tejido adiposo están involucradas en el almacenamiento de los lípidos para su posterior utilización con el objetivo de conseguir energía y en la transferencia y almacenamiento de varios componentes de la membrana celular (19,27,28). Por lo que, la seipina no solo juega un papel importante en la homeostasia lipídica, sino que tiene gran relevancia en la fisiología normal de las células del organismo (27).

De hecho, debido a su intervención tan importante en este proceso, el déficit o alteración en la seipina da lugar a una alteración en la forma y/o número de los adipocitos y a mayores puede provocar enfermedades metabólicas, como, por ejemplo, las lipodistrofias, que se explican en el capítulo correspondiente (13,27,29).

Sin embargo, en todo este proceso, también intervienen una serie de proteínas localizadas en el RER (FIT2, LDAF1, perilipinas, ACSL2, lipina-1, AGPAT2, etc.) (25,28), entre las cuales destaca el oligómero LDAF1 (del inglés, *lipid droplet assembly factor 1*) (19,29). Esta molécula se une a la seipina y a los triglicéridos para que éstos puedan almacenarse y formarse las GL. Una vez formadas, LDAF1 se separa de la seipina y se coloca en la superficie de las GL permitiendo así su maduración. En caso de alteración o ausencia de LDAF1 las gotitas lipídicas formadas estarán compuestas por altas concentraciones de triglicéridos, ya que el proceso madurativo se verá interrumpido (19,27).

Respecto a la intervención de la seipina en la formación de la membrana celular lipídica, cabe destacar que el dominio luminal beta de la seipina es quien se encarga de transferir el ácido fosfatídico a unas determinadas enzimas encargadas de la síntesis de triglicéridos (19).

El ácido fosfatídico es uno de los fosfolípidos clave en la síntesis de los glicerolípidos de la membrana celular, y también participa en la síntesis de las GL previamente mencionadas. En caso de que exista una alteración o ausencia de seipina, este proceso también se ve afectado, aumentando así la concentración de ácido fosfatídico. Como consecuencia, se produce un bloqueo en el proceso de adipogénesis tanto en la membrana lipídica celular como a nivel de la envoltura nuclear por bloqueo del factor PPAR γ (del inglés, *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) y PI3P, quienes intervienen de manera crucial en este proceso (19,28).

Finalmente, debe ser mencionada la GPAT3 (glicerol-3-fosfato aciltransferasa 3), una de las enzimas catalizadoras fundamentales en el primer paso de la síntesis de triglicéridos que desempeña un papel clave en el desarrollo del tejido adiposo. Además, los últimos estudios parecen demostrar su implicación en el aumento de tamaño de las gotas lipídicas tanto en el tejido adiposo blanco como en los demás tejidos. Su expresión requiere de la PPAR γ e interacciona con la región central de la seipina, quien regula negativamente el proceso (19,29).

En caso de que exista una pérdida de función de la seipina resulta en una disminución de la síntesis de triglicéridos, a pesar de que la expresión de GPAT3 esté incrementada por falta de regulación negativa por parte de la seipina. Sin embargo, parece ser que dicho incremento de expresión de GPAT3 provoca un aumento del factor PPAR γ , quien

bloquea la vía previamente mencionada dando lugar a una disminución de la síntesis lipídica (19,29).

En resumen, la seipina participa en la regulación y restricción de la lipogénesis y acumulación de las gotas lipídicas en las células no adiposas, mientras que promueve la adipogénesis en las células adiposas para almacenar el exceso de energía (19).

Es por ello, que ante un déficit (total o parcial) de seipina se producen cuadros patológicos como las lipodistrofias, que, según el tipo que sea tendrá mayor o menor déficit de tejido adiposo graso y mayor o menor acumulación de tejido adiposo en tejidos u órganos no adiposos.

2.3.2. Fertilidad masculina

La seipina participa en la regulación de la homeostasis fosfolipídica de los espermatozoides y en su actividad mitocondrial, en la formación del acrosoma y en la integridad de la cromatina de las espermátides. Por ello, ante un déficit de seipina, los pacientes pueden presentar teratozoospermia e infertilidad (19).

Esta idea ha sido apoyada por Shen *et al.*, quienes han demostrado en su estudio que la disminución de la seipina produce un estado de infertilidad en los ratones utilizados en su ensayo (30).

2.3.3. Sistema nervioso

A nivel del SNC parece desempeñar un papel neuroprotector mediante la disminución de los radicales libres, promoviendo así la prevención de los cuadros neurodegenerativos (19).

A nivel del SNP, los dominios transmembrana de la seipina son fundamentales para activar la respuesta a proteínas mal plegadas y regular la transmisión sináptica, tanto pre como postsináptica (12,19).

Asimismo, se han descrito una serie de trastornos neurológicos relacionados con la formación de agregados de seipina y que afectan a las motoneuronas tanto superior como inferior. Al parecer estos agregados se forman por cambios de sentido que ocurren en el gen BSCL2 (12,19).

Finalmente, está implicada en el desarrollo humano, ya que parece participar en la movilización de los lípidos hacia el cerebro (19), evitando así la alteración cognitiva que se produce como consecuencia de falta lipídica a dicho nivel tisular.

2.3.4. Flujo del calcio

Otro de los pasos relevantes en la maduración de los adipocitos es el aumento de la concentración de calcio en el retículo sarcoplásmico (especialmente desarrollado en adipocitos y fibras musculares estriadas) y en el RER, donde alteraciones en el almacenamiento del calcio suponen la inducción de estrés de este orgánulo (25). La principal proteína transmembrana que bombea iones de calcio citosólicos al interior del RER es la SERCA (del inglés, *sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase*) (19,23).

Existen 3 tipos de SERCA, tipo 1, 2 y 3, pero la que predomina su expresión sobre el resto es la tipo 2 (SERCA2), quien, además, presenta 3 variantes; SERCA2a, SERCA2b y SERCA2c. Mientras que el tipo 2b se expresa de manera ubicua, las otras dos variantes están altamente expresadas en el miocardio y el músculo esquelético, donde justamente la expresión de SERCA2b es baja (23).

Cuando existe alguna de las mutaciones en el gen BSCL2 que provoque una ganancia de función tóxica de la seipina, se produce una seipina no glicosilada que es propensa a la agregación, tras la cual se produce una interacción directa entre la región C-terminal y SERCA2b. Se plantea la hipótesis de que la seipina no glicosilada es incapaz de mantener su estructura undecámera y es por ello que, se precipita dicha agregación. Como consecuencia de todo ello, la bomba (SERCA) se inactiva y disminuye la concentración de calcio en el interior del RE, debido al cese de su función. Cabe destacar que para que se produzca la inactivación selectiva de SERCA se requiere tanto la agregación de la seipina como la unión a la bomba, son dos requisitos esenciales, ya que, si uno de los dos no ocurre, no se provoca toda esta cascada de inactivación (23).

En su artículo Saito *et al.*, describen que en cultivo y ratones han observado que la baja concentración del calcio en el interior del RE promueve una distorsión de la morfología del RER que induce estrés del orgánulo provocando la apoptosis celular (23).

En resumen, la seipina regula la actividad de la bomba SERCA (19) y en caso de alteraciones en la seipina se produce una inhibición de las funciones de la bomba, lo que conlleva estrés del RER y sus consecuencias celulares correspondientes.

De cara al futuro, saber este mecanismo de apoptosis celular podría plantear la posibilidad de utilizar un activador de SERCA2b como posible terapia para las seipinopatías y otras enfermedades neurodegenerativas que estén asociadas al estrés del RE (23).

3. LIPODISTROFIA CONGÉNITA GENERALIZADA

La lipodistrofia congénita generalizada (LCG) o síndrome de Berardinelli-Seip es una enfermedad metabólica rara, de herencia autosómica recesiva, caracterizada por la pérdida casi completa del tejido adiposo (7,25,26), asociada a severos cuadros metabólicos como, la *diabetes mellitus* de inicio temprano, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y esteatosis hepática (24–26).

Se desconoce la prevalencia a nivel mundial, pero las estimaciones indican que existen aproximadamente entre 0,1-1 caso/millón de habitantes (26,31).

Actualmente, existe un Consorcio Europeo de Lipodistrofias (ECLIP, del *inglés European Consortium of Lipodystrophies*, que es una red sin ánimo de lucro que reúne a todos los centros de excelencia europeos que trabajan en los campos de las lipodistrofias. Su objetivo es promover colaboraciones internacionales para aumentar la evidencia científica y posibles abordajes diagnósticos y terapéuticos para estas entidades, además de promocionar una mayor conciencia pública (32).

Los mecanismos fisiopatológicos por los que se produce esta enfermedad han sido explicados previamente en el capítulo 2, en el subapartado 2.3.1., por lo que no se incluye en este capítulo.

Según el gen afecto, existen cuatro variantes de la enfermedad. Los genes implicados son los siguientes: AGPAT2 (en el cromosoma 9q34 (7)), BSCL2, CAV1 y PTRF que inducen la LCG tipo 1 (LCG1), LCG tipo 2 (LCG2), LCG tipo 3 (LCG3) y LCG tipo 4 (LCG4), respectivamente (24–26).

Aunque todos los subtipos presentan una pérdida de tejido adiposo metabólicamente activo, cada uno de ellos muestra determinadas características clínicas y genéticas, lo cual permite realizar el diagnóstico diferencial entre dichas entidades. De manera que, los pacientes que sufren LCG1 se caracterizan por presentar lesiones líticas focales en los huesos largos tras la pubertad, mientras que la LCG2 cursa con una pérdida del tejido adiposo que afecta a las funciones mecánicas, pero no a las metabólicas (24), aunque García *et al.* indican que los pacientes con LCG2 pierden la grasa mecánica como la metabólicamente activa (19).

Los pacientes con LCG3 presentan una estatura baja, megaesófago funcional e hipocalcemia, mientras que los pacientes que padecen LCG4 van perdiendo progresivamente el tejido adiposo a lo largo de su infancia y presentan una miopatía congénita, asociando niveles elevados de creatin kinasa en sangre (24).

La LCG2 representa el 50,3% de todos los casos y desafortunadamente, es la que presenta clínica y consecuencias más graves, razón por la que se profundiza de manera más extensa en el siguiente capítulo (24). Además, algunos estudios sugieren que el cuadro clínico es más severo en las mujeres (24,26).

3.1. Lipodistrofia generalizada tipo 2

3.1.1. Clínica

En los primeros años de infancia los pacientes presentan un apetito voraz, y, aunque inicialmente el crecimiento es acelerado (26), la talla final suele ser la esperada en base a la estatura de los progenitores correspondientes. Esa pérdida de tejido graso resulta en una disminución de los niveles de leptina, lo cual altera los ciclos de hambre-saciedad (19).

Según la distribución que presenta la seipina (mencionado en el capítulo 2), la clínica encontrada en pacientes con esta entidad puede ser muy variada, según el o los órganos diana afectados (24).

Además de la ausencia de tejido adiposo metabólicamente activo, existe una escasez de tejido adiposo mecánico a nivel de las palmas de las manos, plantas de los pies, ojos, cuero cabelludo y las regiones alrededor de las articulaciones (24), como puede verse en la figura 9. Cabe destacar que la ausencia grasa mecánica en manos y pies es especialmente sugestiva de la LCG2 (33).



Figura 9. Lipodistrofia en extremidades. Imagen representativa de la pérdida de tejido adiposo mecánico a nivel de las extremidades superiores e inferiores. Imagen tomada de (33).

Igualmente, los pacientes con este tipo de lipodistrofia presentan *diabetes mellitus* de reciente aparición, resistencia moderada a la insulina y mayor riesgo de muerte prematura que los otros subtipos mencionados previamente (24).

Un estudio realizado recientemente revela que en estos pacientes existe un aumento de peroxidación lipídica en sangre, lo cual conlleva a un desequilibrio en la homeostasia de redox y a un mayor daño a nivel del ADN mitocondrial (24).

Asimismo, las alteraciones metabólicas mencionadas inducen complicaciones renales (como proteinuria e insuficiencia renal) y cardíacas, caracterizada por una hipertrofia ventricular concéntrica izquierda asociada a una disfunción diastólica, pero que preserva la función sistólica. Finalmente, ambos ventrículos acaban claudicando y llevan al paciente al fallecimiento (24,26).

La hepatomegalia causada por una esteatosis hepática, esplenomegalia, eventos de pancreatitis aguda, alta densidad mineral ósea, pérdida de tejido adiposo a nivel de la médula ósea y bajos niveles de adipocinas también se han observado en estos pacientes (24).

Respecto a los cambios físicos que sufren (como pueden verse en la figura 10), destacan la acantosis nigricans, hirsutismo, hipertrofia muscular, acromegalia, facies triangular, orejar alargadas y prognatismo (19,24).



Figura 10. Imagen representativa de LCG2. Se observa la falta de tejido celular subcutáneo, acantosis nigricans, protrusión abdominal como consecuencia de la hepatomegalia, rasgos acromegálicos, prognatismo e hipertrofia muscular. Imagen tomada de (33).

Adicionalmente, en estudios previos se ha demostrado que, en estos pacientes, existe un aumento de probabilidad de que desarrollen una leve-moderada alteración cognitiva mental y ocasionalmente, se han reportado casos en los que se han visto afectas las motoneuronas, dando lugar a una marcha espástica o trastornos en el desarrollo del lenguaje (24).

A nivel del sistema reproductivo, la clínica es más severa en los varones, presentando infertilidad y agrandamiento de los genitales externos. Se ha reportado un caso de un varón que presenta teratozoospermia con defectos espermáticos por estructura anómala y acumulación ectópica de gotas lipídicas. Por el contrario, las mujeres pueden presentar pubertad precoz, amenorrea primaria, restricción del crecimiento intrauterino, polihidramnios, oligomenorrea y síndrome de ovario poliquístico (19,24).

Cabe destacar que algunos de los estudios sugieren que estos pacientes son propensos a la inflamación, incluyendo infecciones respiratorias del tracto superior y urinarias y abscesos cutáneos (19,24).

Por último, debido a que la LCG2 afecta a varios órganos, podría ser de utilidad clasificar a los pacientes en función del fenotipo que presentan. De tal manera que, según indican Li *et al.*, los pacientes pueden dividirse según sus características metabólicas, físicas, neurológicas o reproductivas (24).

3.1.2. Diagnóstico

El diagnóstico debe sospecharse en todo paciente que presente una ausencia o disminución del tejido adiposo (34). Un diagnóstico precoz es crucial para el manejo y prevención de las complicaciones que desarrollan estos pacientes, principalmente las metabólicas (35).

El diagnóstico se realiza basado en los hallazgos encontrados tras haber realizado una adecuada anamnesis, exploración física, determinadas pruebas complementarias y un test genético, quien finalmente proporciona el diagnóstico definitivo (33,34,36).

Debe realizarse una exploración física exhaustiva en busca de los signos clínicos mencionados en el apartado anterior (33,34). Además, preguntando por sus antecedentes personales, suelen ser personas que desde el nacimiento pueden presentar características inhabituales para su edad, como resistencia a la insulina, hipertrofia muscular o pancreatitis inexplicada (33,35).

En lo que respecta a las pruebas complementarias realizadas, se recomienda llevar a cabo una antropometría rutinaria para confirmar la pérdida de tejido adiposo y en aquellos centros en los que estén disponibles se puede efectuar una absorciometría de rayos X y una resonancia magnética (34).

El diagnóstico definitivo se establece mediante el test genético, determinando la mutación en el gen correspondiente, según el tipo de lipodistrofia que se trate (34). En el caso concreto de LCG2, la mutación será encontrada en el gen BSCL2, quien codifica la proteína seipina (33).

Finalmente, antes de diagnosticar esta entidad, hay que realizar un buen diagnóstico diferencial con otras entidades más comunes, como lo son la malnutrición, anorexia nerviosa, diabetes mellitus mal controlada o una neoplasia que pueda estar produciendo un cuadro de caquexia, entre otras (34).

3.1.2.1. Screening

Debido a las complicaciones que desarrollan los pacientes, deben ser sometidos a un screening metabólico que consiste en valorar si presentan resistencia a la insulina, diabetes, dislipemia o esteatosis hepática, principalmente (34).

3.1.3. Tratamiento

Principalmente está dirigido a tratar los síntomas que presente el paciente o a prevenir y/o retrasar las complicaciones que van apareciendo a lo largo de la evolución, tanto a corto como a largo plazo (19,24).

Los pilares fundamentales para su manejo son: medidas dietéticas, ejercicio físico y tratamiento médico, sobre todo dirigido a las complicaciones metabólicas que presentan estos pacientes (19).

Por un lado, la pioglitazona mejora la lipodistrofia, la resistencia a la insulina y por ende la *diabetes mellitus* y la hipoleptinemia (24).

Por otro lado, la terapia de reemplazo de leptina mejora las alteraciones metabólicas previamente mencionadas, e incluso, en el caso de mujeres con amenorrea o ciclos menstruales irregulares, se ha visto que mejoran los mismos, por la capacidad de normalizar la secreción de gonadotropinas (19,24,26). Existe una leptina recombinante humana (el fármaco recibe el nombre de Metreleptin y es de administración subcutánea diaria (26)), que ha demostrado mejorar especialmente los valores de glucemia y la hemoglobina glicosilada (HbA1c), disminuir la hiperfagia, la esteatosis hepática y la proteinuria (26). Es por ello que, junto con las medidas dietéticas son la primera línea de tratamiento en los pacientes con alteraciones metabólicas (24).

En varios estudios previos se ha demostrado que una restauración de pequeñas cantidades de tejido adiposo podría ser suficientes para mejorar las alteraciones metabólicas de los pacientes (31).

Actualmente, la terapia de reemplazo de leptina es considerado el tratamiento *gold standard* para los pacientes que padecen lipodistrofia generalizada. Sin embargo, no es una opción terapéutica extensamente disponible y como todo tratamiento, no está exento de efectos secundarios no deseados (31) como el desarrollo de resistencia a la leptina, nefropatía diabética o linfomas de células T, aunque ocurre en caso muy raros (26).

Asimismo, existen otras alternativas de tratamiento que han resultado mejorar la adipogénesis y con ello las alteraciones metabólicas causadas como consecuencia de la disminución de los depósitos lipídicos. Entre ellos destacan la administración de FGF-21 y agonistas de PPAR γ (31).

3.1.4. Pronóstico

Es una enfermedad progresiva y fatal para la que no existe cura. Sin tratamiento, el pronóstico es bastante pobre. De hecho, la esperanza de vida no suele alcanzar los 50 años y las principales causas de muerte son las infecciones y la cirrosis hepática. Aunque, tampoco pasan desapercibidas las complicaciones cardiovasculares de la diabetes, la sepsis, enfermedad renal crónica (en etapa terminal) y los episodios de pancreatitis que sufren los pacientes a lo largo de la evolución de la enfermedad (19).

4. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

4.1. Introducción

Clásicamente, el término seipinopatías solo hacía referencia a los trastornos que afectaban a las motoneuronas, tanto superiores como inferiores, y tenían su origen en una mutación heterocigota del gen BSCL2. Asimismo, no se consideraba una seipinopatía a la lipodistrofia generalizada tipo 2 causada por variantes patogénicas homocigotas o heterocigotas del gen previamente mencionado. Sin embargo, dado que todos los trastornos provienen del mismo gen que codifica la seipina, no parecen tener mucho sentido estas diferenciaciones. Es por ello, que, en el año 2021, Sánchez-Iglesias et al., decidieron cambiar la terminología y denominar seipinopatías a todas las patologías involucradas (21). Este cambio lo apoyan todos los artículos que se han escrito a posteriori (24).

El espectro de los trastornos neurológicos relacionados con el gen BSCL2 es bastante amplio, pero principalmente se incluyen: el síndrome de Silver, variantes de la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth tipo 2, la neuropatía motora hereditaria distal (dHMN) tipo V y la paraplejia espástica 17 (7,24,37).

Las patologías neurológicas relacionadas con el gen BSCL2 presentan un patrón de herencia autosómico dominante, debido a las mutaciones de ganancia de función tóxica, como ya se ha mencionado previamente. Esto implica que la descendencia de un individuo afecto tiene un 50% de posibilidades de heredar la variante patológica. Aunque, dado que la penetrancia es incompleta, más de un 20% de los individuos que presentan dicha variante patogénica no presentan ningún tipo de síntoma que nos haga sospechar de alguna de estas entidades o presentan síntomas muy leves como una ligera deformidad en los pies o una pequeña atrofia muscular de la mano (7,11,12). Incluso, un pequeño porcentaje de los pacientes (4.4%) no presentan ningún tipo de alteración fenotípica ni electrofisiológica (12).

En estas patologías existen una serie de deformidades en las extremidades inferiores, principalmente se desarrolla un pie cavo y se afectan la primera y la segunda motoneurona, en cuyo caso la expresión clínica es muy variable; si se afecta la primera de ellas, aparecerán signos piramidales que incluyen desde una leve afectación hasta una espasticidad grave asociada a una hiperreflexia de miembros inferiores. En tanto que, si se afecta la segunda motoneurona aparecerá atrofia muscular del peroneo y de los músculos pequeños de la mano, sobre todo (11).

La variedad clínica es tan amplia que los síntomas varían entre las distintas familias afectas, e incluso dentro de una misma familia, cada individuo puede presentar características clínicas muy diferentes (11,12).

4.2. Prevalencia

Se desconoce la prevalencia de los trastornos neurológicos relacionados con el gen BSCL2. Hasta el año 2018 se han recogido aproximadamente 30 familias en todo el mundo portadoras de las variantes patogénicas p.Asn88Ser y p.Ser90Leu. Se desconoce la prevalencia de casos causados por variantes patogénicas de nueva aparición (11).

4.3. Fisiopatología

Las variantes patogénicas que provocan una ganancia de función tóxica de la seipina (23), en concreto p.Asn88Ser y p.Ser90Leu, interrumpen la glicosilación de la seipina en su región N-terminal (11) produciendo una seipina no-glicosilada (23), que provoca un mal plegamiento de la misma y como consecuencia, su acumulación en el RE y en el núcleo de las neuronas (21). En cualquiera de los casos, esta acumulación y agregación proteica provoca estrés en el RE e inactiva la bomba SERCA2b mediante la interacción con la C-terminal de la seipina. Todo ello, conlleva a una disminución de calcio intrarreticular y acaba provocando la apoptosis celular, neuronal en este caso (23) (4) (22).

Sin embargo, según indican Saito *et al.*, la agregación de la seipina no glicosilada no es suficiente per se para inducir el estrés del RE (23), pero que de manera conjunta con otros mecanismos sí que se favorece el desarrollo del mismo.

Asimismo, se postula como mecanismo adicional de la neurodegeneración la alteración en los peroxisomas, quienes tienen un papel fundamental en el metabolismo celular, contribuyen al metabolismo lipídico de las mismas y responden ante el estrés celular generado por los radicales libres y los agentes patógenos. Por tanto, son considerados “órganos neuroprotectores”. Así pues, dada la función que cumple la seipina en la síntesis de las gotitas lipídicas y que éstas interactúan con otros orgánulos celulares como las mitocondrias y los peroxisomas (21), en el momento que se altere la función de la seipina se producirá una alteración en la función de los peroxisomas, y, por tanto, aparecerá la neurodegeneración. Es por ello que, sería una propuesta interesante desarrollar alguna molécula que realizara la acción de los peroxisomas, es decir, utilizarlo como diana terapéutica para evitar o disminuir la aparición de la neurodegeneración (20,21).

Además, el cerebro es el segundo órgano más rico en lípidos, de hecho, reserva el 20% del colesterol total del organismo y la homeostasis lipídica es fundamental para mantener una buena función neuronal y plasticidad sináptica. Es por ello que, ante la alteración de la seipina, el funcionamiento normal de las neuronas se ve afectada y da lugar a trastornos neurodegenerativos (21,38).

4.4. Clínica

Afectación muscular de la mano suele ser un signo bastante característico de esta entidad. Suele ser más evidente de una mano que en otra y la amiotrofia avanzada da lugar a una posición de la mano en aducción que produce una limitación importante en los pacientes a la hora de escribir y realizar movimientos finos (7). A mayores, en estadios más avanzados de la enfermedad pueden incluso deformarse por completo los dedos, se produce una flexión forzada fija no traumática de las interfalanges proximales que impide la extensión completa de las mismas (7). Esta deformidad recibe el nombre de camptodactilia y conlleva una serie de complicaciones que el paciente padecerá posteriormente, como, por ejemplo, contracción muscular y de los tendones involucrados e incluso sufrir un cambio conformacional del hueso por completo (39).

Las alteraciones en la marcha que aparecen en estos pacientes se deben o bien a la atrofia que sufren las extremidades inferiores distales, que provocan una marcha escalonada, o bien debido a la rigidez y espasticidad, o a ambas situaciones (7,11).

La deformidad del pie es una característica que suele estar presente en la mayoría de los pacientes y suele ser distinta en cada paciente, al igual que la gravedad, que puede ser una alteración leve que no afecta demasiado en la vida cotidiana de los pacientes hasta una deformidad importante que requiera cirugía para intentar disminuir la limitación que genera (7). Las deformidades más frecuentemente descritas son: pie cavo, pie zambo, pie plano congénito y los dedos en martillo (11).

Como ya se ha mencionado, la variedad clínica y gravedad de la misma es muy amplia, incluso entre los miembros de la misma familia. De la misma manera, la edad a la que puede aparecer la clínica también es muy variable; la mayoría de los pacientes la desarrollan en la segunda década de la vida, pero en un determinado porcentaje empieza a manifestarse en la séptima década de la vida (7). Es excepcional que la clínica aparezca antes de los 10 años de edad y cabe destacar que en pacientes con sintomatología leve es difícil establecer la edad de inicio, ya que los pacientes mismos no son conscientes de estar afectados (11).

Por todo ello, Ito *et al.* establecieron una clasificación que incluye seis subtipos:

- Subtipo 1: no presenta alteraciones de ningún tipo; ni alteraciones clínicas ni electrofisiológicas (11).
- Subtipo 2: los signos clínicos sugestivos son leves y se incluyen la deformidad del pie, desgaste tenar asimétrico leve, reflejos enérgicos del tendón profundo de las extremidades inferiores y / o anomalías electrofisiológicas (11).
- Subtipo 3: corresponde al fenotipo de la neuropatía motora hereditaria distal (dHMN) tipo V, donde existe una leve amiotrofia de los músculos pequeños de la mano, mientras que el tono muscular y los reflejos osteotendinosos (ROT) están conservados, incluso puede haber ligera hiperreflexia en algunos casos. La clínica suele ser unilateral (11).
- Subtipo 4: corresponde al fenotipo del síndrome de Silver que consiste en amiotrofia de gravedad variable simétrica o unilateral de los músculos

pequeños de la mano, acompañado de alteraciones de la primera motoneurona; signos piramidales y espasticidad de predominio en miembros inferiores (11).

- Subtipos 5: corresponde al fenotipo de la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 que se presenta con debilidad muscular en regiones distales asociada a amiotrofia en las extremidades, predominantemente las inferiores, y en ocasiones puede ir acompañada de alteraciones sensoriales. Tanto el tono muscular como los reflejos osteotendinosos están conservados, incluso puede haber ligera hiperreflexia en algunos pacientes (11).
- Subtipos 6: corresponde al fenotipo de la paraplejía espástica hereditaria que se presenta como amiotrofia de los músculos pequeños de la mano y paraplejía espástica, que fundamentalmente se presenta de dos maneras (11):
 - o Pura paraparesia espástica hereditaria. Cuando solo existe deformidad de pie, sin ninguna otra alteración clínica ni electrofisiológica asociada.
 - o Paraparesia espástica hereditaria complicada. Ocurre cuando existe espasticidad con amiotrofia de la musculatura distal que predomina en las extremidades inferiores asociado a alteración en la conducción de velocidad de los nervios sensoriales. En ocasiones, estos pacientes son diagnosticados del subtipo 5.

Los pacientes que sufren espasticidad suelen quejarse de rigidez en las piernas y calambres musculares (11).

En cualquiera de los subtipos, se afectan más frecuentemente los miembros inferiores que los superiores y es rara la afectación de los reflejos osteotendinosos de las extremidades superiores. Las razones por las que se produce esta asimetría se desconocen (11).

4.5. Diagnóstico

Es de sospecha. Se establece mediante una historia clínica completa (que incluya antecedentes familiares (7)), la búsqueda de los hallazgos sugestivos en la exploración física, apoyados por pruebas complementarias (electrofisiología muscular, principalmente) que nos haga sospechar de alguna entidad de las ya mencionadas, además, de la identificación de la alteración del gen BSCL2 mediante tests moleculares genéticos, quienes finalmente permiten el diagnóstico definitivo (7). Con todo ello, en su conjunto, se puede llegar al diagnóstico de alguna de estas entidades, pero cobra especial relevancia su primera sospecha (11).

A la hora de realizar el diagnóstico diferencial es importante tener en cuenta tanto las entidades hereditarias como las adquiridas, entre las que destacan la neuropatía motora multifocal, ELA, síndrome de atrapamiento, mielopatía compresiva o las radiculopatías (7).

Existen una serie de características clínicas que pueden ser de ayuda a sospechar que ante el individuo que nos encontramos pudiera tener una patología neurológica relacionada con el gen en cuestión (11).

- Inicio de los síntomas desde los 6 a los 66 años de edad, aunque la media de edad se establece a los 19 años (11).
- Progresión lenta del cuadro clínico presentado (7).
- Indican afectación de la primera motoneurona: signos piramidales (mayor o menor grado de espasticidad asociada a hiperreflexia en los miembros inferiores) junto con alteración de la marcha (7).
- Indican afectación de la segunda motoneurona: amiotrofia de los músculo peroneo y músculos pequeños de la mano, fundamentalmente, suelen afectarse el músculo tenar y el primer interóseo dorsal. Esta afectación muscular suele ser unilateral (7).
- Pie cavo u otras deformidades de los pies (7).
- Parestesias o pérdida sensorial. Aunque, hay que tener en cuenta, que estas alteraciones no son muy frecuentes, incluso pueden no padecerlas (7). Tampoco suele haber alteraciones esfinterianas.

Debido a que, generalmente, los pacientes suelen acudir a consulta por alguna de la sintomatología previamente mencionada, lo indicado suele ser realizar una electromiografía con el objetivo de establecer el diagnóstico o al menos el origen del fallo muscular (7).

De la misma manera, Ito *et al.* describieron unos hallazgos electrofisiológicos que pueden alertarnos que nos encontramos ante un paciente que pudiera estar padeciendo algún trastorno de los mencionados (11). Años más tarde, en 2022, Bodkin *et al.*, corroboraron algunos de los hallazgos (7).

- Reducción de los potenciales de acción motora compuesta, sobre todo en las extremidades inferiores, aunque también puede verse en las superiores, sobre todo en el nervio mediano. Indican un posible daño axonal (7).
- Alteración de las velocidades de conducción nerviosa motora. En determinadas ocasiones la velocidad es menos de 37 m/s, lo que se denomina un tiempo en rango desmielinizante. Puede indicar que existe una desmielinización en los nervios periféricos, que incluso pueden llegar a producirse bloqueos parciales en dicha conducción (7).
- La electromiografía, generalmente, revela trastornos neurológicos crónicos con altas amplitudes potenciales (11).
- Velocidad de conducción de los nervios sensoriales mediano y surales no presentan cambios significativos en por potenciales de acción sensoriales. Pero, se han identificado disminución de estos potenciales en pacientes con la enfermedad en estadio avanzado, lo que apoya la estrecha relación entre la presencia de las variantes patogénicas del gen con daño axonal de los nervios sensoriales (11).

En lo que respecta a los test genéticos utilizados para estas ocasiones, destacan dos tipos que pueden utilizarse de manera individual o conjunta dependiendo la clínica o del fenotipo que presente el paciente y de la sospecha clínica del médico (7,11).

Por un lado, existen pruebas dirigidas a los genes, ya sea para encontrar un solo gen o varios con un panel de múltiples genes. Por otro lado, se pueden utilizar las denominadas pruebas genómicas integrales, quienes proporcionan la secuenciación del genoma (7,40). Sin embargo, hay que tener en cuenta que, en el primero de los casos requiere que el médico determine cuales son los genes que podrían estar involucrados en la patología del paciente, mientras que, con la secuenciación genómica, no es necesario saberlo (11,40).

Es por ello que, parece lógico pensar que cuando estemos ante un paciente que presenten algunas de las características (ya sean clínicas o electrofisiológicas) previamente mencionadas, utilicemos pruebas para detectar uno o varios genes, en este caso concreto el gen BSCL2, y los genes que se requieran para realizar el diagnóstico diferencial. Y, por el contrario, cuando el paciente no cumpla dichas características, estaremos ante un fenotipo atípico, se utilizarán las pruebas genómicas integrales (11,40).

Las pruebas de un solo gen detectan pequeñas inserciones intragénicas y variantes sin sentido., no detecta duplicaciones de exones o genes completos. Hasta la fecha, las variantes patogénicas conocidas (p.Asn88Ser, p.Ser90Leu y p.Ser90Trp) relacionadas con el gen BSCL2 han sido encontradas en el exón 3 (11) y en el exón 4 (7), razón por la que se puede dirigir la búsqueda, inicialmente al menos, a la secuencia de dicho exón (11).

Por el contrario, el panel multigénico incluye la secuencia del gen BSCL2 y otros genes que puedan ser de interés a la hora de realizar el diagnóstico diferencial. Existen paneles ya fabricados por varios laboratorios y en ocasiones puede realizarse un panel personalizado según las peticiones del equipo que maneje el caso del paciente (7). Sin embargo, debido al abarque de estos test, puede ocurrir que no se detecte la mutación que explique el fenotipo del paciente o incluso se detecten varias alteraciones en las secuencias (denominadas hallazgos incidentales (40)), pero, aun así, ninguna explique la clínica del paciente (11).

Por todo ello, la secuenciación masiva podría utilizarse en un primera intención como cribado genético, para poder orientar de una manera más adecuada las pruebas clínicas que deben realizarse a los pacientes, sobre todo aquellas invasivas y costosas. Aunque, hay que tener muy presente que estas técnicas de secuenciación no deben sustituirse por la investigación clínica e histopatológica (40).

4.5.1. Correlación genotipo-fenotipo:

Ito *et al.* indican que existe una correlación de genotipo con el fenotipo del paciente. De tal manera que, la variante sin sentido de p.Asn88Ser, en la que la Asparagina requerida para la N-glicosilación es intercambiada por Serina, ha sido descrita en los pacientes con los fenotipos 2, 3 y 5. Generalmente, estos pacientes pueden seguirse de manera ambulatoria y su vida media es igual a la de la población general (11).

Los individuos que presentan la variante patogénica de p.Ser90Leu se asocian a los fenotipos más graves, el 4 y 6 fundamentalmente. El pronóstico es variable según la edad a la que se diagnostique y su gravedad, pero determinados individuos que han sido diagnosticados a edades tempranas han quedado en silla de ruedas desde la segunda década de vida (11).

Respecto a la variante de p.Ser90Trp, donde se altera el motivo de N-glicosilación, solo se ha conseguido identificar en una familia coreana que presenta el cuadro clínico presentado en el subtipo 5; piramidales y afectación predominantemente de la mano, con pérdida sensorial, sobre todo la vibratoria (11).

En un individuo con dHMN esporádico, perteneciente a una cohorte taiwanesa se pudo identificar una variante de significado desconocido (p.Arg96His), que no está en el motivo de N-glicosilación. Los estudios in vitro realizados con esta variante demostraron que se producían agregados de la proteína seipina, pero que, a diferencia de lo esperado, no se induce estrés del RE. Al parecer, las variantes patogénicas que producen dicho estrés son p.Asn88Ser y p.Ser90Leu y se desconoce la razón por la que existe esa diferencia (11).

Finalmente, cabe destacar que existe una última variante patógena (c.985C>T), en la que existe un salto de lectura del exón 7 y da lugar a una encefalopatía progresiva de inicio temprano. Esta patología también se conoce como la encefalopatía de Celia o encefalopatía progresiva con o sin lipodistrofia (PELD) (19,21,24).

4.6. Tratamiento

Se realiza una primera evaluación tras establecer el diagnóstico de algún trastorno neurológico relacionado con el gen BSCL2 con el objetivo de establecer el alcance de la enfermedad y las necesidades que podrá tener el paciente tanto en el momento del diagnóstico como en tiempos posteriores (11).

Todo ello se consigue mediante los siguientes puntos (11):

- La exploración física exhaustiva para valorar el grado de debilidad y atrofia muscular, alteración de la marcha y los ROT.
- Estudio electromiográfico asociado a estudios de conducción nerviosa.
- Historia familiar completa y detallada.
- Manejo interdisciplinar con genetistas, tanto clínicos como asesores.

A día de hoy no existe cura, por lo que el tratamiento se basa principalmente en tratar los síntomas del paciente e intentar evitar la aparición de complicaciones secundarias producidas por el avance de la enfermedad (7,11).

Es por ello que, el manejo multidisciplinar entre neurólogos, psiquiatras, cirujanos ortopédicos, genetistas, fisioterapeutas y terapeutas tanto físicos como ocupacionales, resulta imprescindible (11).

El tratamiento sintomático tiene tres pilares fundamentales. Por un lado, la fisioterapia regular puede prevenir las contracturas musculares. Por otro lado, los tratamientos ortopédicos incluyen el uso de zapatos ortopédicos y la utilización de dispositivos calibradores, acompañados del uso de muletas o un andador, que se ajustan a los muslos del paciente para mantener las piernas y caderas alineadas, en una posición equilibrada para poder mantener la bipedestación (7). Asimismo, se realiza una evaluación anual por parte del Servicio de Neurología para valorar la marcha, atrofia y debilidad muscular y los ROT y se evalúa el riesgo en los familiares del individuo afecto (11).

Finalmente, se completa el manejo mediante la evaluación del riesgo en los familiares del individuo afecto y se proporciona un asesoramiento genético a los mismos (11).

5. ENCEFALOPATÍA DE CELIA

Esta entidad también recibe el nombre de Encefalopatía progresiva asociada o no a lipodistrofia o también llamada PELD, del inglés, *Progressive Encephalopathy with or without lipodystrophy* (20). De hecho, actualmente, se puede considerar como una enfermedad variante de la LCG2 con un desarrollo neurodegenerativo que resulta devastador (21).

Es una enfermedad neurodegenerativa pediátrica, extraordinariamente rara, de herencia autosómica recesiva (19) y con un pronóstico fatal; normalmente, los pacientes fallecen antes de los 9 años (20).

Tiene su origen en una homocigosis de la variante c.985C>T (la citosina se cambia por una timina) o una heterocigosis compuesta del gen BSCL2. Estas mutaciones dan lugar a un salto de lectura del exón 7 del gen (19), provocando una seipina aberrante que recibe el nombre propio de seipina de Celia, con una secuencia de aminoácidos diferente al transcrito corto (BSCL2-201) de la proteína (21,24).

Todo ello provoca el desarrollo de macroagregados de seipina y su acumulación, y toda la cascada molecular explicada previamente que da lugar a la neurodegeneración sufrida en estos pacientes (20). Si bien es cierto, se ha determinado que estos pacientes presentan una mayor acumulación de agregados de seipina en los núcleos neuronales localizadas en el hipotálamo (21).

5.1. Clínica

Los niños nacen aparentemente sanos, aunque a veces presentan problemas de pérdida de peso desde el primer mes. Según indican Sánchez *et al.*, los pacientes homocigotos no presentan características de lipodistrofia generalizada, aunque sí que padecen hepatomegalia e hipertrigliceridemia, que son resueltos mediante una dieta baja en grasas y en carbohidratos y rica en fibra, mientras que, en los pacientes heterocigotos, la lipodistrofia es evidente desde los primeros meses de vida (21).

La clínica neurológica que presentan los pacientes es evidente casi desde el nacimiento. Presentan cierto retraso en los hitos del desarrollo, con afectación particular en el habla (apenas pueden aprender frases simples). Sin embargo, hasta los tres años de edad presentan un progreso en el desarrollo neuronal, aunque las habilidades psicomotoras siguen siendo más lentas de lo que deberían a su edad. Es a partir de los 3-4 años de edad cuando empiezan a padecer una gran regresión del desarrollo neuronal y psicomotor, ya que empiezan a perder las habilidades adquiridas previamente. El cuadro es progresivo y se evidencian alteraciones de la marcha, caídas frecuentes, pérdida del habla y de la comprensión (21), tetraparesia espástica, encefalopatía y epilepsia mioclónica grave de difícil control (20).

Las causas principales de fallecimiento en estos pacientes son las convulsiones tónico-clónicas de difícil control y las neumonías secundarias (20,21) a broncoaspiración debido a las dificultades para tragar que presentan, lo que los lleva a atragantamientos

frecuentes. Asimismo, la disfagia presentada les provoca un deterioro del estado nutricional que incluso en algunos pacientes, obliga la colocación de una gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) para alimentación enteral artificial (21).

5.2. Tratamiento

No existe cura para esta enfermedad, pero la aproximación terapéutica que reciben los pacientes tiene dos aspectos fundamentales. Por un lado, aquellos pacientes que desarrollen lipodistrofia generalizada se controlarán las complicaciones metabólicas que vayan apareciendo según evoluciones la enfermedad (hipertrigliceridemia, esteatosis hepática, diabetes mellitus, etc.). Y, por otro lado, debe haber una vigilancia estrecha de las crisis epilépticas y prestar especial atención al desarrollo psicomotriz, sobre todo los primeros años de vida. El manejo debe ser multidisciplinar, especialmente incluyendo neuropediatras y endocrinólogos (21).

Cabe destacar que en estos pacientes cobra especial importancia la sobrealimentación, ya que empeoran sus complicaciones metabólicas. Sin embargo, algunos de los pacientes que padecen lipodistrofia desde edades muy tempranas, pueden impresionar de una mala nutrición, lo cual puede inducir a una mala interpretación de la situación y a un aumento de calorías en la dieta del paciente, consiguiendo así el efecto contrario al deseado. Por tanto, es clave mantener un buen y equilibrado aporte calórico para asegurar un buen desarrollo (21).

En caso de que el paciente desarrolle una disfagia o la capacidad de tragar se vea comprometida de alguna manera, se debe colocar una gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) para asegurar el aporte básico necesario (21).

Finalmente, respecto al tratamiento de la epilepsia que se desarrolla, resulta bastante compleja, ya que no suele responder a ningún tipo de fármaco anticonvulsivo. Se han probado varias opciones terapéuticas como la administración de hormona adrenocorticotrópica y la dieta cetogénica que no han resultado exitosas(21). Sin embargo, en el año 2019 Serino y colaboradores demostraron que la implantación de un estimulador del nervio vago podría mejorar la frecuencia de las convulsiones (41).

Asimismo, Sánchez-Iglesias et al., indican que debido a que la mayoría de estos pacientes que presentan lipodistrofia también padecen una situación grave de hipoleptinemia, la administración de leptina humana recombinante (que recibe el nombre de metreleptin) (42) asociado a ácidos grasos omega-3 (en particular el ácido docosahexaenoico (DHA)) resulta bastante exitoso. De hecho, llevan desde 2012 tratando a una paciente de esta manera y parece que los resultados prometen (21).

Esta vía de tratamiento podría ser una buena opción, ya que se sabe que la leptina modula la morfología de las sinapsis neuronales del hipocampo y el desarrollo de las células oligodendrogliales (43). De la misma manera que, el DHA regula la sinaptogénesis (controlando la liberación de los neurotransmisores), crecimiento de las neuritas y la neurogénesis e interviene en los procesos que participan en la

consolidación de la memoria. Es decir, ambas moléculas tienen un efecto beneficioso en los procesos neuronales del SNC (21).

Igualmente, Sánchez-Iglesias et al., en colaboración con otros grupos investigadores, han conseguido demostrar in vitro, que tras recibir el tratamiento con leptina y ácidos grasos poliinsaturados se reduce la expresión aberrante del gen BSCL2 (42,44), disminuyendo así la neurodegeneración y retrasando la aparición de las convulsiones, además de mejorar el consumo de glucosa del organismo demostrado en estudios realizados con tomografía de emisión de positrones (PET; del inglés, *Positron Emission Tomography*) seriados a lo largo de varios años (21,42,44).

6. CONCLUSIONES

El RER es un orgánulo fundamental tanto para la adecuada homeostasis celular como para su supervivencia. Resulta ser un centro control encargado principalmente de la adecuada síntesis proteica y ante alteraciones intrínsecas o extrínsecas se produce el estrés del RER como respuesta adaptativa. Dicho estrés provoca la activación de varias vías metabólicas (entre las que destacan la vía UPR y ERAD) como mecanismo adaptativo o defensivo que decidirán el destino celular, según se consiga o no combatir la situación de estrés producida; restaurar la homeostasis celular o inducir la muerte celular, respectivamente.

La seipina es una proteína residente del RER, recientemente descubierta, codificada por el gen BSCL2 y que se localiza de manera ubicua, allí donde se encuentre el RER. Interviene en varias vías celulares, pero destaca especialmente por su gran implicación en el metabolismo lipídico. Es por ello, que, las patologías derivadas de mutaciones de seipina o agregación de la misma (reciben el nombre de seipinopatías) darán clínica fundamentalmente en los tejidos donde el metabolismo lipídico cobra especial importancia, como lo son en el tejido adiposo y neuronal, que han sido objeto de revisión en este trabajo.

De esta manera, se incluyen como seipinopatías las lipodistrofias y cuadros neurodegenerativos como, por ejemplo, la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth tipo 2, paraplejía espástica 17 o el síndrome de Silver.

Parece ser que las lipodistrofias se producen por una pérdida de función de la seipina y tienen una herencia autosómica recesiva, mientras que las enfermedades neurodegenerativas son consecuencia de una ganancia de función tóxica de la proteína y se heredan de manera autosómica dominante. En cualquiera de los dos grandes grupos, existen diferentes entidades que comparten una clínica muy similar y el diagnóstico definitivo se realiza mediante test genéticos, pero cobra especial importancia el diagnóstico de sospecha inicial.

Asimismo, en la literatura recogida hasta el momento, se indica que los pacientes que padecen un cuadro de lipodistrofia no padecen clínica neurodegenerativa y viceversa. Sin embargo, la Encefalopatía de Celia es una excepción a ello, razón por la que se le dedica un breve capítulo en este trabajo.

Destacar que las seipinopatías son un grupo de enfermedades de reciente descubrimiento por lo que, todavía no se han esclarecido completamente los mecanismos fisiopatológicos que dan lugar a la clínica que presentan los pacientes, ni cuales podrían ser las dianas terapéuticas ni diagnósticas, razón por la que se requieren más investigaciones futuras sobre el tema.

Finalmente, se requiere más investigación para aclarar la patogénesis a nivel molecular de las seipinopatías, y así poder entender el mecanismo patológico de las mismas, lo cual proporcionará nuevas líneas de tratamiento para estas entidades.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Merighi A, Lossi L. Endoplasmic Reticulum Stress Signaling and Neuronal Cell Death. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2022.
2. Arturo Baiza-Gutman L, Manuel-Apolinar L, Cruz-López M, Ángel Ibáñez-Hernández M, Díaz-Flores M, Díaz Flores M. Keywords Endoplasmic reticulum Metabolic Diseases Diet Coronavirus Infections Obesity María del Carmen Cortés-Ginez 1a Activation of endoplasmic reticulum stress sensors by metabolic disease-associated diets and COVID-19; 2021; 60(2):211-23.
3. Chen L, Bi M, Zhang Z, Du X, Chen X, Jiao Q, et al. The functions of IRE1 α in neurodegenerative diseases: Beyond ER stress. Vol. 82, Ageing Research Reviews. Elsevier Ireland Ltd; 2022.
4. Ito D, Suzuki N. Molecular pathogenesis of Seipin/BSCL2-related motor neuron diseases. *Ann Neurol*. 2007 Mar;61(3):237–50.
5. Wang M, Kaufman RJ. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease. Vol. 529, *Nature*. Nature Publishing Group; 2016. p. 326–35.
6. Liu CY, Kaufman RJ. The unfolded protein response. Vol. 116, *Journal of Cell Science*. 2003. p. 1861–2.
7. Bodkin C, Comer A, Felker M, Gutmann L, Jones KA, Kincaid J, et al. Challenging Neuromuscular Disease Cases. *Semin Neurol*. 2022 Dec 1;42(6):716–22.
8. Ni H, Rui Q, Li D, Gao R, Chen G. The Role of IRE1 Signaling in the Central Nervous System Diseases. *Curr Neuropharmacol*. 2018 Apr 18;16(9):1340–7.
9. Junjappa RP, Patil P, Bhattarai KR, Kim HR, Chae HJ. IRE1 α implications in endoplasmic reticulum stress-mediated development and pathogenesis of autoimmune diseases. Vol. 9, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
10. Tran NH, Carter SD, De Mazière A, Ashkenazi A, Klumperman J, Walter P, et al. The stress-sensing domain of activated IRE1 α forms helical filaments in narrow ER membrane tubes. *Science* (1979). 2021 Oct 1;374(6563):52–7.
11. Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM. BSCL2-Related Neurologic Disorders / Seipinopathy. 2018.
12. Ito D, Suzuki N. Seipinopathy: A novel endoplasmic reticulum stress-associated disease. *Brain*. 2009;132(1):8–15.
13. Fan HD, Chen SP, Sun YX, Xu SH, Wu LJ. Seipin mutation at glycosylation sites activates autophagy in transfected cells via abnormal large lipid droplets generation. *Acta Pharmacol Sin*. 2015 Mar 23;36(4):497–506.

14. Lee JH, Won SM, Suh J, Son SJ, Moon GJ, Park UJ, et al. Induction of the unfolded protein response and cell death pathway in Alzheimer's disease, but not in aged Tg2576 mice. *Exp Mol Med*. 2010;42(5):386–94.
15. Duran-Aniotz C, Cornejo VH, Espinoza S, Ardiles ÁO, Medinas DB, Salazar C, et al. IRE1 signaling exacerbates Alzheimer's disease pathogenesis. *Acta Neuropathol*. 2017 Sep 1;134(3):489–506.
16. Cuanalo-Contreras K, Mukherjee A, Soto C. Role of protein misfolding and proteostasis deficiency in protein misfolding diseases and aging. *International Journal of Cell Biology*. Hindawi Publishing Corporation; 2013.
17. Kaushik S, Cuervo AM. Proteostasis and aging. Vol. 21, *Nature Medicine*. Nature Publishing Group; 2015. p. 1406–15.
18. Takahashi RH, Yokotsuka M, Tobiume M, Sato Y, Hasegawa H, Nagao T, et al. Accumulation of cellular prion protein within β -amyloid oligomer plaques in aged human brains. *Brain Pathology*. 2021 Sep 1;31(5).
19. García Formoso L, Araújo Vilar D, Sánchez Iglesias S, Lázare Iglesias H. Afectación hepática en ratones deficientes en seipina. *Bases moleculares y caracterización anatomopatológica*. 2020.
20. Sánchez-Iglesias S, Fernández-Liste A, Guillín-Amarelle C, Rábano A, Rodríguez-Cañete L, González-Méndez B, et al. Does Seipin Play a Role in Oxidative Stress Protection and Peroxisome Biogenesis? New Insights from Human Brain Autopsies. *Neuroscience*. 2019 Jan 1;396:119–37.
21. Sánchez-Iglesias S, Fernández-Pombo A, Cobelo-Gómez S, Hermida-Ameijeiras Á, Alarcón-Martínez H, Domingo-Jiménez R, et al. Celia's Encephalopathy (BSCL2-Gene-Related): Current Understanding. *J Clin Med*. 2021;10:1435.
22. Yagi T, Ito D, Nihei Y, Ishihara T, Suzuki N. N88S seipin mutant transgenic mice develop features of seipinopathy/BSCL2-related motor neuron disease via endoplasmic reticulum stress. *Hum Mol Genet*. 2011 Oct;20(19):3831–40.
23. Saito S, Ishikawa T, Ninagawa S, Okada T, Mori K. A motor neuron disease-associated mutation produces non-glycosylated Seipin that induces ER stress and apoptosis by inactivating SERCA2b. *Elife*. 2022 Nov 1;11.
24. Li Y, Yang X, Peng L, Xia Q, Zhang Y, Huang W, et al. Role of Seipin in Human Diseases and Experimental Animal Models. Vol. 12, *Biomolecules*. MDPI; 2022.
25. McIlroy GD, Suchacki K, Roelofs AJ, Yang W, Fu Y, Bai B, et al. Adipose specific disruption of seipin causes early-onset generalised lipodystrophy and altered fuel utilisation without severe metabolic disease. *Mol Metab*. 2018 Apr 1;10:55–65.

26. De Ciencias F, María R, Muñoz M. Terapia génica y celular para la corrección de la Lipodistrofia Congénita Generalizada. 2014.
27. Choudhary V, Schneiter R. A Unique Junctional Interface at Contact Sites Between the Endoplasmic Reticulum and Lipid Droplets. Vol. 9, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
28. Salo VT. Seipin—still a mysterious protein? Vol. 11, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. Frontiers Media S.A.; 2023.
29. Kim S, Chung J, Arlt H, Pak AJ, Farese Jnr R V., Walther TC, et al. Seipin transmembrane segments critically function in triglyceride nucleation and lipid droplet budding from the membrane. *Elife*. 2022 May 1;11.
30. Shen WJ, Cortez Y, Singh A, Chen W, Azhar S, Kraemer FB. Mice deficient in ER protein seipin have reduced adrenal cholesteryl ester lipid droplet formation and utilization. *J Lipid Res*. 2022 Dec 1;63(12).
31. Sommer N, Roumane A, Han W, Delibegović M, Rochford JJ, Mcilroy GD. Gene therapy restores adipose tissue and metabolic health in a pre-clinical mouse model of lipodystrophy. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2022 Dec 8;27:206–16.
32. Mosbah H, Akinci B, Araújo-Vilar D, Carrion Tudela J, Ceccarini G, Collas P, et al. Proceedings of the annual meeting of the European Consortium of Lipodystrophies (ECLip) Cambridge, UK, 7–8 April 2022. In: *Annales d'Endocrinologie*. Elsevier Masson s.r.l.; 2022. p. 461–8.
33. Montenegro RM, Fernandes VO, Penaforte Saboia JG, Montenegro APDR, Lima JG. Type 2 Congenital Generalized Lipodystrophy: The Diagnosis is in Your Hands. *Journal of Pediatrics*. 2019 Apr 1;207:257-257.e1.
34. Sorkina E, Chichkova V. Generalized lipoatrophy syndromes. Vol. 50, *Presse Medicale*. Elsevier Masson s.r.l.; 2021.
35. Vatier C, Vantghem MC, Storey C, Jéru I, Christin-Maitre S, Fève B, et al. Monogenic forms of lipodystrophic syndromes: diagnosis, detection, and practical management considerations from clinical cases. Vol. 35, *Current Medical Research and Opinion*. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 543–52.
36. *Indian Pediatrics*. Berardinelli Seip Congenital Lipodystrophy Syndrome: 10 Year Follow-up. 2019.
37. Costa V, Teixeira V. Oxidative stress in N88S seipinopathy: novel insights into the mechanisms of neurodegeneration and therapeutic avenues. *Neural Regen Res* [Internet]. 2023;18(8):0. Available from: <https://journals.lww.com/10.4103/1673-5374.363196>

38. Farmer BC, Walsh AE, Kluemper JC, Johnson LA. Lipid Droplets in Neurodegenerative Disorders. Vol. 14, *Frontiers in Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2020.
39. Deveci M, Arik HO. Treatment of camptodactyly with a new progressive correction device. *Hand Surg Rehabil*. 2023 Feb 1;42(1):75–9.
40. Biancalana V, Laporte J. Diagnostic use of Massively Parallel Sequencing in Neuromuscular Diseases: Towards an Integrated Diagnosis. Vol. 2, *Journal of Neuromuscular Diseases*. IOS Press; 2015. p. 193–203.
41. Serino D, Davico C, Specchio N, Marras CE, Fioretto F. Berardinelli-Seip syndrome and progressive myoclonus epilepsy. *Epileptic Disorders*. 2019 Feb 1;21(1):117–21.
42. Araújo-Vilar D, Domingo-Jiménez R, Ruibal Á, Aguiar P, Ibáñez-Micó S, Garrido-Pumar M, et al. Association of metreleptin treatment and dietary intervention with neurological outcomes in Celia's encephalopathy. *European Journal of Human Genetics*. 2018 Mar 1;26(3):396–406.
43. Paz-Filho GJ. The Effects of Leptin Replacement on Neural Plasticity. Vol. 2016, *Neural Plasticity*. Hindawi Publishing Corporation; 2016.
44. Sánchez-Iglesias S, Unruh-Pinheiro A, Guillín-Amarelle C, González-Méndez B, Ruiz-Riquelme A, Rodríguez-Cañete BL, et al. Skipped BSCL2 transcript in celia's encephalopathy (PELD): New insights on fatty acids involvement, senescence and adipogenesis. *PLoS One*. 2016 Jul 1;11(7).

Apuntes y bibliografía seleccionada de la asignatura Histología de Órganos:

1. Leslie P. Gartner. Texto de histología. 5ª edición. Barcelona. Elsevier; 2021.
2. Wojciech P. ROSS Histología. Texto y Atlas. Correlación con biología molecular y celular. 8ª edición. Barcelona. Wolters Kluwer; 2020.
3. Barbara Y. Wheeler. Histología funcional. 6ª edición. Madrid. Elsevier; 2014
4. William K. Netter. Histología esencial. 3ª edición. Barcelona. Elsevier; 2021.

Bibliografía seleccionada de Internet:

1. A new seipin-associated neurodegenerative syndrome. [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2013 [cited 2023 May 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000133399/>
2. Entry - *606158 - BSCL2 gene; BSCL2 - OMIM [Internet]. 2020 [cited 2023 May 24]. Available from: <https://www.omim.org/entry/606158>
3. Uniprot website fallback message [Internet]. [cited 2023 May 25]. Available from: <https://www.uniprot.org/database/DB-0027>
4. INSERM US14 -- TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS [Internet]. 2023 [cited 2023 May 25]. Available from: https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Genes.php?lng=ES&data_id=15380&MISSING+CONTENT=BSCL2&search=Disease_Genes_Simple&title=BSCL2
5. CCDS report for consensus cds [Internet]. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 May 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/CCDS/CcidsBrowse.cgi>
6. Science Photo Library (SPL). <https://www.sciencephoto.com/> [Internet]. 2023. Available from: <https://www.sciencephoto.com/>

8. AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer en estas primeras líneas a Ana Palanca, quién ha hecho posible la realización de este Trabajo Fin de Grado gracias a su excepcional colaboración e implicación, además de su enorme paciencia ante mi atiborre de preguntas, sobre todo estas últimas semanas. Gracias.

También me gustaría realizar un especial agradecimiento a mí, Nerea, como símbolo de cierre final de una etapa que ha sido larga, dura en ocasiones y sacrificada, pero bonita finalmente.

Por último, el mayor agradecimiento tengo que dárselo a mi familia, por estar siempre ahí, apoyándome incondicionalmente y sin dejarme caer a lo largo de todos estos años, que se dicen pronto. Especial agradecimiento a mi abuela Aurora, que desde segundo de carrera me lleva llamando “medio médico” siempre que hablamos, que no son pocas las veces, a pesar de seguir avanzando los años en la carrera. Para nosotras no pasa el tiempo.

Muchas gracias a todos.