

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Enfermedades peroxisomales: histofisiología y patología

Peroxisomal diseases: histophysiology and
pathology

Autora: Eva Antolín Hilera

Directora: Marta Alonso Peña

Santander, Junio 2025

INDICE

RESUMEN	3
PALABRAS CLAVE.....	3
LISTADO DE ABREVIATURAS.....	4
1. INTRODUCCIÓN	5
2. BIOGÉNESIS DE LOS PEROXISOMAS	5
2.1 Formación de membranas peroxisomales, incluida la importación de proteínas de membrana peroxisomales.....	6
2.2 Importación de proteínas de la matriz peroxisomal	6
2.3 Crecimiento, división y proliferación de los peroxisomas.....	7
3. FUNCIONES METABÓLICAS.....	8
3.1 β -oxidación de ácidos grasos	8
3.2 Biosíntesis de éteres de fosfolípidos	9
3.3 α -oxidación de ácidos grasos	9
3.4 Desintoxicación de glioxilato.....	9
3.5 Síntesis de ácidos biliares y ácido docosahexaenoico.....	9
3.6 Metabolismo redox celular	10
4. COMUNICACIÓN Y TRÁFICO DE MOLÉCULAS.....	10
5. ENFERMEDADES DE LA BIOGÉNESIS DEL PEROXISOMA.....	12
5.1 Trastornos del espectro de Zellweger	12
5.2 Condrodisplasia Punctata Rizomélica tipo 1	15
6. PERSPECTIVAS FUTURAS	19
7. CONCLUSIÓN	19
8. BIBLIOGRAFÍA	20

RESUMEN

Los peroxisomas son orgánulos celulares que participan en la β -oxidación de ácidos grasos, biosíntesis de éteres de fosfolípidos, alfa-oxidación de ácidos grasos, desintoxicación de glioxilato, síntesis de ácidos biliares y ácido docosahexaenoico y metabolismo redox celular. Para llevar a cabo estas funciones, los peroxisomas se comunican con otros orgánulos, destacando la comunicación con el retículo endoplasmático. Además, tienen la capacidad de cambiar en número, tamaño, morfología o función según las necesidades de la célula. Las peroxinas son proteínas esenciales para la biogénesis de nuevos peroxisomas y son codificadas por genes *PEX*. La biogénesis de los peroxisomas incluye varias fases: formación de membrana peroxisomal, importación de proteínas de la matriz, crecimiento peroxisomal, división y proliferación. La mayoría de los peroxisomas se forman por fisión de otro peroxisoma. Los trastornos de la biogénesis de los peroxisomas son enfermedades poco prevalentes que se clasifican en dos grupos: los trastornos del espectro de Zellweger y la condrodisplasia punctata rizomélica tipo 1. Estas enfermedades peroxisomales no tienen tratamiento etiológico, basándose el tratamiento en medidas de apoyo para mejorar la calidad de vida y paliar las posibles complicaciones que vayan apareciendo.

ABSTRACT

Peroxisomes are cell organelles involved in fatty acids β -oxidation, phospholipid ethers biosynthesis, fatty acids α -oxidation, glyoxylate detoxification, bile acid and docosahexaenoic acid synthesis and cellular redox metabolism. To carry out these functions, peroxisomes communicate with other organelles, notably with the endoplasmic reticulum. In addition, they have the ability to change in number, size, morphology or function according to the needs of the cell. Peroxins are essential proteins for the biogenesis of new peroxisomes and are encoded by *PEX* genes. Peroxisome biogenesis involves several steps: formation of the peroxisomal membrane, import of matrix proteins, growth of peroxisomes, division and proliferation. Most peroxisomes are formed by fission from another peroxisome. Disorders of peroxisome biogenesis are rare diseases that fall into two groups: Zellweger spectrum disorders and rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1. These peroxisomal diseases have no etiological treatment, with treatment based on supportive measures to improve quality of life and to overcome possible complications as they arise.

PALABRAS CLAVE

Peroxisoma, proteínas *PEX*, retículo endoplasmático, biogénesis, trastorno del espectro de Zellweger.

KEY WORDS

Peroxisome, *PEX* proteins, endoplasmic reticulum, biogenesis, Zellweger spectrum disorder.

LISTADO DE ABREVIATURAS

ACBD: dominio de unión a acil-CoA.
ACTH: hormona adrenocorticotrópica.
ADN: ácido desoxirribonucleico.
AGCML: ácidos grasos de cadena muy larga.
AG: ácido graso.
AGT: alanina-glioxilato aminotransferasa.
ARN: ácido ribonucleico.
CC: dominio de hebra enrollada.
CRAL: dominio de unión retinaldehído celular.
CTRL: Fibroblastos primarios de paciente control.
DLP1: proteína similar a dinamina 1.
DHA: ácido decosaheptaenoico.
DHAP-AT: dihidroxiacetona fosfato aciltransferasa.
ADHAPS: alquil-DHAP sintasa.
DHCA: ácido dihidroxicolestanoico.
FADH₂: flavín adenín dinucleótido.
FFTA: dos fenilalaninas en un tracto ácido
FIS1: proteína de fisión mitocondrial.
GDAP1: proteína 1 asociada a la diferenciación inducida por gangliósidos.
GNPAT: glicerona fosfato O-aciltransferasa.
H₂O: agua.
H₂O₂: peróxido de hidrógeno.
LD: gota lipídica.
LDH: lactato deshidrogenasa.
MCS: sitios de contacto con la membrana.
MFF: factor de fisión mitocondrial.
MITO: mitocondria.
MSP: dominio de proteína espermática principal.
O₂: oxígeno.
PBD-ZSS: trastornos de la biogénesis de peroxisomas, espectro del síndrome de Zellweger
PE: peroxisoma.
PHYH: fitanoil-CoA hidroxilasa.
PMP: proteínas de membrana peroxisomal.
PPAR α : *Peroxisome Proliferator Activated Receptor α* .
PTS: secuencias de direccionamiento peroxisomal.
RE: retículo endoplasmático.
ROS: especies reactivas de oxígeno.
THCA: ácido trihidroxicolestanoico.
TRIO: dominio funcional triple trío.
Ub: ubiquitina
ZSD: trastornos del espectro de Zellweger.

1. INTRODUCCIÓN

Los peroxisomas son orgánulos celulares presentes en las células eucariotas, excepto en el eritrocito maduro (1). La matriz peroxisomal contiene más de 50 tipos de enzimas desempeñando funciones tanto anabólicas como catabólicas, como la síntesis de plasmalógenos, de éteres de fosfolípidos, la β -oxidación de ácidos grasos o la detoxificación de especies reactivas de oxígeno, siendo todos ellos procesos fundamentales (2–4). También los peroxisomas mantienen relación con diferentes orgánulos, principalmente el retículo endoplasmático, siendo estas relaciones imprescindibles para un correcto funcionamiento del metabolismo (5).

Las enfermedades peroxisomales son un grupo de patologías de causa genética que tienen un patrón de herencia autosómica, excepto la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, siendo esta la enfermedad peroxisomal más frecuente. Estas enfermedades tienen una presentación muy diversa, desde una presentación leve en la forma adulta hasta formas graves neonatales (3). Mutaciones en genes *PEX*, deficiencias o defectos en enzimas peroxisomales, o el transporte defectuoso de proteínas al interior del peroxisoma provocan una alteración de las funciones o de la biogénesis del peroxisoma. Algunas de estas enfermedades son el síndrome de Zellweger, la displasia retiniana o la adrenoleucodistrofia (6).

El objetivo de este trabajo de revisión bibliográfica es resumir los últimos avances en el conocimiento de las enfermedades que afectan a la biogénesis de los peroxisomas, explorando la formación, funciones y comunicación de los peroxisomas, así como su fisiopatología, diagnóstico y manejo clínico. La metodología incluye la búsqueda y selección de artículos científicos relevantes en bases de datos especializadas como Pubmed, Scopus, OMIM, Dialnet y *Web of Science*. Los distintos apartados de este trabajo se han desarrollado en forma de resúmenes, tablas y figuras y finalmente, se discuten las perspectivas futuras y se presentan las principales conclusiones.

2. BIOGÉNESIS DE LOS PEROXISOMAS

Los peroxisomas tienen la capacidad de cambiar de número, tamaño, morfología, función o composición proteica, dependiendo del tipo celular, el estado fisiológico y las condiciones ambientales (1). En los humanos, la composición y número de los peroxisomas depende del tejido y etapa de desarrollo en el que se encuentre. El número de peroxisomas en las células humanas puede variar entre 100 a 1000 por célula, siendo los hepatocitos las células con mayor abundancia de peroxisomas. Normalmente, la mayoría de los peroxisomas se forman a partir de la fisión de otro peroxisoma, aunque también se pueden formar a partir de la fusión de vesículas del retículo endoplasmático (RE) y mitocondrias, o se pueden formar *de novo*. El ácido docosahexaenoico (DHA) es un metabolito que deriva de la β -oxidación peroxisomal y es capaz de regular la cantidad de peroxisomas (7).

La biogénesis de los peroxisomas incluye varios procesos: formación de membrana peroxisomal, importación de proteínas de la matriz, crecimiento peroxisomal, división y proliferación. Las peroxinas o proteínas *PEX* presentan un papel importante en la biogénesis de los peroxisomas y son codificadas por genes *PEX* (7).

2.1 Formación de membranas peroxisomales, incluida la importación de proteínas de membrana peroxisomales

La membrana peroxisomal humana no ha sido estudiada directamente, pero según estudios en ratas, se cree que está formada por fosfatidilcolina (50-60%), fosfatidiletanolamina (25-30%), fosfatidilinositol (<5%), fosfatidilserina (<5%) y esfingomielina (<5%). Se cree que estos fosfolípidos derivan del RE (7).

Los peroxisomas no contienen ADN (ácido desoxirribonucleico) en su interior, por lo que los polirribosomas citoplasmáticos son los encargados de codificar y sintetizar las proteínas peroxisomales y posteriormente transportarlas a los peroxisomas. En este proceso participan 3 peroxinas: *PEX3*, *PEX16* y *PEX19*, cada una de las cuales presenta una función diferente. *PEX19* se encuentra principalmente en el citosol y se une a las proteínas de membrana peroxisomales (PMP) recién sintetizadas. *PEX3* se encuentra en la membrana del peroxisoma y funciona como un sitio de acoplamiento para *PEX19* unido a PMP. Por último, *PEX16*, se encuentra en la membrana del peroxisoma y es necesario para que *PEX3* se inserte en la membrana peroxisomal. Se ha visto que *PEX3* y *PEX16* también se encuentran en el RE, lo que hace pensar que los peroxisomas puedan derivar de vesículas originadas en el RE (7).

2.2 Importación de proteínas de la matriz peroxisomal

El transporte de las proteínas de la matriz a los peroxisomas está mediado por secuencias de direccionamiento peroxisomal (PTS). La mayoría de estas proteínas de matriz son reconocidas por *PEX5S* o *PEX5L*, isoformas de la proteína *PEX5*, ya que tienen una secuencia PTS1 formada por tres aminoácidos en su extremo carboxiterminal. Sin embargo, una pequeña parte de las proteínas de la matriz peroxisomal contienen un motivo amino-terminal octapéptido PTS2, que es reconocido por la proteína *PEX7* en el citosol (7).

En el procesamiento posterior a la importación peroxisomal, el motivo PTS2 pierde su extremo amino mientras que la secuencia PTS1 no se pierde y forma parte de la proteína madura. También se han identificado proteínas de matriz peroxisomal que no contienen PTS, capaces de interactuar con otras que sí lo tienen y son importadas de forma conjunta. Este mecanismo es conocido como *piggybacking*. Por último, se han descrito algunas proteínas de matriz que presentan dos señales de orientación organular, pudiendo dirigirse a los peroxisomas y a las mitocondrias (7).

Una vez sintetizadas las proteínas de matriz, se unen a sus proteínas receptoras en el citosol (*PEX5S/L* o *PEX7*) y son transportadas a los peroxisomas. Este transporte depende exclusivamente de *PEX5*, por lo que *PEX7* es necesario que interactúe con *PEX5L* para poder dirigirse a la membrana del peroxisoma. Es necesario que las proteínas receptoras (*PEX5* o *PEX5L/PEX7*) unidas a las

proteínas de matriz interaccionen con dos proteínas de la membrana peroxisomal (*PEX13* y *PEX14*) para poder integrarse en la membrana peroxisomal y después importar las proteínas de matriz al lumen del peroxisoma. Las proteínas receptoras son liberadas al citosol para comenzar otro ciclo o se degradan en el proteasoma, y este paso se lleva a cabo mediante otras proteínas de membrana del peroxisoma: *PEX2*, *PEX10* y *PEX12*. Estas proteínas tienen actividad ubiquitina ligasa y pueden llevar a cabo la monoubiquitinación, que promueve el reciclaje de *PEX5*, o la poliubiquitinación, que promueve la degradación de *PEX5*. Para la liberación de *PEX5* ubiquitinado de la membrana del peroxisoma interviene el complejo *PEX1-PEX6-PEX26* (7). En la figura 1 se resume este proceso de forma esquemática.

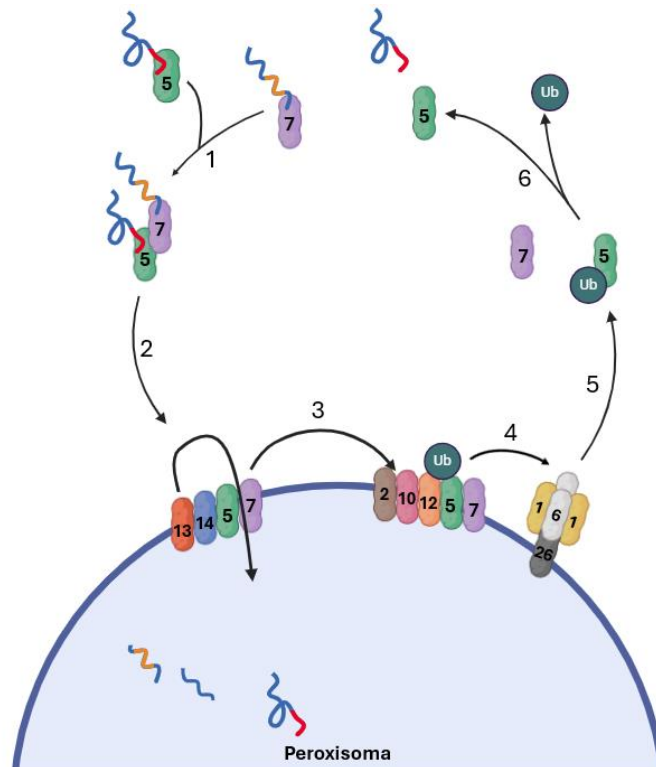


Figura 1. Importación de proteínas de la matriz peroxisomal. Las proteínas de matriz se unen a las proteínas receptoras citosólicas *PEX5* o *PEX7*. *PEX7* interactúa con *PEX5* para dirigirse al peroxisoma. Una vez unidos, *PEX5* es reconocido por el complejo de anclaje peroxisomal formado por *PEX13* y *PEX14* y posteriormente, las proteínas de matriz son importadas al lumen peroxisomal. Tras la importación, *PEX5* es monoubiquitinada por el complejo de ligasa E3 *PEX2-PEX10-PEX12*. Luego, el complejo *PEX1-PEX6-PEX26* libera la *PEX5* monoubiquitinada de la membrana peroxisomal y una vez en el citosol, *PEX5* monoubiquitinada se desubiquitina. *PEX5* y *PEX7* quedan libres en el citosol para participar en una nueva importación de proteínas. Ub: ubiquitina. Adaptado de Wanders *et al.* (7)

2.3 Crecimiento, división y proliferación de los peroxisomas

Como se ha mencionado anteriormente, los peroxisomas poseen la capacidad de cambiar su número y tamaño a partir de peroxisomas existentes, mediante fusión de vesículas del RE o de *novo*. Principalmente se forman a partir de peroxisomas preexistentes mediante el modelo de “crecimiento y división”. Este modelo incluye tres etapas: elongación, constricción y fisión (7).

Para llevar a cabo este proceso se necesitan una serie de proteínas específicas. Se han identificado varias proteínas que participan en la fisión: proteína similar a dinamina 1 (DLP1 o DNM1L), proteína de fisión mitocondrial 1 (FIS1) y el factor de fisión mitocondrial (MFF). También se ha descrito que intervienen tres proteínas *PEX11* diferentes - *PEX11 α* , *PEX11 β* y *PEX11 γ* - que difieren en sus funciones y genes codificantes. Cuando existe una sobreexpresión de *PEX11 α* o *PEX11 β* se produce un aumento del número de peroxisomas. De ellos, *PEX11 α* se relaciona con la proliferación, mientras que *PEX11 β* participa en la elongación y constricción de los peroxisomas. *PEX11 γ* participa en la importación de proteínas de la membrana peroxisomal en las vesículas peroxisomales que derivan del RE. También se ha descubierto que *PEX11* recluta DLP1 a la membrana peroxisomal mediante la interacción con las proteínas FIS1 y MFF (7).

DLP1 participa en la fisión de los peroxisomas y mitocondrias. Cuando DLP1 se activa por *PEX11 β* y se une a las proteínas de membrana FIS1 y MFF, se oligomeriza en estructuras con forma de anillos en los sitios de constricción y provoca la ruptura (escisión) de las membranas (7).

FIS1, MFF y GDAP1 (proteína 1 asociada a la diferenciación inducida por gangliósidos) son proteínas de membrana que se encuentran en los peroxisomas y mitocondrias y participan en la fisión de ambos. Cuando hay una depleción de estas proteínas, los peroxisomas adquieren una forma alargada (7).

3. FUNCIONES METABÓLICAS

Los peroxisomas humanos contienen más de 50 tipos de enzimas, teniendo la mayoría actividad catalizadora.

3.1 β -oxidación de ácidos grasos

La β -oxidación de ácidos grasos ocurre en casi todos los tipos de células y organismos. En las células eucariotas, la ruta tiene lugar en los peroxisomas y en las mitocondrias, pero en plantas y levaduras, se da exclusivamente en los peroxisomas (5). En las mitocondrias y en los peroxisomas se producen cuatro procesos químicos: deshidratación, hidratación, deshidrogenación y tiólisis. Aunque los procesos de β -oxidación que se llevan a cabo en las mitocondrias y los peroxisomas presentan ciertas similitudes, poseen diferentes propósitos. Los peroxisomas llevan a cabo la oxidación de ácidos grasos menores que deben ser degradados, proceso que no puede tener lugar en las mitocondrias (7). En los peroxisomas, el flavín adenín dinucleótido (FADH_2) reacciona con oxígeno (O_2) para producir peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que mediante la catalasa peroxisomal es convertido en agua (H_2O) y O_2 . La eliminación del H_2O_2 es imprescindible, ya que presenta una elevada toxicidad (5,8,9).

3.2 Biosíntesis de éteres de fosfolípidos

Los éteres de fosfolípidos son una clase especial de lípidos que presentan un enlace éter en la posición sn-1 de la cadena principal del glicerol con un enlace alquilo o vinilo que conecta un alcohol graso (5). En la síntesis de los éteres de fosfolípidos participan tanto los peroxisomas como el RE. La acil-dihidroxiacetona es el precursor para la síntesis de los éteres de fosfolípidos. En primer lugar, los ácidos grasos deben ser activados para formar acil-CoA. Posteriormente, el acil-CoA se usa para acilar la DHAP en la posición sn-1 mediante la glicerona-fosfato O-aciltransferasa (GNPAT) (7,10). Los plasmalógenos son los éteres de fosfolípidos más abundantes, los cuales tienen función antioxidante y participan en procesos de diferenciación celular, señalización y modulación y función de membranas (11,12). Estos se encuentran principalmente en el corazón y cerebro (7).

3.3 α -oxidación de ácidos grasos

Los ácidos grasos (AG) que tienen en el tercer átomo de carbono un grupo metilo (3-metil) no pueden ser metabolizados mediante procesos de β -oxidación, y necesitan sufrir un acortamiento de la cadena de carbonos hasta llegar a ácidos grasos 2-metil (7). Un ejemplo de AG 3-metil es el ácido fitánico, que es ingerido en la dieta y no puede ser sintetizado por las células eucariotas humanas. El producto de la α -oxidación del ácido fitánico es el ácido pristánico, que participa en la activación del *Peroxisome Proliferator Activated Receptor α* (PPAR α) (13), siendo fundamental para el metabolismo de lípidos y homeostasis energética (14,15). El PPAR α se activa por la unión de ácidos grasos, fibratos o eicosanoides y se encarga de regular la transcripción de genes relacionados con el metabolismo de lípidos y glúcidos (16).

3.4 Desintoxicación de glioxilato

En la desintoxicación de glioxilato, el papel de los peroxisomas es fundamental. La enzima alanina-glioxilato aminotransferasa (AGT) peroxisomal se encarga de la transformación de glioxilato a glicina. Esta enzima se expresa principalmente en el hígado, aunque en menor medida también en los riñones. Cuando hay un déficit de la enzima AGT, el glioxilato se convierte en oxalato a partir de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) (5). El oxalato producido no puede eliminarse por los riñones precipitando en estos y dando lugar a fallos renales (7).

3.5 Síntesis de ácidos biliares y ácido docosaheptaenoico

Mediante la β -oxidación no solo se realiza el catabolismo de los ácidos grasos, sino también la síntesis de ácidos biliares y de DHA, siendo este último un ácido graso poliinsaturado omega-3 (17). Los ésteres de coenzima A (CoA) de los ácidos biliares primarios (ácido quenodesoxicólico y ácido cólico) son producidos mediante el proceso de β -oxidación de ácidos biliares intermedios, dihidroxicolestanoico (DHCA) y trihidroxicolestanoico (THCA). Los ésteres de CoA son convertidos posteriormente en conjugados de taurina o glicina por una enzima peroxisomal del hígado. Una vez conjugados son exportados de los peroxisomas y excretados en la bilis (5).

En cuanto a la síntesis de DHA, también se lleva a cabo mediante un proceso de β -oxidación, pero en este caso su precursor es el ácido tetracosahexaenoico (ácido nisínico) (18).

3.6 Metabolismo redox celular

Los radicales libres formados mediante reacciones enzimáticas dentro de los orgánulos son neutralizados mediante el metabolismo redox. Los peroxisomas contienen enzimas oxidantes, como el FADH_2 que produce H_2O_2 . Las especies reactivas de oxígeno (ROS), como el H_2O_2 , producidas en el lumen del peroxisoma, son eliminadas mediante enzimas antioxidantes como la catalasa o la peroxidasa contenida en el peroxisoma. La catalasa no necesita ningún cofactor reductor para reducir H_2O_2 en agua a diferencia de la peroxidasa, que necesita glutatión para llevar a cabo este proceso (5,19).

4. COMUNICACIÓN Y TRÁFICO DE MOLÉCULAS

Los peroxisomas presentan regiones de contacto mediante anclajes proteicos con otros orgánulos. Para la comunicación con otros orgánulos, forma sitios de contacto con la membrana (MCS), que son principalmente con el RE, mitocondrias y gotitas lipídicas (Figura 2). Se ha visto que el 90% de los peroxisomas de la célula mantienen contacto con el RE, mientras que solo un 20 y 15% mantienen contacto con las mitocondrias y las gotitas lipídicas, respectivamente, y un 5% con otros orgánulos (20).

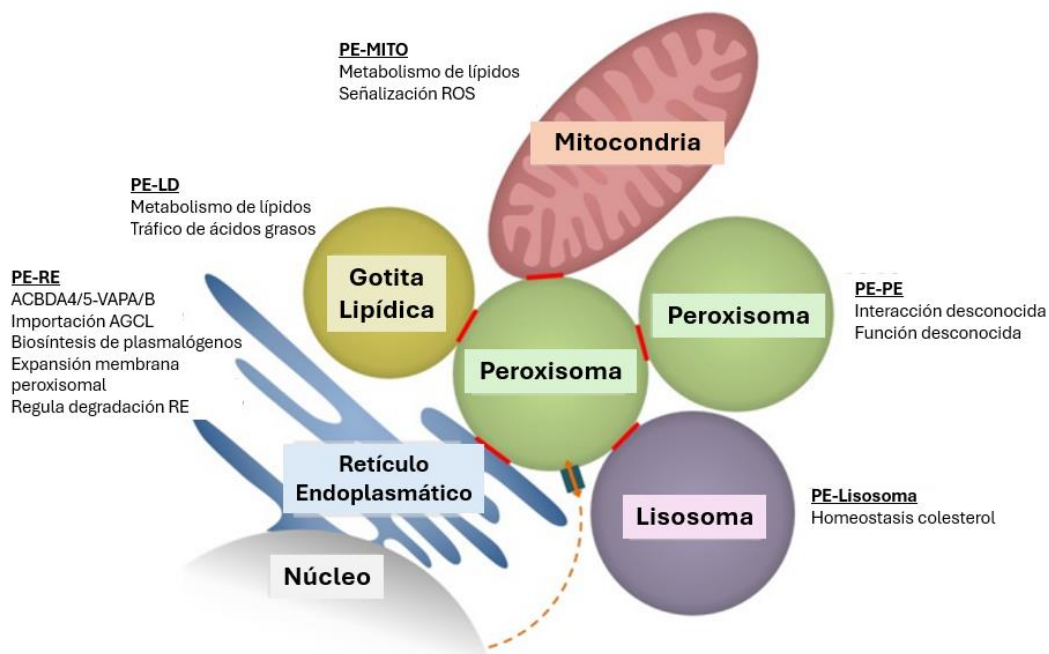


Figura 2. Comunicación entre los peroxisomas y otros componentes celulares como los lisosomas, RE, mitocondria, gotita lipídica, y otros peroxisomas y sus funciones. LD (gotita lipídica), PE (peroxisoma), RE (retículo endoplasmático), MITO (mitocondria). Adaptado de Schrader *et al.* (21).

Los peroxisomas y RE están relacionados en la importación de ácidos grasos de cadena larga, biosíntesis de plasmalógenos, el tráfico de colesterol, siendo todo esto necesario para el crecimiento de la membrana peroxisomal. El contacto entre los peroxisomas y RE se hace mediante complejos de anclaje en los MCS peroxisoma-RE (Figura 3). También se relaciona con la regulación de la degradación del RE durante el estrés del RE (22,23). Estos complejos de anclaje se forman mediante una interacción entre proteínas. Las proteínas ACBD4 y ACBD5 (ACBD: dominio de unión a acil-CoA) del peroxisoma interactúan con las proteínas VAPA/B del RE, función que también puede llevar a cabo la proteína MOSPD2 del RE, pero todavía no ha sido demostrado experimentalmente. Por último, la proteína BAP31 del RE interactúa con la proteína FIS1 del peroxisoma, contribuyendo también a la formación de MCS peroxisoma-RE (21).

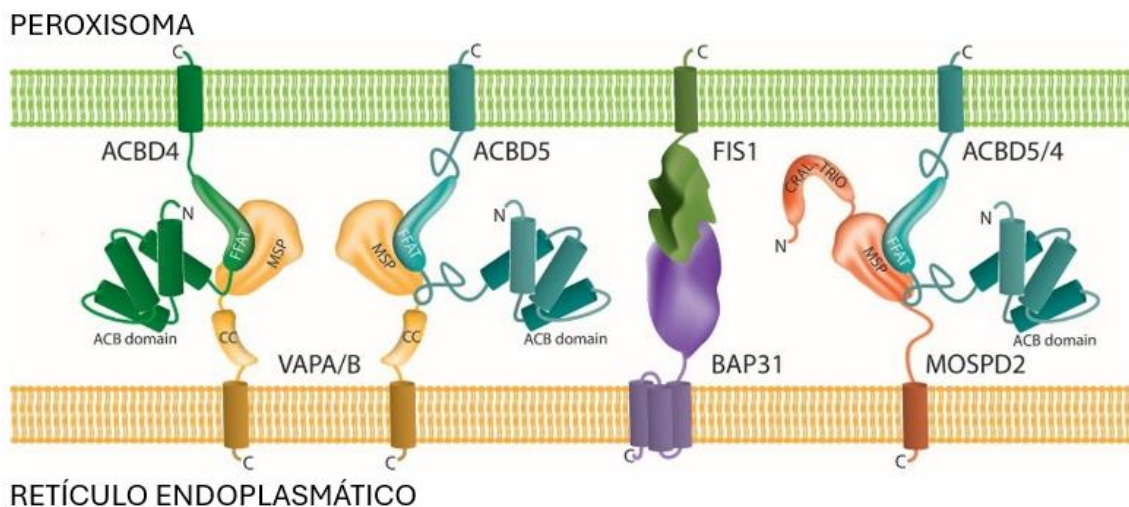


Figura 3. Complejos de anclaje en los MCS (complejos de anclaje en los sitios de contacto con la membrana) del peroxisoma-RE (retículo endoplasmático). FFA (dos fenilalaninas (FF) en un tracto ácido), CC (dominio de hebra enrollada), MSP (dominio de proteína espermática principal), ACBD (dominio de unión a acil-CoA), CRAL (dominio de unión retinaldehído celular), TRIO (dominio funcional triple trío). Adaptado de Schrader *et al.* (21)

Varios estudios han demostrado una relación importante entre peroxisomas y mitocondrias. Estos están relacionados metabólicamente a través del acetil-CoA, siendo esta molécula el resultado final de la β -oxidación de ácidos grasos y el punto de partida del Ciclo de Krebs en la mitocondria. Se ha demostrado que entre estos dos orgánulos hay una relación para el mantenimiento de los niveles de ROS y la β -oxidación. También se ha descrito una ruta de transporte vesicular entre ambos orgánulos (24).

Finalmente, se ha identificado contacto con lisosomas para la entrada de colesterol libre dentro de los peroxisomas. Los peroxisomas también participan en la regulación de la lipólisis al interactuar directamente con las gotas lipídicas. Este contacto les permite importar los lípidos almacenados en ellas y contribuir a la regulación de la actividad de las lipasas que actúan sobre dichas gotitas (23).

5. ENFERMEDADES DE LA BIOGÉNESIS DEL PEROXISOMA

Los trastornos de la biogénesis de los peroxisomas se clasifican en dos grupos: los trastornos del espectro de Zellweger (ZSD) y la condrodysplasia punctata rizomélica tipo 1. Se ha identificado una variante más leve que afecta también a la biogénesis de los peroxisomas, que es el Síndrome de Heimler, aunque únicamente se han diagnosticado 4 casos en el mundo (3). La tabla 1 resume las principales características clínicas de los trastornos de la biogénesis de los peroxisomas.

5.1 Trastornos del espectro de Zellweger

Los trastornos del espectro de Zellweger presentan herencia autosómica recesiva causada por mutaciones en los genes *PEX*. Estas mutaciones afectan a la biogénesis de los peroxisomas, provocando la reducción o ausencia de peroxisomas funcionales. Estos trastornos se han relacionado con mutaciones en 13 genes *PEX*, si bien la mutación más común se encuentra en el gen *PEX1*, observándose en más del 60% de los pacientes. Presenta una incidencia de 1 de cada 50.000 a 100.000 nacidos vivos (25,26).

El espectro incluye el síndrome de Zellweger, la adrenoleucodistrofia neonatal y la enfermedad de Refsum infantil (3).

5.1.1 Fisiopatología

Los trastornos del espectro de Zellweger se deben a mutaciones en 13 genes *PEX* diferentes, si bien el gen más comúnmente mutado es *PEX1*, lo que provoca una disminución o eliminación de la actividad de la proteína *PEX1*, causando un defecto en la importación de enzimas a los peroxisomas. Por ello, las células van a presentar menos número de peroxisomas funcionales (Figura 4). Se ha visto que mutaciones en los genes *PEX12*, *PEX13* y *PEX16* conducen a fenotipos más leves. Dependiendo de la proteína *PEX* afectada y la gravedad o tipo de mutación, van a provocar un mal funcionamiento o una disminución de peroxisomas (27).

La disminución del número de peroxisomas y su incapacidad de importar proteínas peroxisomales resulta en la alteración de las rutas metabólicas en las que participa. Así, este trastorno se caracteriza principalmente por la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) como DHA, y la disminución de plasmalógenos, aunque también aparece un incremento de los ácidos fitánico y pristánico, o un incremento de los precursores de ácidos biliares entre otros. Las enzimas acil-CoA oxidasa 1 o acil-CoA reductasa actúan en los peroxisomas y la disminución o disfunción de estos provoca una disminución de la función de estas enzimas (27).

El incremento de AGCML es un parámetro patognomónico de este trastorno, y pueden encontrarse aumentados en suero y/o fibroblastos. Si se produce una deficiencia o disfunción de la enzima acil-CoA oxidasa 1, los AGCML no pueden

ser metabolizados, acumulándose en los tejidos, provocando inflamación, toxicidad y daño. Hay en ocasiones que se encuentran aumentados en suero, pero en los fibroblastos los niveles son normales, lo que se conoce como mosaicismo peroxisomal (27).

La deficiencia de la enzima acil-CoA reductasa provoca una disminución de los plasmalógenos, al haber un número reducido o peroxisomas disfuncionales. Esto deteriora la estructura y función de la membrana celular, provocando daños principalmente en el sistema nervioso central debido a la desmielinización que causa (27).

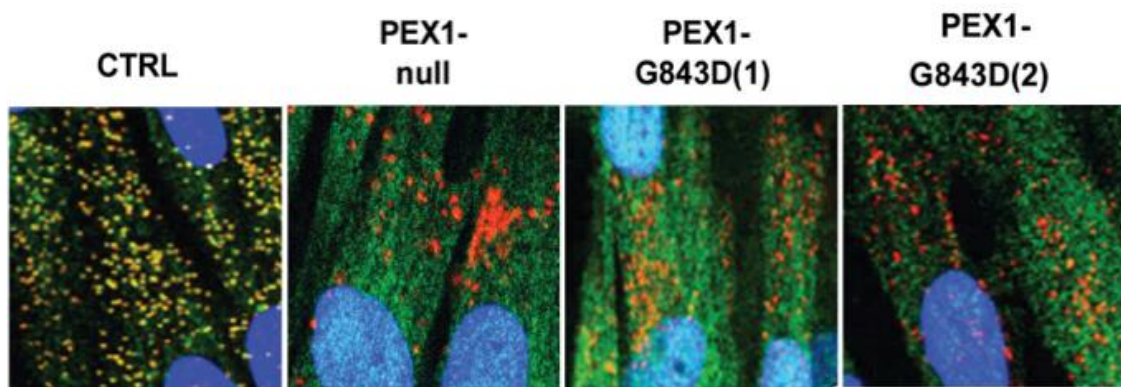


Figura 4. Microscopía de inmunofluorescencia en fibroblastos primarios marcando la catalasa y la proteína de membrana peroxisomal ABCD3. Fibroblastos primarios de paciente control (CTRL), un paciente con Trastornos de la biogénesis de peroxisomas, espectro del síndrome de Zellweger (PBD-ZSS) sin función residual de *PEX1* (*PEX1*-null) y dos pacientes con PBD-ZSS homocigotos para la mutación *PEX1*-G843D (*PEX1*-G843D (1) y *PEX1*-G843D (2)). En CTRL se observan puntos amarillos, indica que ABCD3 y la catalasa están correctamente localizados, siendo peroxisomas funcionales. En *PEX1*-null se observan aglomeraciones rojas (catalasa), indica que la catalasa no se encuentra correctamente dentro de los peroxisomas. En *PEX1*-G843D (1) y *PEX1*-G843D (2) se observan menos puntos amarillos que en CTRL, pero más que en *PEX1*-null, lo que sugiere que los peroxisomas son parcialmente funcionales. Rojo (catalasa), verde (proteína ABCD3), azul (núcleo celular) y amarillo (coincidencia de ABCD3 y catalasa) (28).

5.1.2 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones se presentan desde el nacimiento o los primeros meses de vida, pudiendo apreciarse alteraciones desde el periodo gestacional. Hay que tener en cuenta que dependiendo de la edad en la que se manifieste, los síntomas clínicos van a ser diferentes. Además, dependiendo del gen que se encuentre alterado, aparecerán unas manifestaciones u otras, relacionadas con la gravedad. En la clínica, siempre van a aparecer manifestaciones neurológicas de distinto tipo, producidas por alteración de la migración neuronal, disgenesias del cuerpo calloso, leucodistrofia y atrofia cerebral, causando hipotonía, neuropatía periférica, ataxia, encefalopatías severas, mieloneuropatía y convulsiones. Las manifestaciones neurológicas pueden ir acompañadas de otras alteraciones (26,27):

- Fallo en el crecimiento
- Hipoacusia neurosensorial
- Discapacidad visual: retinopatía pigmentaria y/u opacidad corneal, atrofia o hipoplasia óptica, glaucoma y manchas de Brushfield.
- Manifestaciones cutáneas: ictiosis.
- Manifestaciones hepato-digestivas: cirrosis, fibrosis, colestasis, esteatorrea. Además, es frecuente que aparezca ictericia y hepatomegalia. Hay un aumento de transaminasas y transferrina sérica, hipocolesterolemia y tiende a la hipoglucemia.
- Malformaciones cráneo-faciales: frente prominente, occipucio plano, inclinación mongoloide de los ojos, raíz nasal baja y ancha, paladar ojival, mandíbula inferior más pequeña de lo normal, fontanelas agrandadas o anomalías del pabellón auricular.
- Anomalías esqueléticas: pies zambos, torsión del pulgar y calcificaciones patelares y acetabulares.
- Insuficiencia renal: quistes renales.
- Insuficiencia suprarrenal.

5.1.3 Diagnóstico

Se realiza mediante la combinación de métodos clínicos y de laboratorio, siendo fundamental un diagnóstico precoz (3,27).

- Diagnóstico bioquímico: se miden marcadores que se pueden encontrar alterados en este espectro:
 - Aumento de AGCML en suero y/o fibroblastos (parámetro patognomónico), su análisis se realiza principalmente mediante cromatografía de gases capilar.
 - Disminución de plasmalógenos en las células.
 - Incremento de los ácidos fitánico y pristánico. Estos metabolitos podrían no encontrarse aumentados en el primer mes de vida, ya que son de origen exógeno.
 - Incremento de los precursores de los ácidos biliares (DHCA y THCA) en suero u orina, determinados mediante cromatografía de gases seguida de espectrometría de masas.
 - Disminución del DHA. Su determinación es útil para hacer ajuste dietético.
 - Recuento del número de peroxisomas.
 - Elevación del ácido pipecólico.
- Diagnóstico molecular: mediante la utilización de paneles genómicos y búsqueda de mutaciones en los diferentes genes *PEX*.
- Diagnóstico prenatal: indicado en todos los casos con riesgo elevado. Para ello se requiere una biopsia corial entre la semana 10 y 12 de gestación o una amniocentesis entre las semanas 15 y 18. Los marcadores que más se usan son los AGCML y los plasmalógenos.

5.1.4 Manejo y tratamiento

Este espectro de trastornos se caracteriza por tener una rápida progresión, además de tener alta tasa de mortalidad. El tratamiento es sintomático junto con medidas de apoyo para mejorar la calidad de vida, ya que no existe tratamiento etiológico. Debe ser precoz e interdisciplinario para intentar evitar o frenar la progresión de la enfermedad, además de evitar posibles manifestaciones clínicas en los diferentes órganos afectados y tratar complicaciones que vayan apareciendo. El mayor deterioro se produce durante la gestación, pero no existe tratamiento prenatal (27).

La dieta debe ser completa, equilibrada, baja en grasas, y se debe evitar alimentos ricos en ácido fitánico (leche de vaca, verduras de hoja verde, ciertos pescados y grasas de rumiantes). Se recomiendan suplementos de vitaminas liposolubles (A, D, E y K). Se ha visto utilidad en la administración exógena de DHA, importante para el desarrollo y función del cerebro y retina. En la mayoría de los pacientes es común la presencia de convulsiones, siendo necesario un tratamiento anticonvulsivo, como lamotrigina, clonazepam o topiramato (26).

En relación con la pérdida de audición, se deben usar audífonos o implantes cocleares. Se deben realizar evaluaciones oftalmológicas periódicas y usar gafas en caso de requerirlas (26).

Para mantener la función hepática se recomienda la suplementación con vitamina K. Para evitar la acumulación de precursores anormales de ácidos grasos, se recomienda la administración de ácido cólico y ácido quenodesoxicólico (26).

Para retrasar la pérdida de masa ósea y prevenir fracturas, es útil la actividad física con pesos y el tratamiento con bifosfonatos (26).

Es muy común la formación de cálculos renales a partir de los 4 años, por lo que se recomienda hacer controles, midiendo el ácido oxálico y la creatinina en la orina, además de hacer ecografías renales. También se ha visto que muchos de los pacientes presentan insuficiencia suprarrenal primaria, y se recomienda medir el cortisol y la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) a partir del año de edad, y poner tratamiento sustitutivo si se encuentran los valores alterados (26).

A pesar de las intervenciones para intentar frenar o retrasar el progreso de la enfermedad, esta presenta un pronóstico desfavorable, lo que supone el fallecimiento de la mayoría de los pacientes afectados en el primer año de vida (26).

5.2 Condrodisplasia Punctata Rizomélica tipo 1

La condrodisplasia punctata rizomélica tipo 1 (RCDP1) es un trastorno de la biogénesis del peroxisoma que presenta herencia autosómica recesiva. La causa de esta enfermedad son defectos del gen *PEX7*, que provocan una deficiencia en la síntesis de plasmalógenos y una acumulación de ácido fitánico. Su incidencia es de 1 cada 100.000 nacidos vivos. Se pueden diferenciar dos

formas clínicas de presentación, grave o mortal, y leve o benigna según la actividad enzimática residual y las manifestaciones clínicas (29,30).

5.2.1 Fisiopatología

El gen *PEX7* codifica la peroxina 7, que funciona como receptor del motivo PTS2 e importa las proteínas que contienen el motivo PTS2 al peroxisoma. El defecto en *PEX7* impide la importación al peroxisoma de ciertas enzimas. La dihidroxiacetona fosfato aciltransferasa (DHAP-AT), alquil-DHAP sintasa (ADHAPS) o fitanoil-CoA hidroxilasa (PHYH) son algunas de las enzimas con señal PTS2 que *PEX7* reconoce y transporta al interior del peroxisoma. La DHAP-AT y la ADHAPS son esenciales en la biogénesis de plasmalógenos, y su déficit provoca una deficiencia de estos. La PHYH cataliza la α -oxidación del ácido fitánico, por lo que su deficiencia provoca la acumulación de ácido fitánico, generando neurotoxicidad y daño en la mielina (31).

5.2.2 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas aparecen desde el periodo prenatal, incluso pudiendo apreciarlas durante la gestación (29,31).

- Anomalías esqueléticas: acortamiento rizomélico de las extremidades, siendo más común en los húmeros. Suelen tener contracturas, rigidez y dolor en las articulaciones. Estenosis espinal y cifosis cervical.
- Cataratas: son bilaterales, afectando a casi todos los pacientes, y pueden estar presentes desde el nacimiento o aparecer en los primeros meses.
- Retraso en el crecimiento: al nacimiento ya presentan un peso, longitud y circunferencia de la cabeza inferior a lo normal, pero con el paso del tiempo el retraso del crecimiento se hace mucho más evidente.
- Discapacidad intelectual: los coeficientes intelectuales suelen ser menores de 30. La mayoría adquiere habilidades tempranas de desarrollo, pero en edades más tardías, ya no adquieren habilidades que un niño normal desarrollaría a partir de los 6 meses.
- Convulsiones: se producen sacudidas mioclónicas, con una media de aparición de 2 años y medio.
- Infecciones respiratorias de repetición: se producen por la combinación de una serie de factores como la inmovilización, aspiración, afección neurológica y el tórax pequeño.
- Cardiopatía congénita: tetralogía de Fallot, estenosis pulmonar periférica, y en menos ocasiones, prolapso de la válvula mitral.
- Eccema, ictiosis y erupciones cutáneas.
- Obstrucción de la unión ureteropélvica.
- Hipospadias y criptorquidia.

Tabla 1. Enfermedades de la biogénesis del peroxisoma.

Grupo	Enfermedades	Genes implicados	Signos y Síntomas	Esperanza de vida	Diagnóstico bioquímico	Manejo clínico
Espectro de Zellweger	Síndrome de Zellweger	PEX1 PEX2 PEX3 PEX5 PEX6 PEX10 PEX12 PEX13 PEX14 PEX16 PEX19 PEX26	Retraso en el crecimiento, fontanelas grandes, macrocefalia, cara plana y redonda, micrognatia, sordera, defecto del tabique ventricular, hipoplasia pulmonar, hepatomegalia, disgenesia biliar intrahepática, hiperplasia pilórica, hipospadias o clitoromegalia, hidronefrosis, microquistes corticales renales, epifisis punteadas, cúbito valgo, retraso mental severo, hipotonía, convulsiones, hiporreflexia, agenesia/hipoplasia cuerpo calloso, glándulas suprarrenales pequeñas	Muerte en el primer año de vida	↓ plasmalógenos en las células. ↑ ácidos fitánicos y pristánico ↑ DHCA y THCA ↓ ácido docosahexaenoico (DHA) ↑ ácido pipecólico.	Dieta baja en ácido fitánico, DHA, vitaminas A, D, E y K, audífonos o implante coclear, clonazepam o lamotrigina, actividad física, bifosfonatos, derivación al odontólogo, cortisona.
	Adrenoleucodistrofia neonatal	PEX1 PEX5 PEX6 PEX10 PEX12 PEX13 PEX26	Hipoplasia tercio medio facial, retinitis pigmentaria, sordera neurosensorial atrofia óptica, nariz picuda, hepatomegalia, cirrosis, disfunción suprarrenal, deformidades esqueléticas, hipotonía, leucodistrofia, retraso del desarrollo, retraso psicomotor grave, neurodegeneración rápida, convulsiones.	Muerte en el primer o segundo año de vida	↑↑ AGCML ↑ del ácido fitánico ↓ de plasmalógenos ↑ ácido pipecólico	Apoyo nutricional, dieta baja en ácido fitánico, vitamina K, audífonos o implante coclear, derivación al oftalmólogo, fisioterapia, cortisona, anticonvulsivos.
	Enfermedad de Refsum infantil	PEX1 PEX2 PEX6 PEX12 PEX16 PEX26	Rinitis pigmentaria, anosmia, atrofia del iris, cataratas, miosis, pérdida auditiva neurosensorial, ataxia, polineuropatía periférica, hipotonía, deterioro sensorial, miocardiopatía, anomalías de conducción cardíaca, malformaciones esqueléticas (metacarpiños y metatarsos acortados), ictosis, discapacidad intelectual, disfunción hepática, convulsiones.	Pueden llegar a la edad adulta	↑↑ del ácido fitánico ↑ de AGCML ↓ de plasmalógenos ↑ ácido pipecólico y THCH y DHCA	Facemulsificación, audífonos o implantes cocleares, vitamina K, terapia primaria de ácidos biliares, gastrostomía, restringir consumo de ácido fitánico, fisioterapia, antiepilépticos.
Condroadipiasa puntata rizomélica tipo 1		PEX7	Retraso del crecimiento, microcefalia, cara plana, sordera neurosensorial, cataratas congénitas, puente nasal bajo, insuficiencia respiratoria, contracturas articulares, acortamiento extremidades, ictosis, alopecia, retraso mental, convulsiones, atrofia cortical.	La mayoría mueren antes de los 2 años	↓ plasmalógeno. ↓ de acil-CoA: dihidroxiacetona fosfato aciltransferasa ↑ de ácido fitánico plasmático 3-oxoacil CoA tiolasa no procesada.	Restricción en la dieta de ácido fitánico, sonda nasogástrica, higiene pulmonar, rehabilitación, fisioterapia, terapia ocupacional, extracción de cataratas, tratamiento anticonvulsivo, vacunas.

5.2.3 Diagnóstico

El diagnóstico se lleva a cabo mediante la sospecha de hallazgos clínicos, radiólogos y de laboratorio sugestivos. La mayoría se diagnostican en el periodo prenatal, pero hay ocasiones en que puede ser detectado en el primer o segundo trimestre de gestación mediante ecografía y estudios bioquímicos de las vellosidades coriales (29).

- Hallazgos clínicos:
 - Extremidades cortas.
 - Defectos esqueléticos: rizomelia, condrodisplasia puntiforme (focos de calcificaciones epifisarias), calcificaciones de los discos vertebrales, protuberancia frontal y puente nasal corto.
 - Alteraciones faciales.
 - Discapacidad intelectual.
 - Cataratas congénitas.
 - Retraso marcado del crecimiento posnatal.
- Pruebas bioquímicas:
 - Deficiencia de plasmalógenos en glóbulos rojos.
 - Acumulación del ácido fitánico.
- Pruebas genéticas: variantes patogénicas en el gen *PEX7*.

5.2.4 Manejo y tratamiento

El tratamiento de la RCDP1 se basa en medidas de apoyo para aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida, y es limitado debido a las múltiples discapacidades con las que nacen, teniendo un pronóstico desfavorable. La mayoría de los pacientes no sobreviven más allá de los 2 años, pero algunos estudios han descrito formas leves de la enfermedad que pueden presentar supervivencias por encima de los 10 años. La principal causa de muerte son las complicaciones respiratorias (29,30).

Algunas de las medidas de apoyo son: la restricción en la dieta de ácido fitánico, evitando su acumulación, y la colocación de una sonda nasogástrica si presenta una mala alimentación y aspiraciones de repetición. Requieren tener una buena higiene pulmonar, y vigilar la función respiratoria, vigilar la visión y extraer las cataratas en caso necesario o seguimiento por cardiología de los defectos cardíacos congénitos. Se recomienda poner vacunación especial, principalmente contra virus respiratorios y así intentar evitar infecciones respiratorias, y tratamiento anticonvulsivo (29,30).

Para el manejo de la discapacidad intelectual y el retraso en el desarrollo, se recomienda realizar un programa de intervención temprana mediante terapias ocupacionales, física, del habla y de la alimentación, contando con un equipo integral de educadores especiales, logopedas, rehabilitadores o fisioterapeutas. Se recomienda realizar un plan de educación individualizado, teniendo en cuenta su retraso motor, del lenguaje, social y cognitivo. Mediante la fisioterapia se va a intentar reducir el riesgo de complicaciones ortopédicas y conseguir mejorar la movilidad (29).

A pesar de los avances en la medicina, el tratamiento de las enfermedades peroxisomales es limitado y sintomático en su gran mayoría (29).

6. PERSPECTIVAS FUTURAS

Actualmente, no existe ningún ensayo clínico público en desarrollo específico para nuevas terapias dirigidas a las enfermedades peroxisomales. Sin embargo, los avances e investigaciones en terapia génica, ARN (ácido ribonucleico) o terapias farmacológicas que se están llevando a cabo para otras patologías pueden llegar a ser una potencial estrategia para el tratamiento de estas enfermedades (32–34).

Entre las terapias más prometedoras destaca la terapia génica con CRISPR-Cas9, una herramienta capaz de localizar y cortar partes específicas del ADN para corregir, eliminar o reemplazar genes defectuosos. Este sistema utiliza una secuencia guía de ARN que dirige a la enzima Cas9 hacia el sitio exacto del genoma que se desea modificar (33).

En humanos, los primeros enfoques con CRISPR-Cas9 se centraron en el tratamiento de la anemia falciforme y las talasemias, con el objetivo de corregir la mutación en células madre hematopoyéticas y restaurar la producción normal de hemoglobina. Los resultados iniciales fueron favorables, demostrando que esta técnica podía revertir síntomas clínicos y mejorar la calidad de vida de los pacientes (32).

Estos avances ofrecen una esperanza real para el desarrollo de terapias futuras que permitan mejorar el manejo clínico y la calidad de vida de los pacientes con enfermedades peroxisomales (33,34).

7. CONCLUSIÓN

Los peroxisomas son orgánulos imprescindibles para el correcto funcionamiento de la célula, desempeñando funciones esenciales. El mal funcionamiento de los peroxisomas puede llegar a ser mortal. Las enfermedades causadas por defectos en la biogénesis de los peroxisomas constituyen un grupo significativo, aunque la enfermedad peroxisomal más frecuente es la adrenoleucodistrofia ligada al X. El tratamiento de los trastornos de la biogénesis peroxisomal es muy limitado y se basa principalmente en el manejo sintomático, siendo esencial el diagnóstico precoz para evitar la aparición o tratar posibles complicaciones. La mayoría de estos pacientes fallecen en los primeros meses de vida. Algunos avances en terapia génica, farmacológica de precisión o basada en ARN podrían llegar a dar un cambio significativo en el manejo clínico de estos pacientes, brindando terapias más personalizadas y, sobre todo, curativas. Sin embargo, la baja prevalencia de estas enfermedades desincentiva y limita el desarrollo de investigaciones que aborden su tratamiento específico.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Okumoto K, Tamura S, Honsho M, Fujiki Y. Peroxisome: Metabolic Functions and Biogenesis. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1299:3–17.
2. Salgado García E. Generalidades y toxíndromes. Doramus A, Farreras P, Rozman C, Cardellach F, Nicolás J, Cervera R, et al., editors. *Farreras Rozman Medicina Interna.* 2020;2497–504.
3. Jordano Montilla A, Maroto García J, Yahyaoui Macías R. Curso de educación continuada en el laboratorio clínico enfermedades peroxisomales: déficit de proteína D-bifuncional. *Cont Lab Clin.* 2022;58:133–45.
4. Cifuentes Cifuentes Y. Errores innatos del metabolismo del recién nacido. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia;2020.
5. Waterham HR, Ferdinandusse S, Wanders RJA. Human disorders of peroxisome metabolism and biogenesis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2016 May 1;1863(5):922–33.
6. Aubourg P, Wanders R. Peroxisomal disorders. *Handb Clin Neurol.* 2013 Jan 1;113:1593–609.
7. Wanders RJA, Baes M, Ribeiro D, Ferdinandusse S, Waterham HR. The physiological functions of human peroxisomes. *Physiol Rev.* 2023;103(1):957–1024.
8. Bajdzienko J, Bremm A. Mammalian pexophagy at a glance. *J Cell Sci.* 2024;137(9).
9. Kao YT, Gonzalez KL, Bartel B. Peroxisome Function, Biogenesis, and Dynamics in Plants. *Plant Physiol.* 2018;176(1):162–77.
10. Zheng J, Wu F. Medication Information. *Pharmacy Information.* 2024 ;13(02):48–55.
11. Gu J, Chen L, Sun R, Wang JL, Wang J, Lin Y, et al. Plasmalogens Eliminate Aging-Associated Synaptic Defects and Microglia-Mediated Neuroinflammation in Mice. *Front Mol Biosci.* 2022;9:815320.
12. Hossain MS, Mawatari S, Fujino T. Biological Functions of Plasmalogens. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1299:171–193.
13. Heim M, Johnson J, Boess F, Bendik I, Weber P, Hunziker W, et al. Phytanic acid, a natural peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonist, regulates glucose metabolism in rat primary hepatocytes. *FASEB J.* 2002;16(7):718–20.
14. Lee CH, Olson P, Evans RM. Minireview: lipid metabolism, metabolic diseases, and peroxisome proliferator-activated receptors. *Endocrinology.* 2003;144(6):2201–7.
15. Jiménez-Sánchez G, Silva-Zolezzi I. Bases bioquímicas y fisiopatológicas de las enfermedades peroxisomales. México: Universidad Nacional

- Autónoma de México. 2003. Recuperado a partir de: <http://bq.unam.mx/mensajebioquimico>.
16. Panadero MI, González MDC, Herrera E, Bocos C. Modulación del PPAR α por agentes farmacológicos y naturales y sus implicaciones metabólicas. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2008 Dec 1;20(6):259–89.
 17. Gil-Campos M, Dalmau Serra J. Importancia del ácido docosahexaenoico (DHA): funciones y recomendaciones para su ingesta en la infancia. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2010 Sep 1;73(3):142.e1-142.e8.
 18. Wanders RJA, Ferdinandusse S, Brites P, Kemp S. Peroxisomes, lipid metabolism and lipotoxicity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2010 Mar 1;1801(3):272–80.
 19. Wang X, Li S, Liu Y, Ma C. Redox regulated peroxisome homeostasis. *Redox Biol*. 2015 Apr 1;4:104–8.
 20. Sacanelles RS. Peroxisomas: organelos polifacéticos. 2008 Sep;85–92.
 21. Schrader M, Kamoshita M, Islinger M. Organelle interplay—peroxisome interactions in health and disease. *J Inherit Metab Dis*. 2020;43(1):71–89.
 22. Hua R, Cheng D, Coyaude É, Freeman S, Di Pietro E, Wang Y, et al. VAPs and ACBD5 tether peroxisomes to the ER for peroxisome maintenance and lipid homeostasis. *J Cell Biol*. 2017;216(2):367–77.
 23. Di Cara F, Savary S, Kovacs WJ, Kim P, Rachubinski RA. The peroxisome: an up-and-coming organelle in immunometabolism. *Trends Cell Biol*. 2023;33(1):70–86.
 24. Espí Bardisa J. Coordinación de la actividad peroxisomal y mitocondrial en la adaptación a estrés osmótico [Trabajo de Fin de Grado]. Valencia: Universidad Politécnica de Valencia. 2016. Recuperado a partir de: <https://riunet.upv.es/entities/publication/b0e762ec-ae22-418d-8193-88176491bc7b>
 25. Yergeau C, Coussa RG, Antaki F, Argyriou C, Koenekoop RK, Braverman NE. Zellweger Spectrum Disorder. *Ophthalmology*. 2020;130(12):1313–26.
 26. Braverman NE, Raymond GV, Rizzo WB, Moser AB, Wilkinson ME, Stone EM, et al. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. *Mol Genet Metab*. 2015;117(3):313.
 27. Gil Ortega JÁ Cocho Merinero MD, Gil ortega Coordinadores José Ángel Cocho Begoña Merinero D, Edición 2ª. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los Errores Congénitos del Metabolismo. 2018. 219–237 p.
 28. Klouwer FCC, Falkenberg KD, Ofman R, Koster J, van Gent D, Ferdinandusse S, et al. Autophagy inhibitors do not restore peroxisomal functions in cells with the most common peroxisome biogenesis defect. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Apr 1;9.

29. Braverman NE, Steinberg SJ, Fallatah W, Duker A, Bober MB. Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata Type 1. 2020 Jan 30 [cited 2025 Mar 12];1–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1270/>
30. Ochoa Gómez L, Royo Pérez D, Montañés NC, Ferrández Longás A, García Jiménez I, Vázquez AB, et al. Condrodisplasia «punctata» rizomélica clásica: comunicación de dos casos con las formas grave y benigna de la afección. Vol. 71, Acta Pediatr Esp. 2013.
31. Leonardo González-Ortiz C, Bibiana S, Leguizamón J, Contreras-García GA. Enfermedad peroxisomal, condrodisplasia rizomelica punctata tipo 1, reporte de caso peroxisomal disorder, rhizomelyc chondrodysplasia punctata type 1, case report. Rev Chil Pediatr. 2017;88(4):511–6.
32. Li L, Mandal PK. Recent advancements in gene therapy for sickle cell disease and β -thalassemia. Frontiers in Hematology. 2024 Sep 27;3:1468952.
33. Wang SW, Gao C, Zheng YM, Yi L, Lu JC, Huang XY, et al. Current applications and future perspective of CRISPR/Cas9 gene editing in cancer. Mol Cancer. 2022;21(1):1–27.
34. Zhang R, Chen L, Jiralerspong S, Snowden A, Steinberg S, Braverman N. Recovery of PEX1-gly843Asp peroxisome dysfunction by small-molecule compounds. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(12):5569–74