



**XXXI Congreso Nacional  
de la Sociedad Española  
de Medicina Interna**

**OVIEDO**  
17-20 Noviembre 2010

Auditorio-Palacio de Congresos  
"Príncipe Felipe"

**II Congreso Ibérico de  
Medicina Interna**

**VII Congreso de la Sociedad  
Asturiana de Medicina Interna**

**La GOTA:**  
**Un modelo de  
investigación traslacional**

**Dr. Juan García Puig,**  
**Unidad Metabólico - Vascular**

**Servicio de Medicina Interna (Prof. Francisco Arnalich),  
Hospital Universitario La Paz, Madrid.**



Hospital Universitario La Paz



**Dra. Rosa Torres Jiménez**  
**Unidad Metabólico - Vascular**  
**Servicio de Bioquímica**  
**Hospital Universitario La Paz, Madrid.**



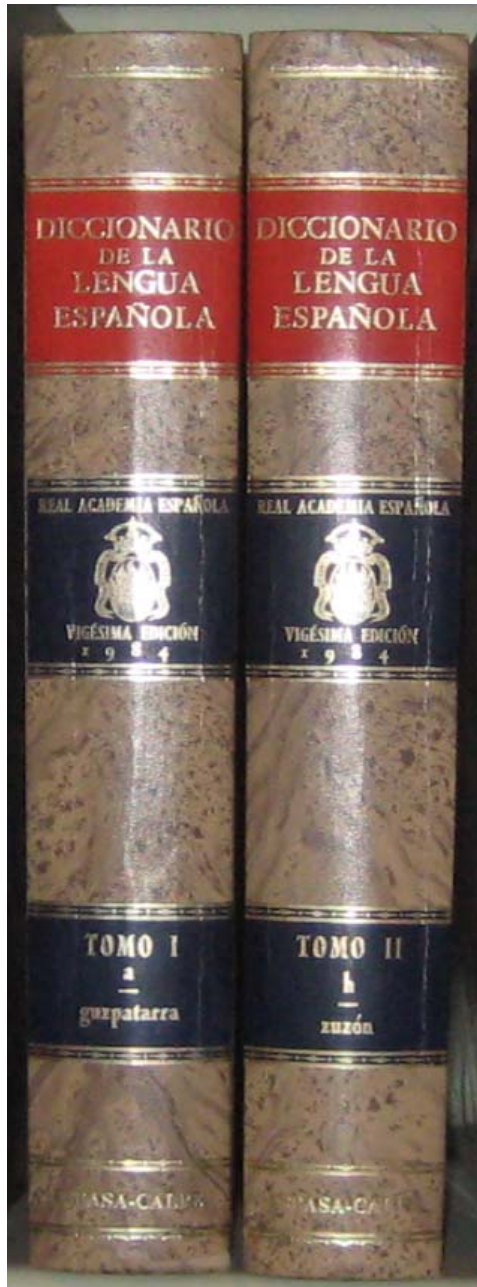
**El Dr. Juan García Puig ha sido consultado por AstraZeneca, BMS, GSK, Novartis, y Pfizer, y ha colaborado en investigaciones de las siguientes empresas farmacéuticas: AstraZeneca, BMS, Boehringer, Chiesi, GSK, Menarini, MSD, Novartis, Recordati, Sanofi-Aventis, Sankyo, y Servier.**

# Índice

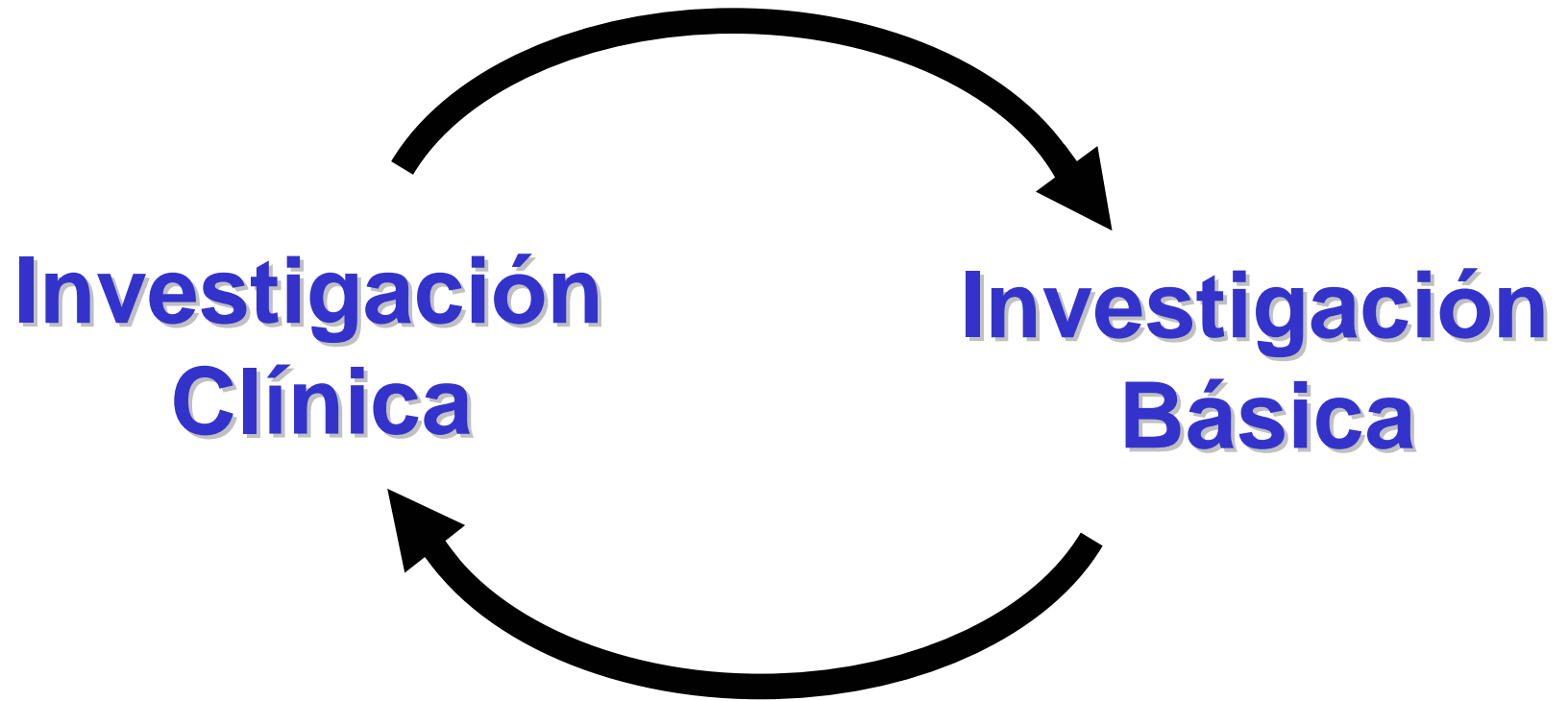
1. ¿Qué es la investigación traslacional?
2. ¿Por qué la **GOTA** / Metab. Purinas?
3. Perspectiva ... de esta investigación.



# Investigación traslacional



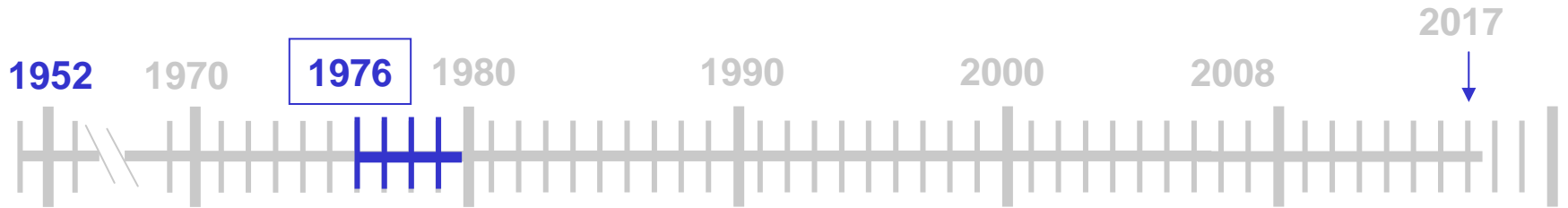
**traslación.** (De *translación*.) f. Acción y efecto de trasladar de lugar a una persona o cosa. || 2. Traslado de una persona del cargo que tenía a otro de la misma categoría. || 3. Traslado de un acto a otra fecha distinta. || 4. Traducción a una lengua distinta. || 5. *Gram.* Figura de construcción, que consiste en usar un tiempo del verbo fuera de su natural significación; como *amara*, por *había amado*; *mañana es*, por *mañana será*, *domingo*. || 6. *Astron. y Mec.* V. **movimiento de traslación.** || 7. *Ret.* **metáfora.** || **de luz.** *Astrol.* Acción de transferir un planeta a otro su luz, y dicese cuando entre dos planetas se halla otro más veloz que ellos.



**Pensando ... en el **Paciente.****

## Índice

1. ¿Qué es la investigación traslacional?
2. ¿Por qué la **GOTA** / Metab. Purinas?
3. Perspectiva ... de esta investigación.



**NOTAS CLINICAS**

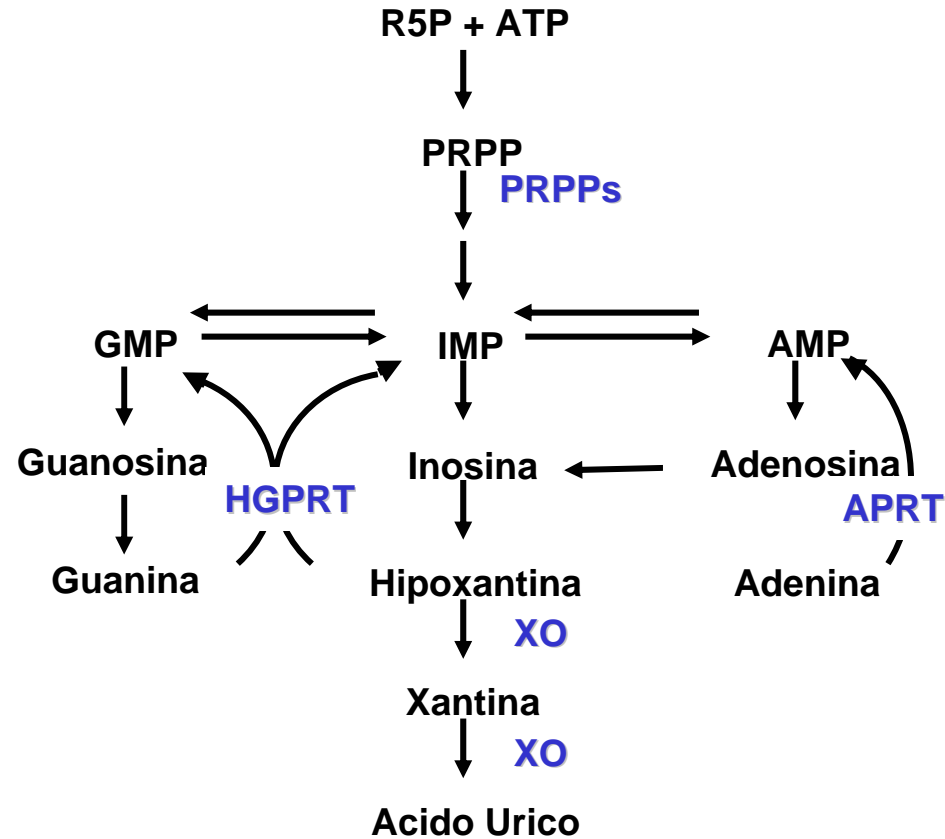
*Med Clin (Barcelona)*, 76: 307-310, 1981

Hipouricemia paraneoplásica en el linfoma de Hodgkin por defecto en la reabsorción tubular postsecretora de ácido úrico

A. Muñoz Sanz \*, F.J. Barbado \*\*, J.M. Peña \*, C. Redondo \*, F. Amalich \*\*, J. García Puig \*\* y J.J. Vázquez \*\*\*

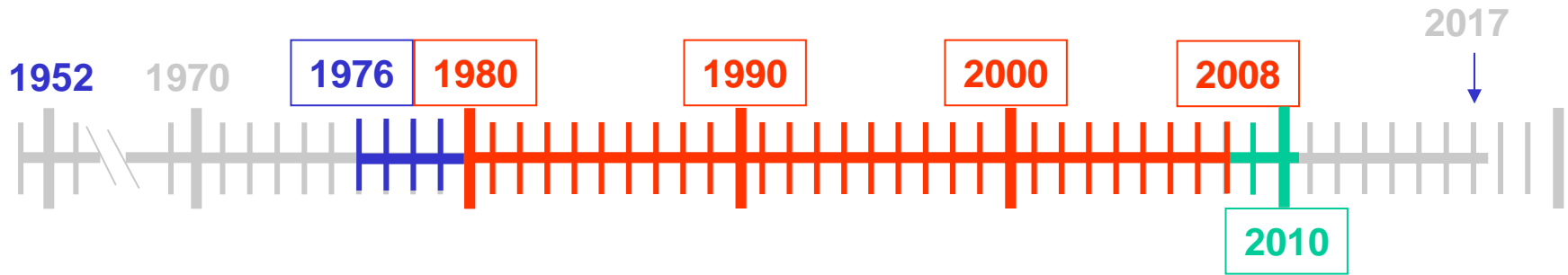
Servicio de Medicina Interna (Jefe de Departamento: Prof. Ortiz Vázquez). Ciudad Sanitaria de la Seguridad Social La Paz y Universidad Autónoma de Madrid

**Metabolismo de las PURINAS**





# Investigación traslacional



## Metabolismo de Purinas

1. Contestar preguntas derivadas de actos médicos.
2. En colaboración con otras especialidades.

# Caricatura del s. XVIII.



*Origin of the Gout*



Hospital Universitario la Paz



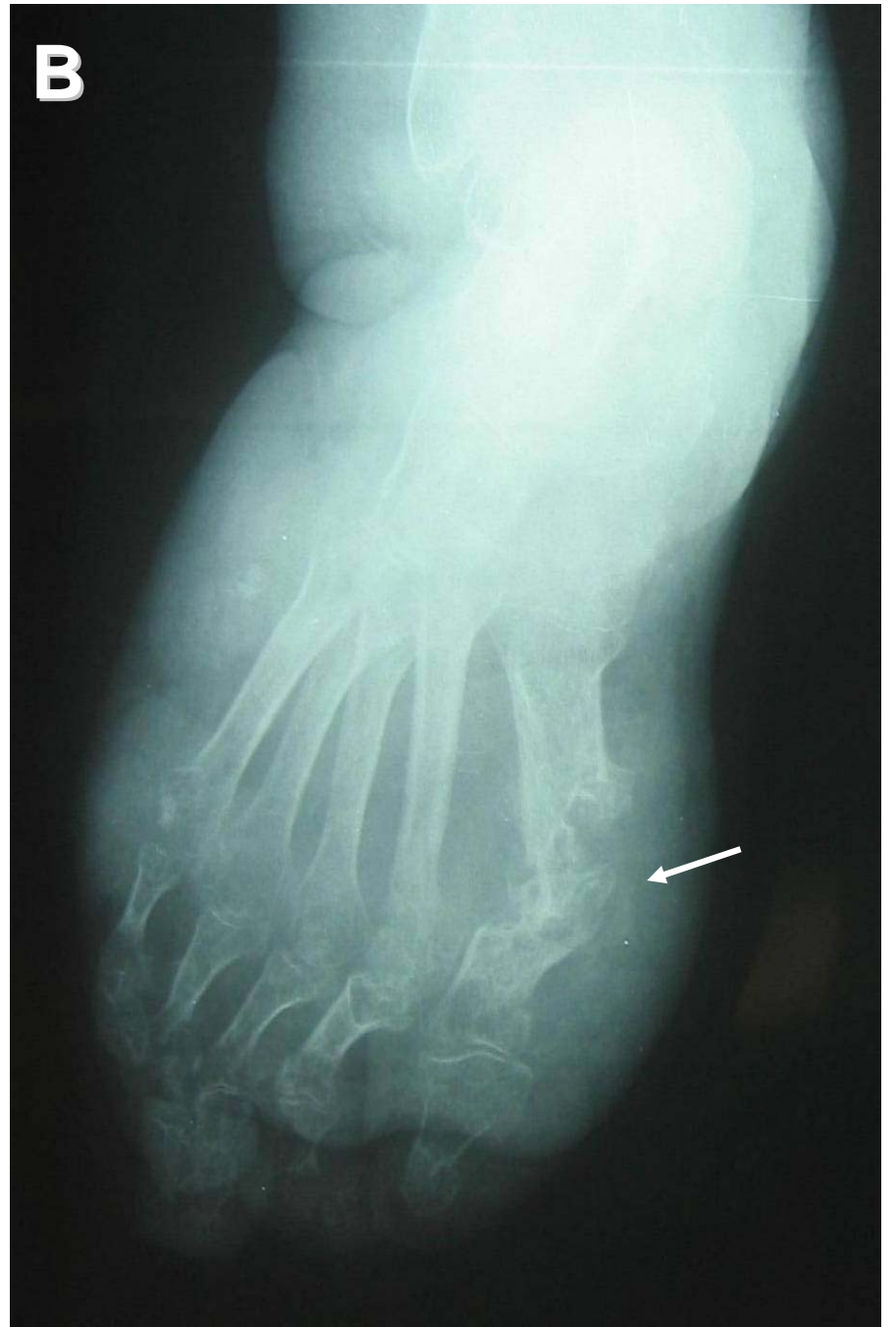






Universitäts

















# GOTA en mujeres.

## Female Gout

### Clinical Spectrum and Uric Acid Metabolism

Juan G. Puig, MD; Alfredo D. Michán, MD; Manuel L. Jiménez, MD; Carlos Pérez de Ayala, MD; Felicitas A. Mateos, MD; Carmen F. Capitán, MD; Eugenio de Miguel, MD; Juan B. Gijón, MD

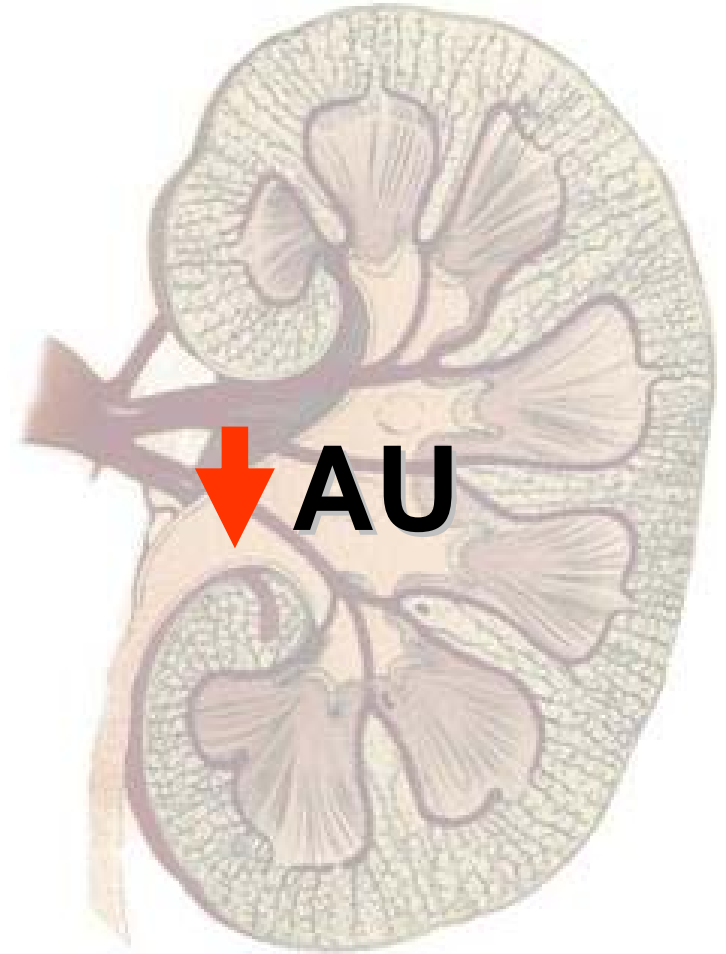
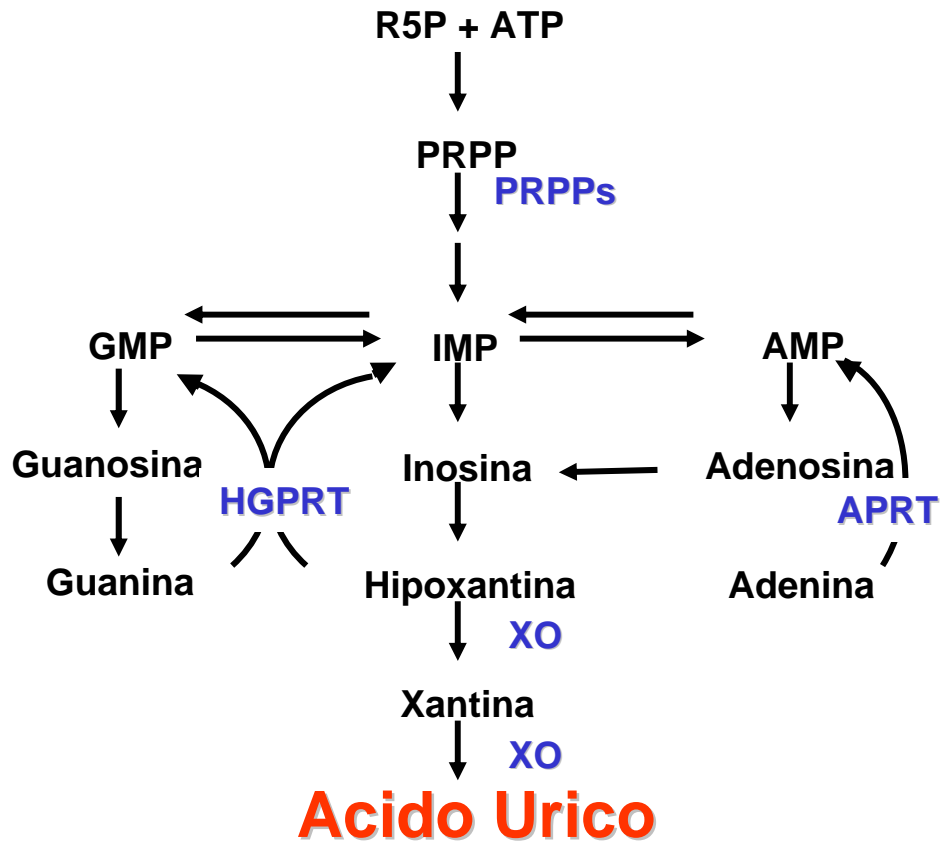
● We reviewed the clinical features and uric acid metabolism in 37 female patients with gout. In 32 female patients (86%), gout was diagnosed after menopause. Among the five premenopausal patients, four had renal insufficiency and one had superactivity of phosphoribosylpyrophosphate synthetase. More than 50% of the female patients had osteoarthritis, hypertension, or renal insufficiency or were treated with diuretics. Comparison with 220 male patients with gout showed that female patients developed gout significantly later, more frequently had associated diseases, and more often were receiving diuretics, whereas significantly more male than female patients had alcoholism. The articular features of gout were similar in both groups. However, the prevalence of tophi was higher and its localization different in female than in male patients. Female patients with gout had a higher mean serum urate concentration and a lower mean urinary uric acid excretion than did male patients with gout. These differences were significant and independent of the effects of age, renal insufficiency, alcoholism, or previous diuretic intake. Renal underexcretion of uric acid appears to be more severe in female than in male patients with gout.

(Arch Intern Med. 1991;151:726-732)

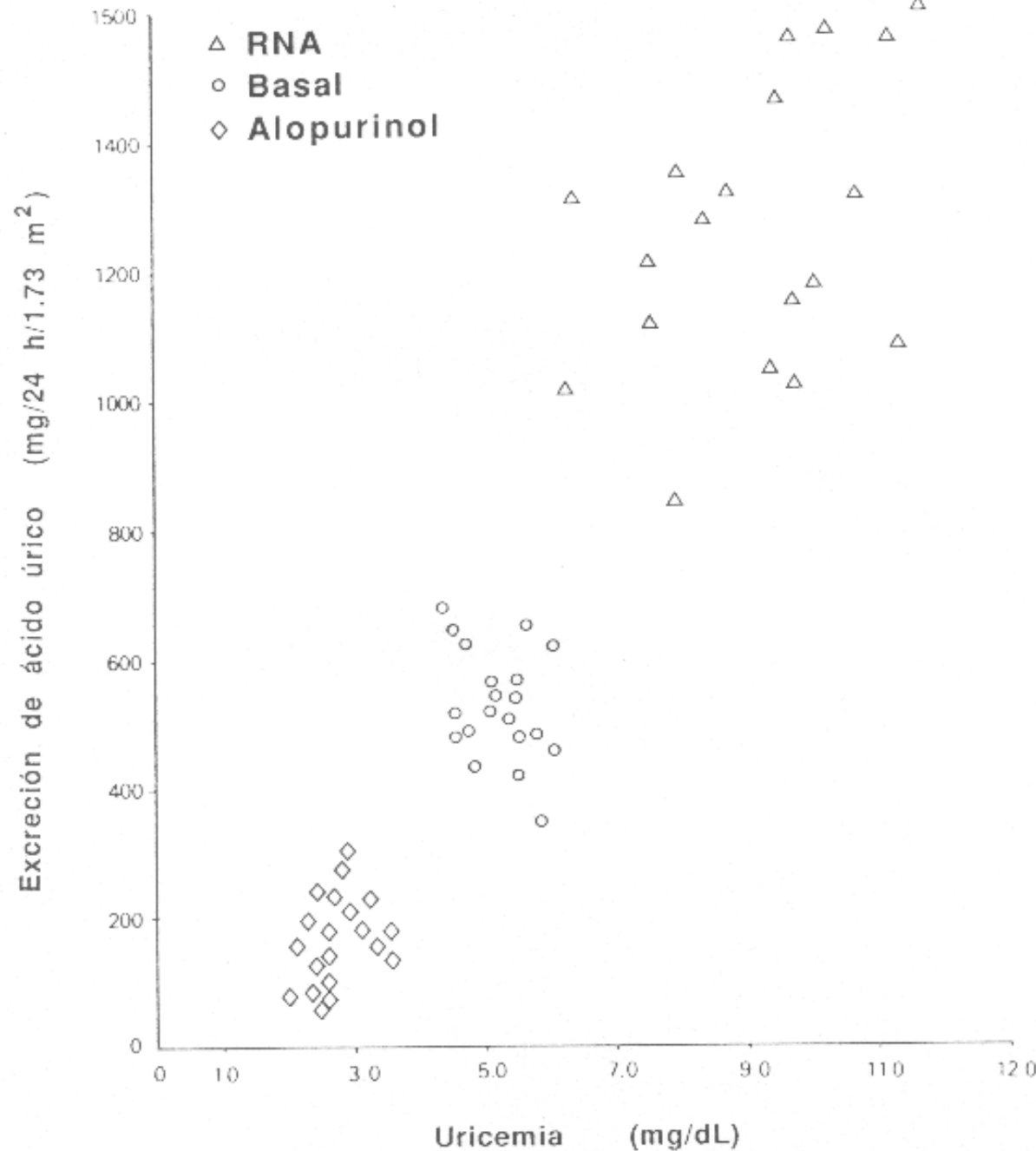




## Metabolismo de las PURINAS

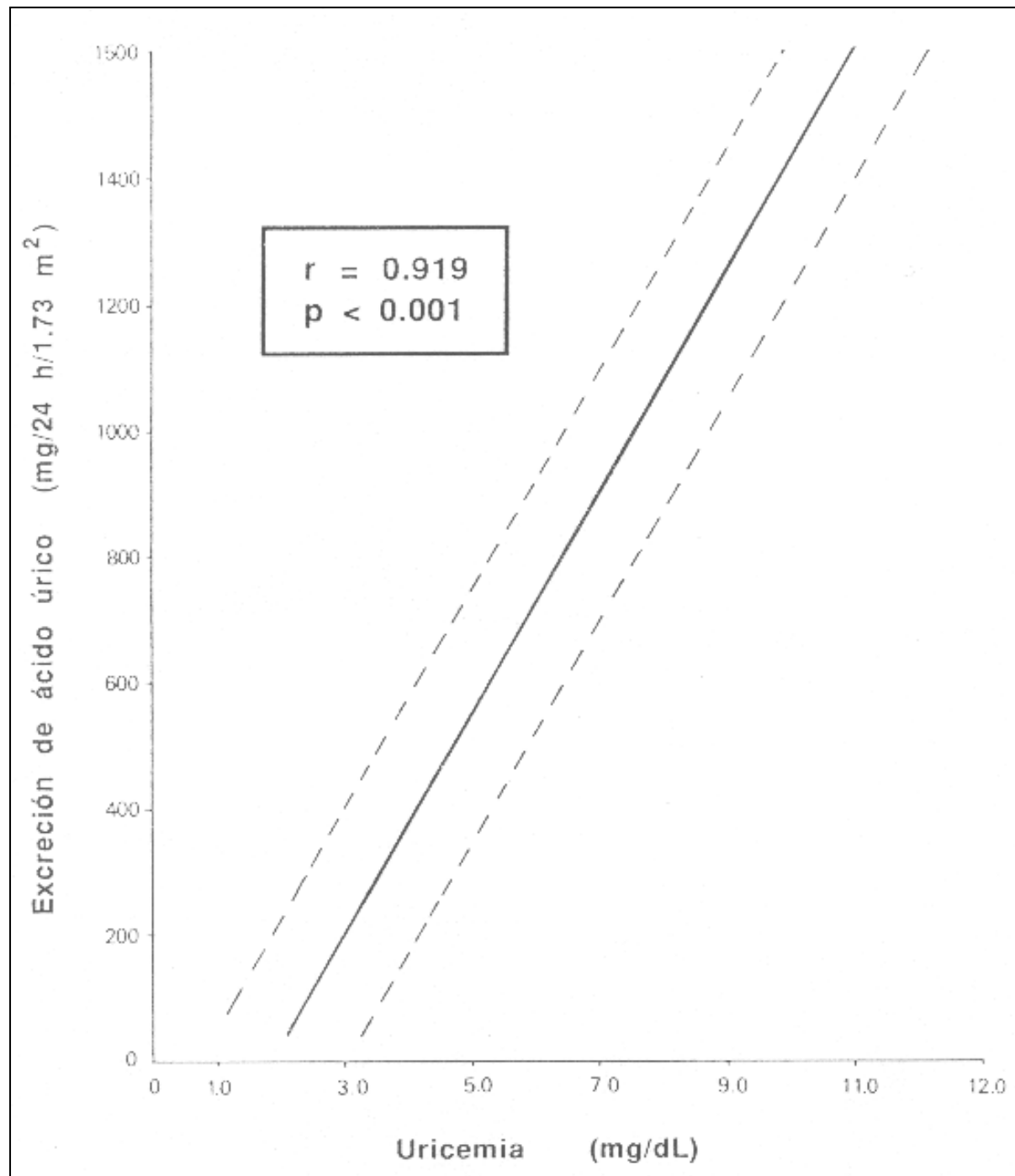


# Relación Uricemia / Uricuria en 10 controles.

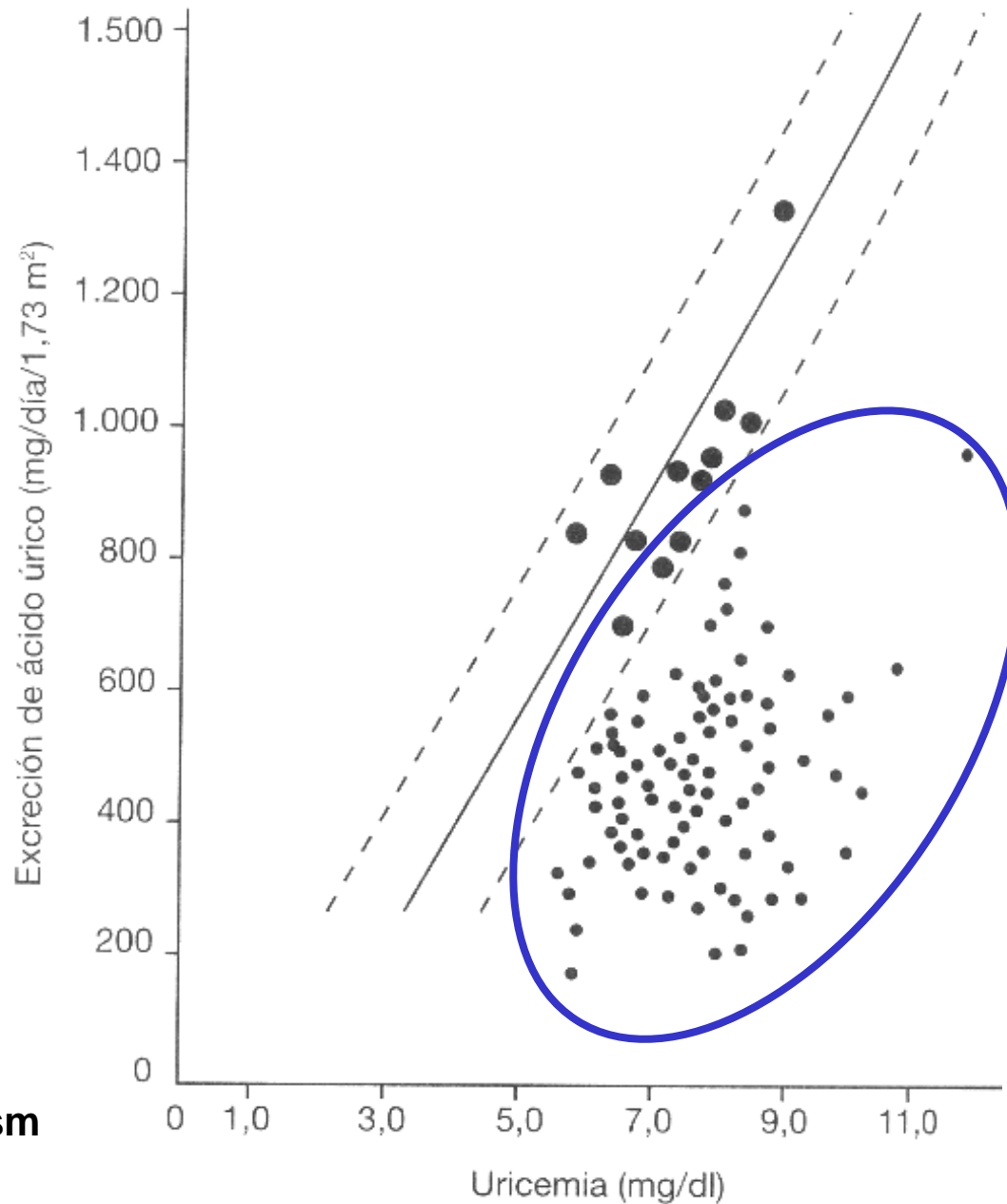


García Puig J, et al.  
Nephron 1983;35:183-6.

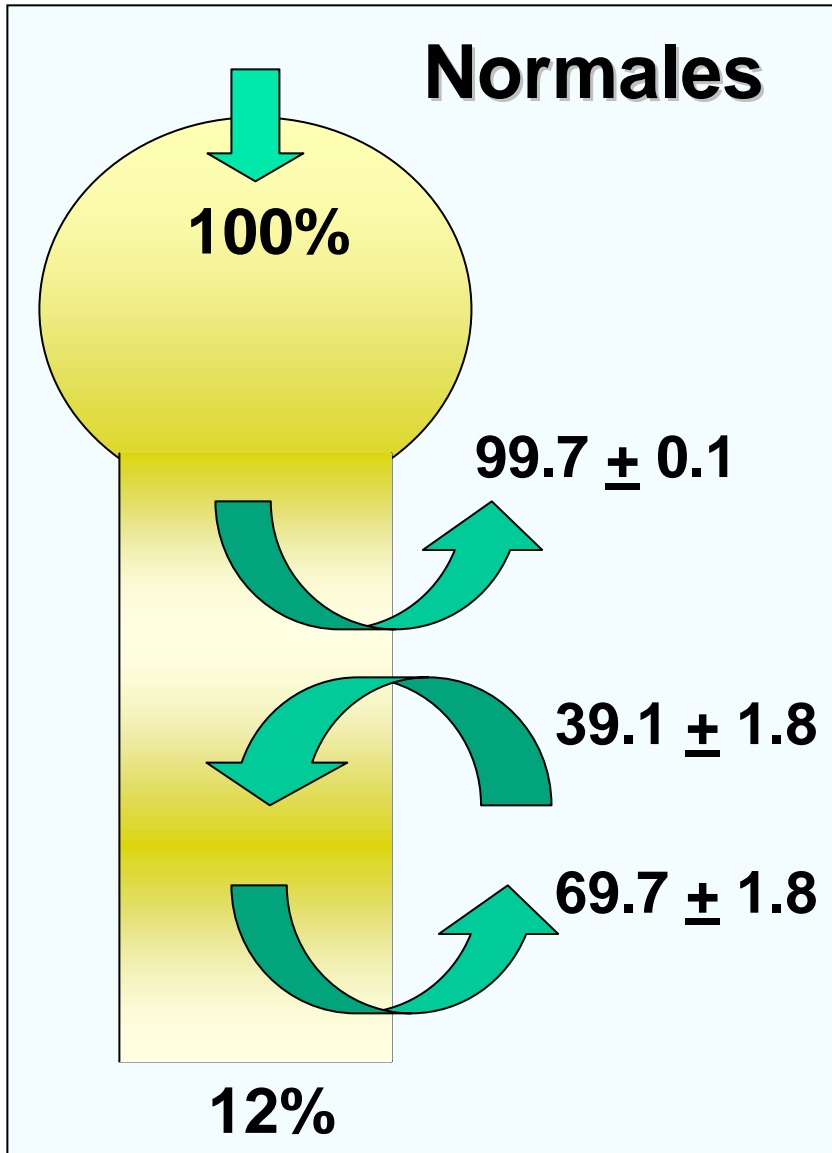
# Relación Uricemia uricuria en 10 sujetos control.



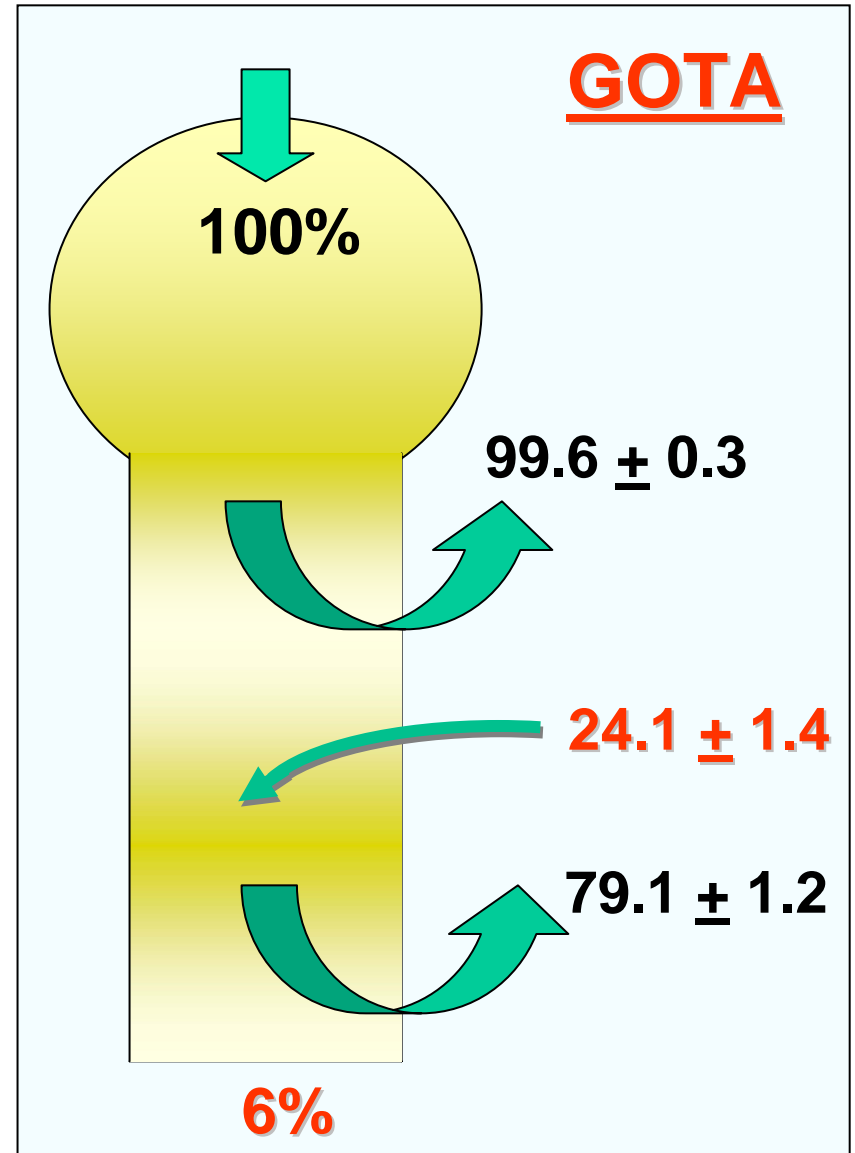
# 100 enfermos con Gota. **Uricemia / Uricuria.**



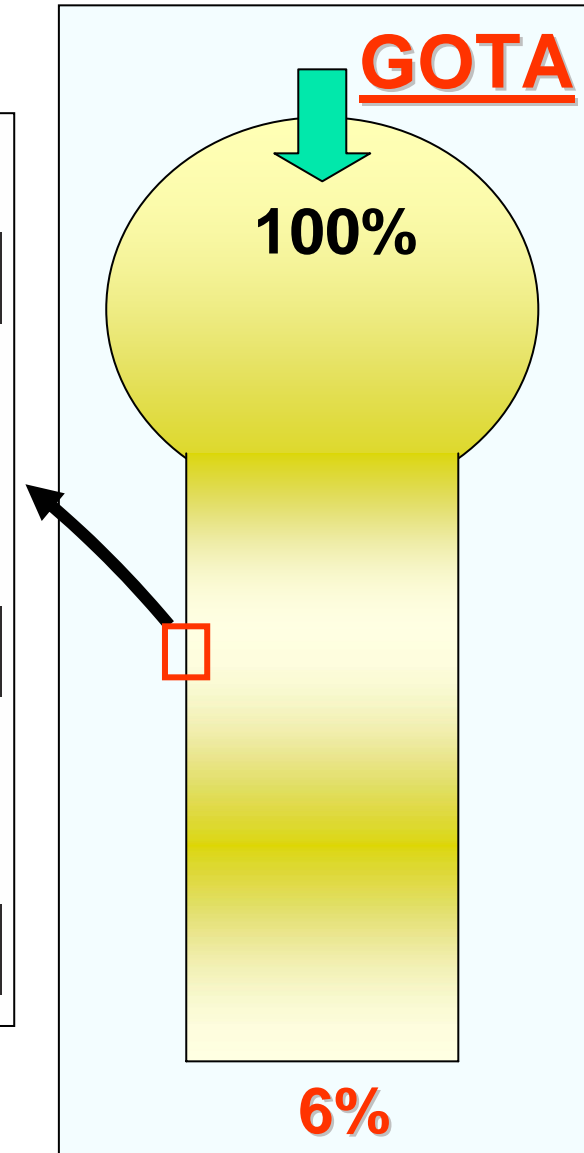
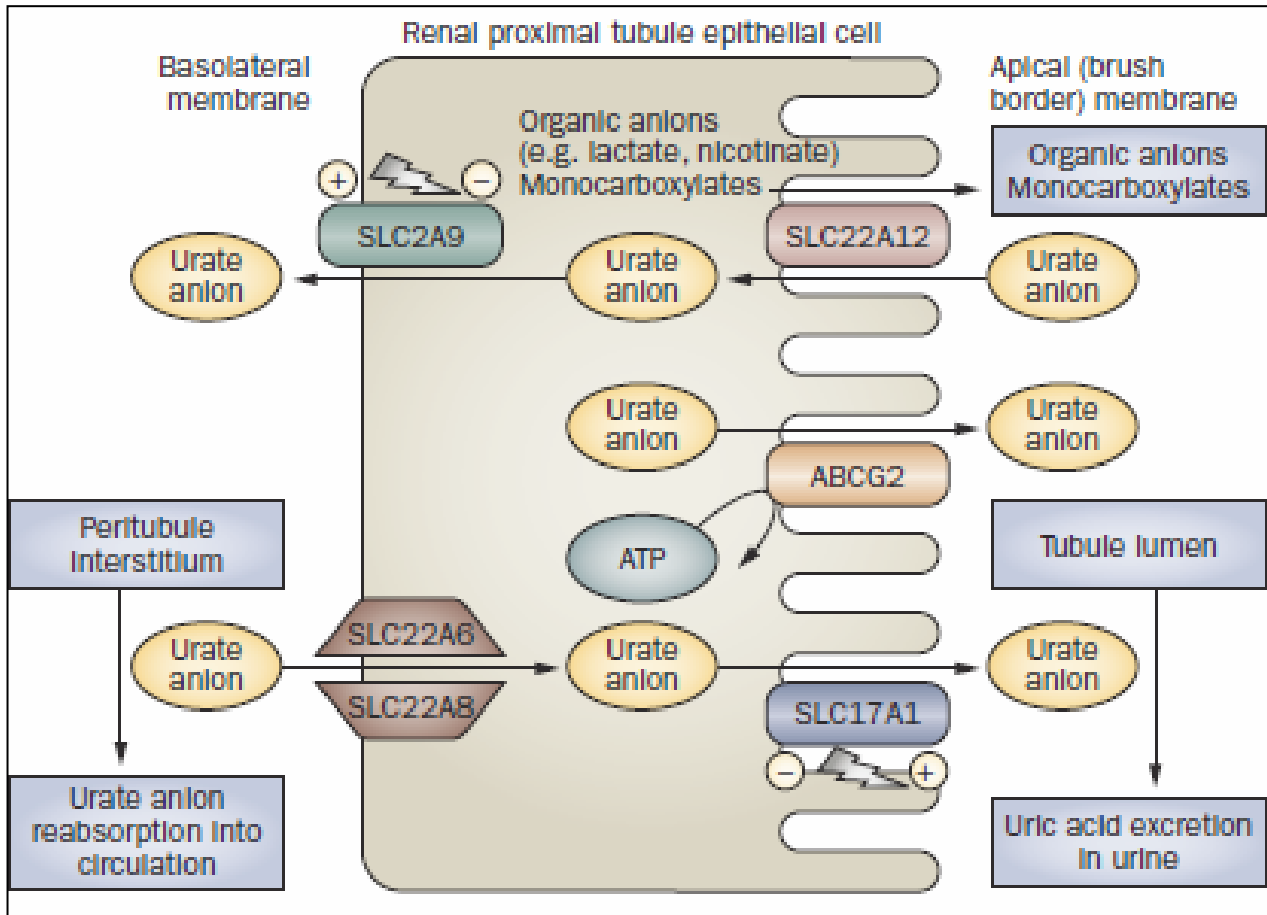
**Puig J, et al. Metabolism  
1986; 35:1147-53.**



García Puig J, et al. Nephron 1983;35:183- 6.



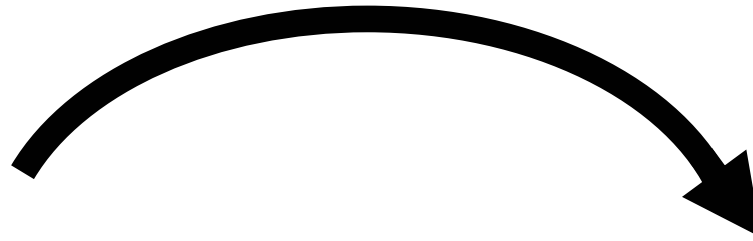
García Puig J, et al. Metabolism 1986;35:1147-53 .



García Puig J, et al.  
 Metabolism 1986;35:1147-53 .

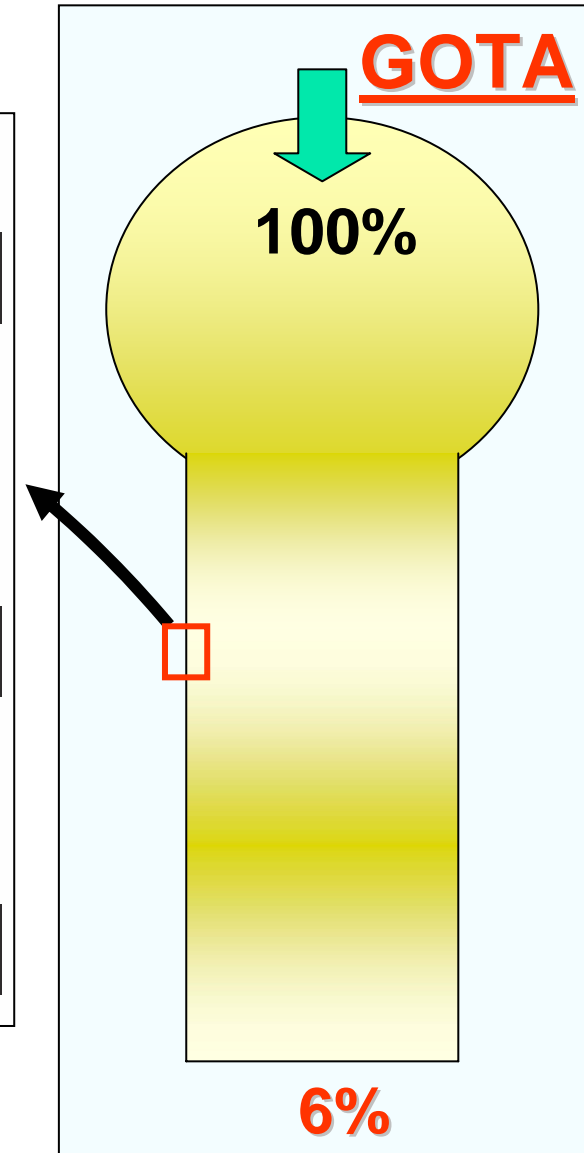
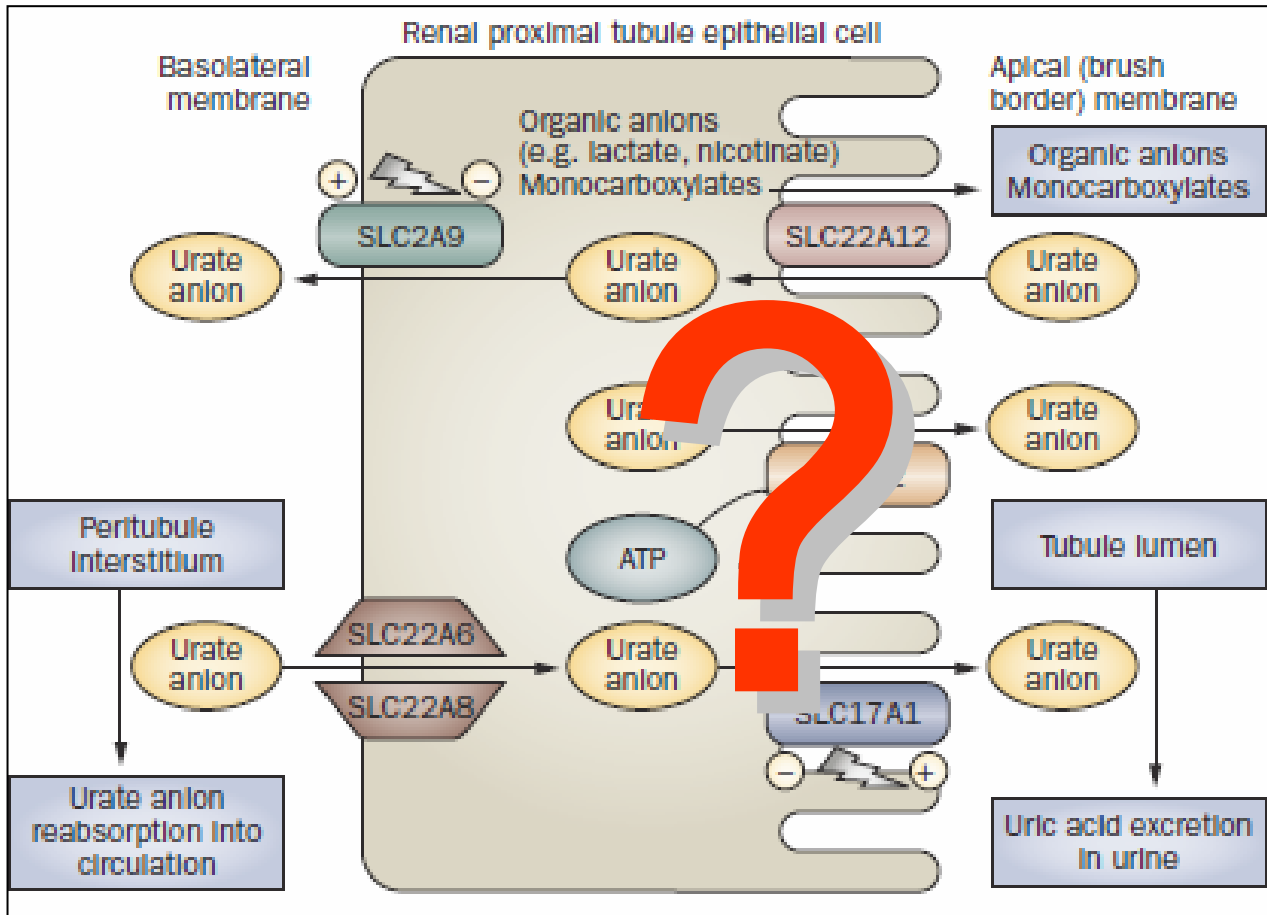


¿Por qué los enfermos con **GOTA** excretan **menos ácido úrico**?



**Investigación  
Clínica**

**Investigación  
Básica**

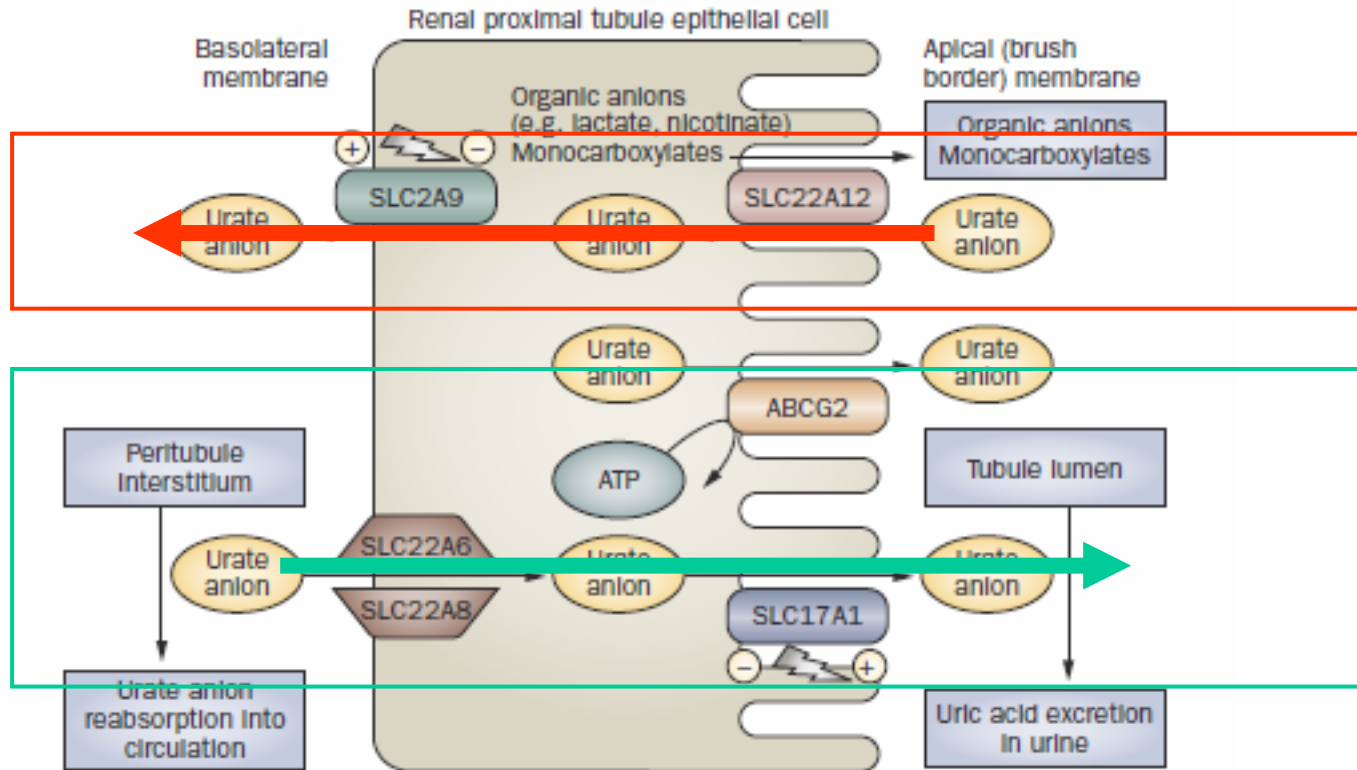


García Puig J, et al.  
 Metabolism 1986;35:1147-53 .

# Transporte Celular de Urato

Membrana Basolateral

Membrana apical



Reabsorción

Secreción

Célula del epitelio del tubulo proximal

# Los niveles de úrico parecen tener un componente genético

25-40% pacientes con gota: **Historia familiar**



*Portrait of Francesco I de' Medici*  
1551 Tempera on wood, 58,5 x 41,5 cm Galleria degli Uffizi, Florence



Análisis Molecular del gen URAT1  
(SLC22A12) en pacientes con gota e  
infraexcrección de urato

**FIS** 08/0009 (2009-2011)

## Molecular identification of a renal urate–anion exchanger that regulates blood urate levels

Atsushi Enomoto<sup>†</sup>, Hiroaki Kimura<sup>‡</sup>, Arthit Chairoungdua<sup>\*</sup>, Yasuhiro Shigeta<sup>\*§</sup>, Promsuk Jutabha<sup>\*</sup>, Seok Ho Cha<sup>\*</sup>, Makoto Hosoyamada<sup>\*</sup>, Michio Takeda<sup>\*</sup>, Takashi Sekine<sup>||</sup>, Takashi Igarashi<sup>||</sup>, Hiroataka Matsuo<sup>\*¶</sup>, Yuichi Kikuchi<sup>#</sup>, Takashi Oda<sup>☆</sup>, Kimiyoshi Ichida<sup>‡</sup>, Tatsuo Hosoya<sup>‡</sup>, Kaoru Shimokata<sup>†</sup>, Toshimitsu Niwa<sup>†</sup>, Yoshikatsu Kanai<sup>\*</sup> & Hitoshi Endou<sup>\*</sup>

Nature (2002)

## URAT1 o SLC22A12 fue el primer transportador de urato identificado en humanos

El urato se encuentra fundamentalmente en forma de un **ácido débil** a pH fisiológico: Estructura similar a los miembros de la Familia de **Transportadores de Aniones (OAT)**.

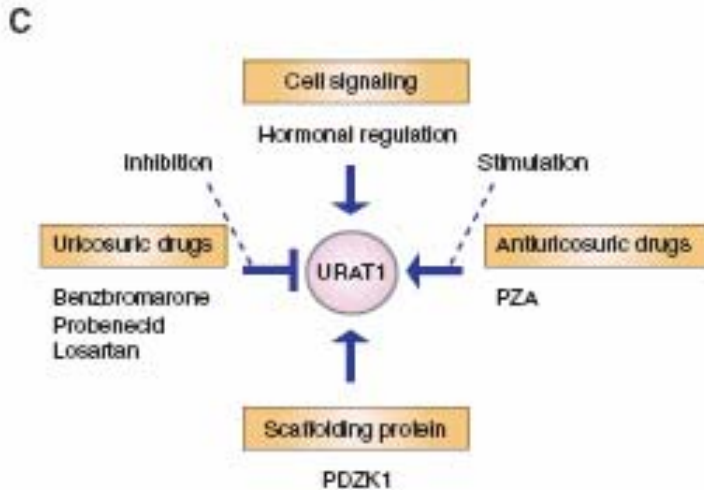
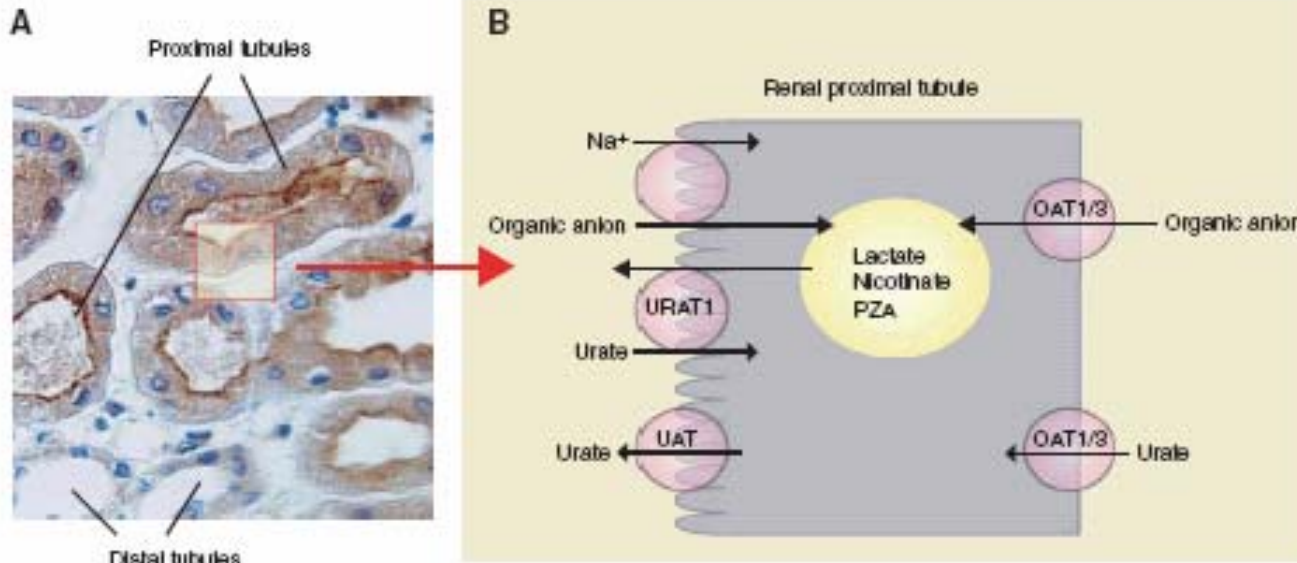
Busqueda Draef Human genome Database: Secuencia semejante a OAT4 EN 11q13. Gen SLC22A12

Aislamiento (3' RACE) cDNA URAT1 de 2642 pb en riñón humano.



# Riñon Tubulo proximal

# Intercambia urato con aniones orgánicos

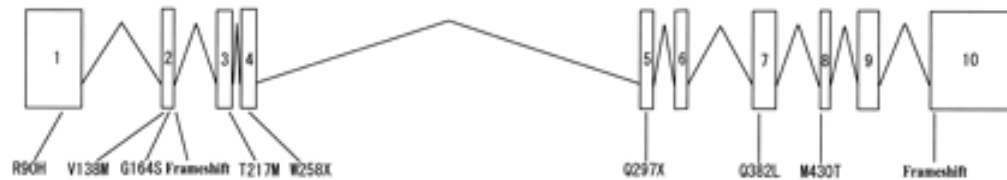


**URAT1 es regulado por**

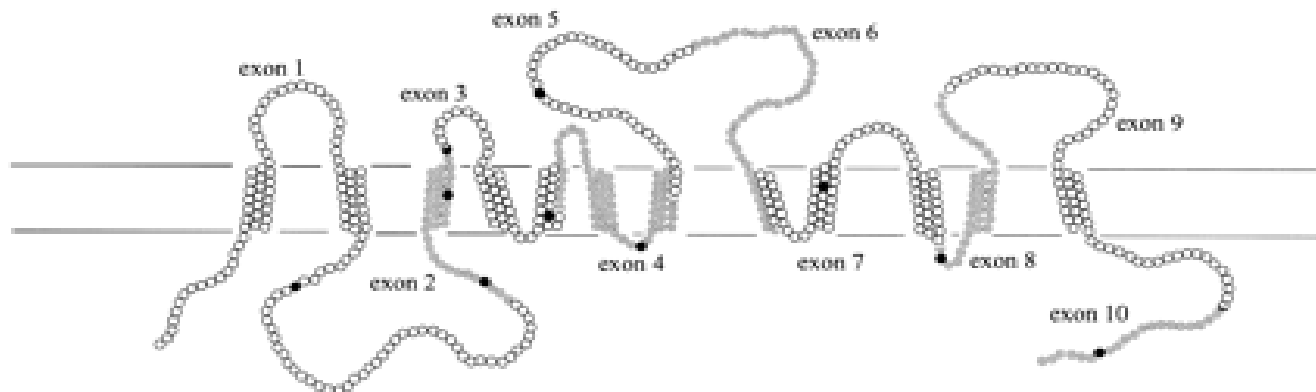
- Drogas uricosuricas
- Drogas Antiuricosuricas
- Hormonas

# Gen URAT1, Cromosoma 11 región 11q13.1

A



## Mutaciones en el gen URAT1 ocasionan Hipouricemia Renal idiopática (MIM 220150)



Rheumatology 2007;46:215–219  
Advance Access publication 11 July 2006

doi:10.1093/rheumatology/kel205

### Molecular analysis of the SLC22A12 (URAT1) gene in patients with primary gout **Mutación en 16/69 (23%)**

J. Vázquez-Mellado<sup>1,2</sup>, A. L. Jiménez-Vaca<sup>3</sup>, S. Cuevas-Covarrubias<sup>2,4</sup>,  
V. Alvarado-Romano<sup>1</sup>, G. Pozo-Molina<sup>5</sup> and R. Burgos-Vargas<sup>1,2</sup>

## URAT1 regula los niveles de ácido úrico en sangre

Polimorfismos de un solo nucleótido en intron 4 del gen URAT1 o SLC22A12

326 sujetos

Niveles de úrico: GG > GT > TT

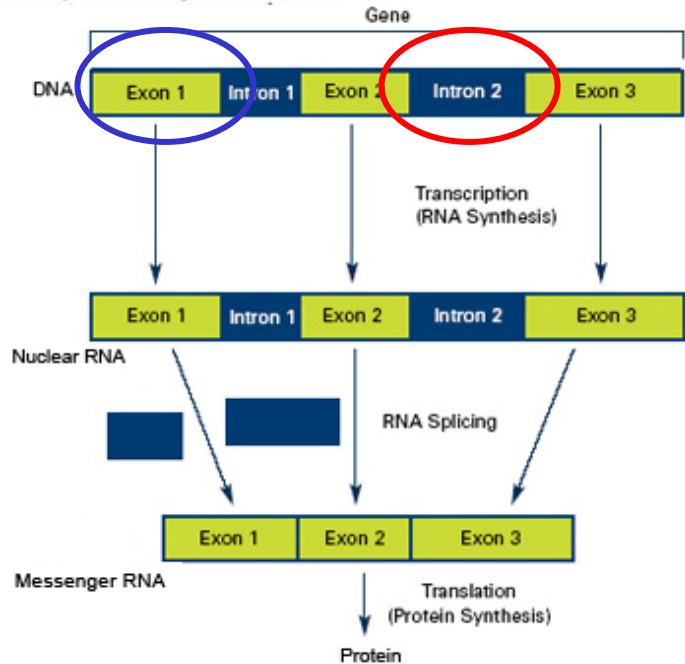
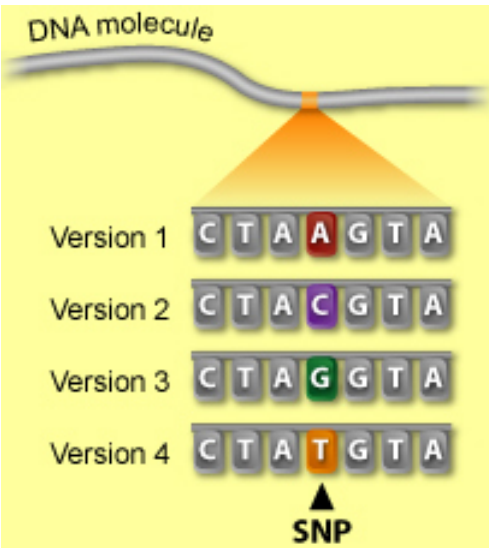
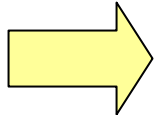
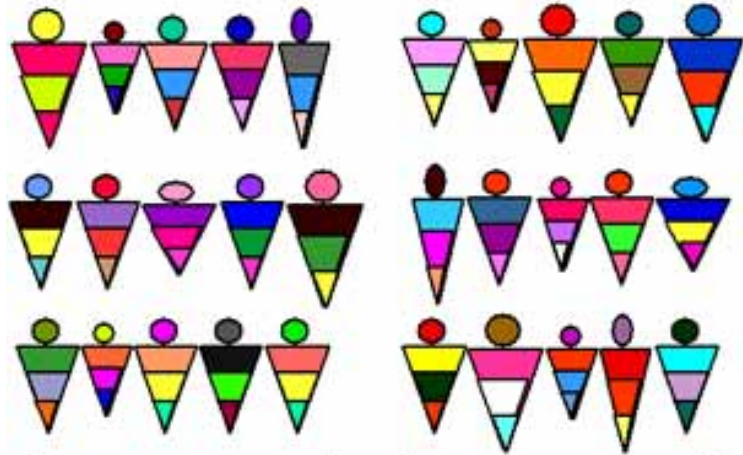
G>T en posición rs893006 está asociado con niveles de úrico menores

Polimorfismos en la región N-terminal de URAT1 se asocian con una menor excreción renal de urato.

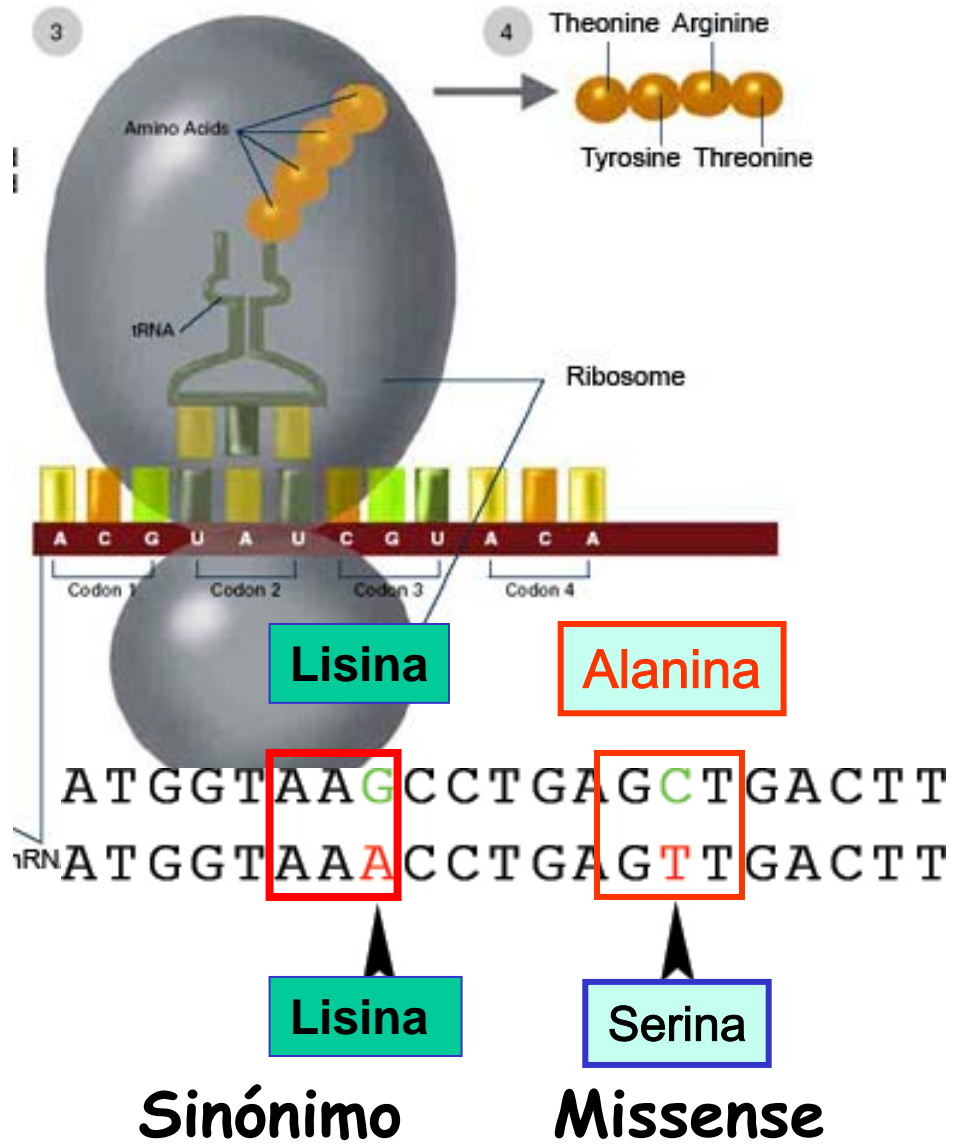
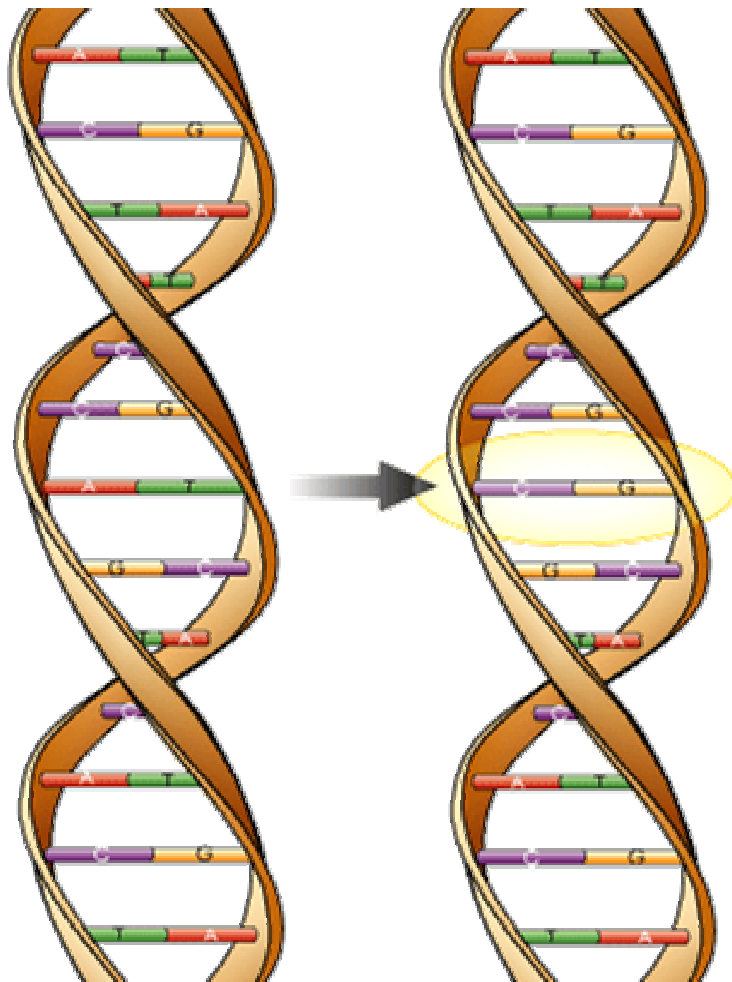
Análisis en 652 individuos con EFU Normal o Descendida (6.5%)

# POLIMORFISMOS DE UN UNICO NUCLEOTIDO

## Single Nucleotide Polymorphism Analysis in Human





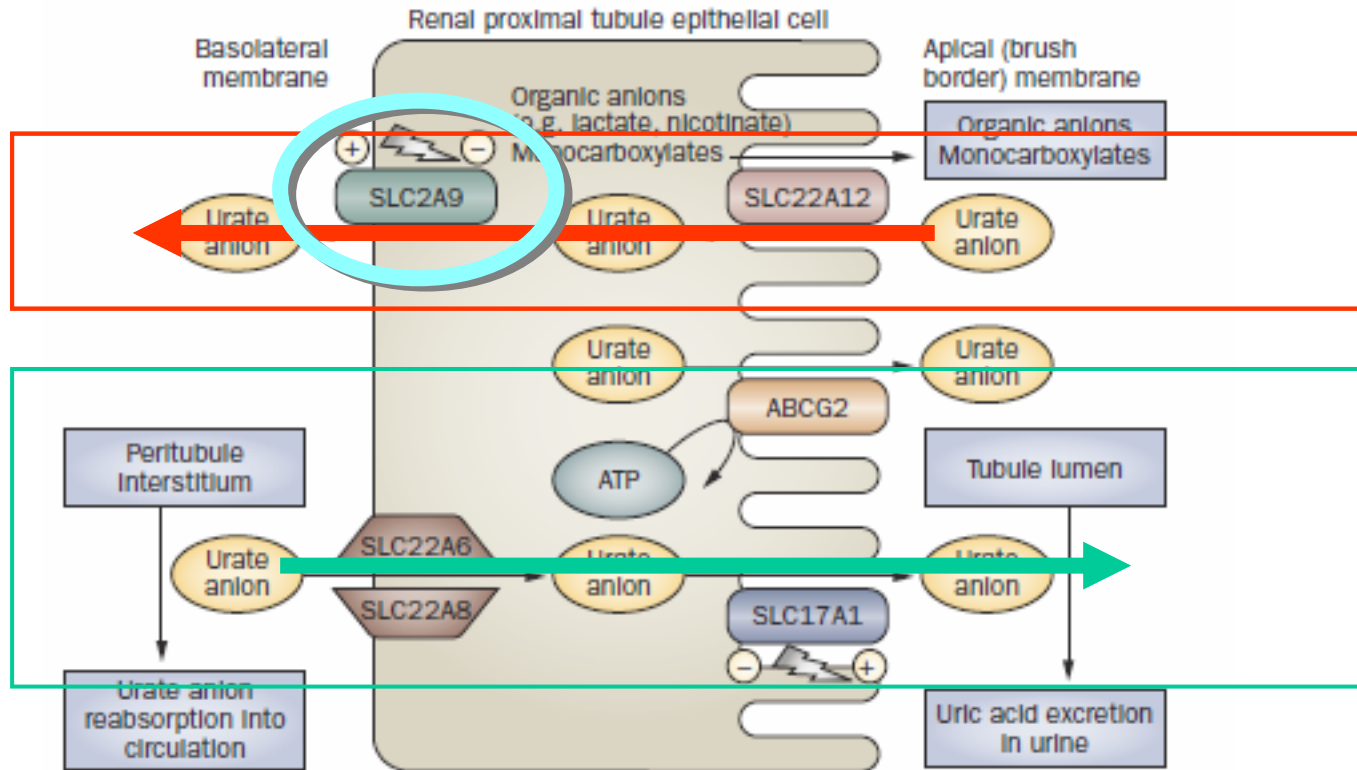


# Transporte Celular de Urato

Membrana Basolateral

Membrana apical

Reabsorción



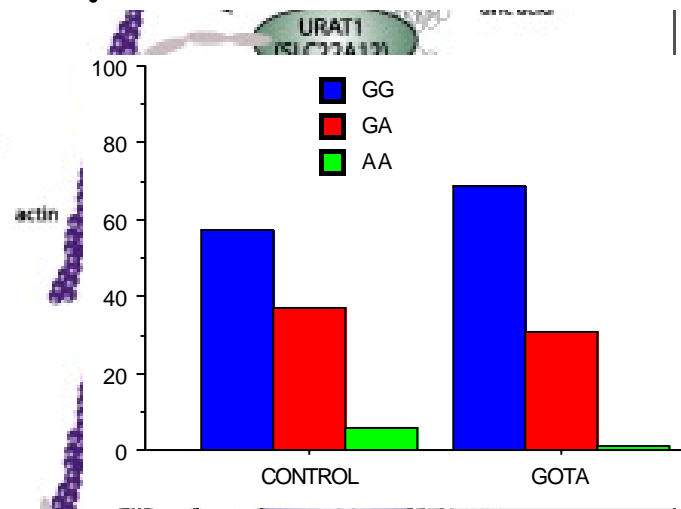
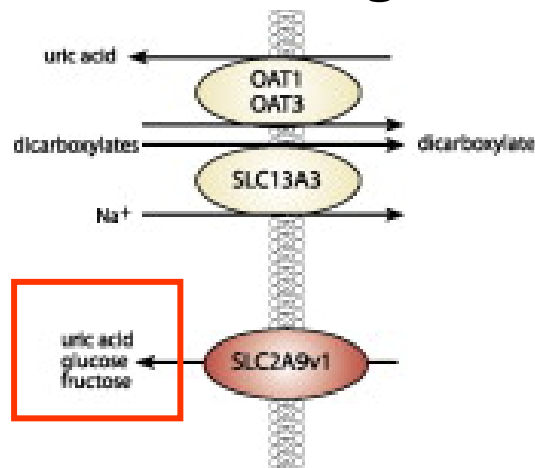
Secreción

Célula del epitelio del tubulo proximal

# Transporte Celular de Urato. Otros candidatos: SLC2A9 o GLUT9



## L75R en homocigosis: hipouricemia renal congénita



**GTT 253 ATT**  
**Valina Isoleucina**

Mayor excreción, menores niveles de úrico, menor riesgo de gota

Table 2. SNPs ASSOCIATED WITH HYPOURICEMIA DETECTED WITH URIC ACID LEVELS

SNP	Location	Notes	Ref. No.
rs1014290	Intron 3	Associated with decreased risk of gout and increased FEUA	36
rs6449213	Intron 4	Associated with decreased risk of gout and increased FEUA; effect of SNP modified by BMI	12, 36
rs13113918	Exon 4	Associated with decreased serum uric acid and increased FEUA	9
rs7442295	Intron 6	Associated with decreased risk of gout and increased fractional excretion of uric acid	5, 9, 12, 21
rs6853911	Intron 7	Associated with decreased risk of gout	5, 12, 21
rs737267	Intron 7	Associated with decreased risk of gout and increased FEUA	36
rs16890979	Exon 8	Associated with decreased risk of gout in white patients	11

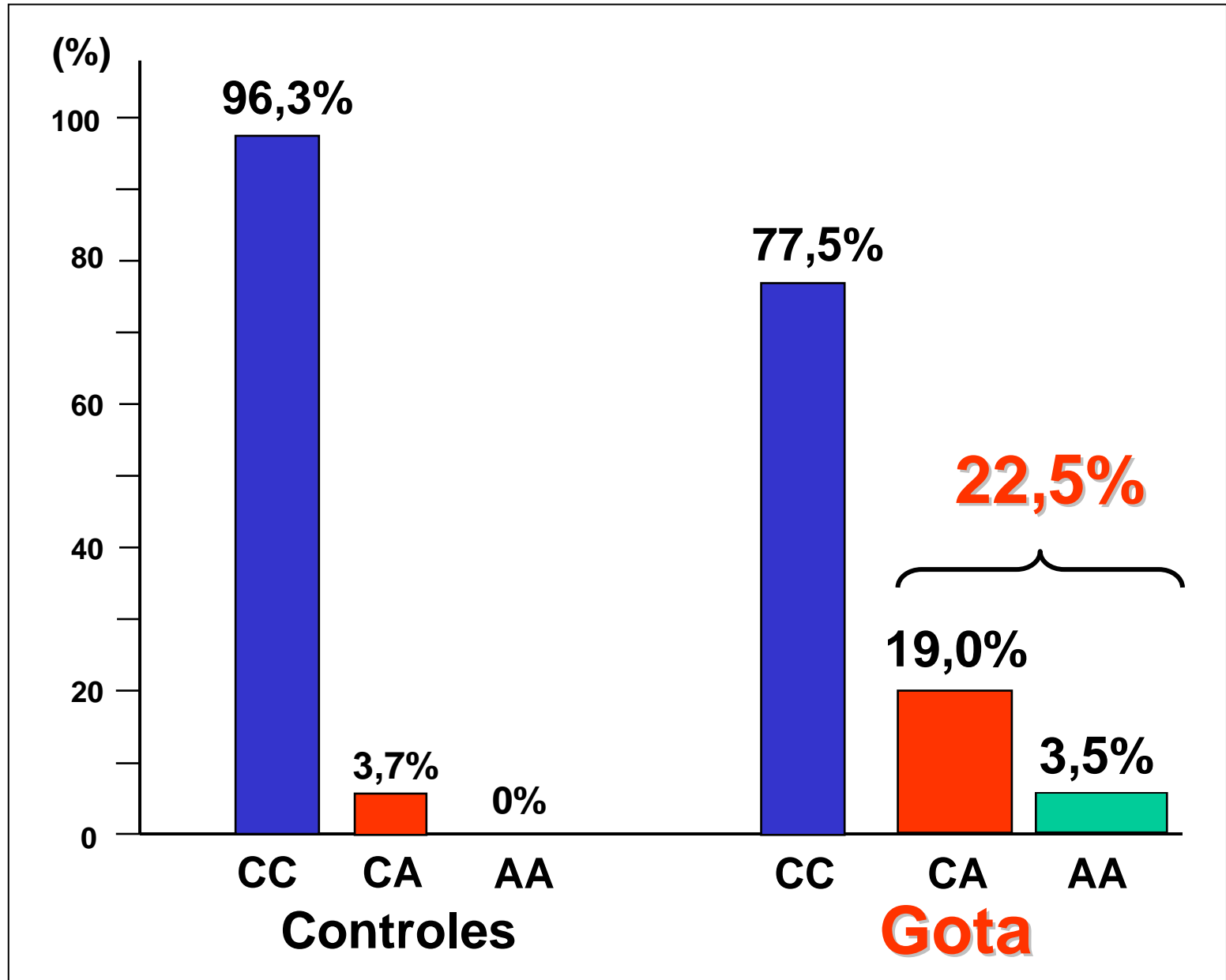
SNP, single nucleotide polymorphism; FEUA, fractional excretion of uric acid; BMI, body mass index.

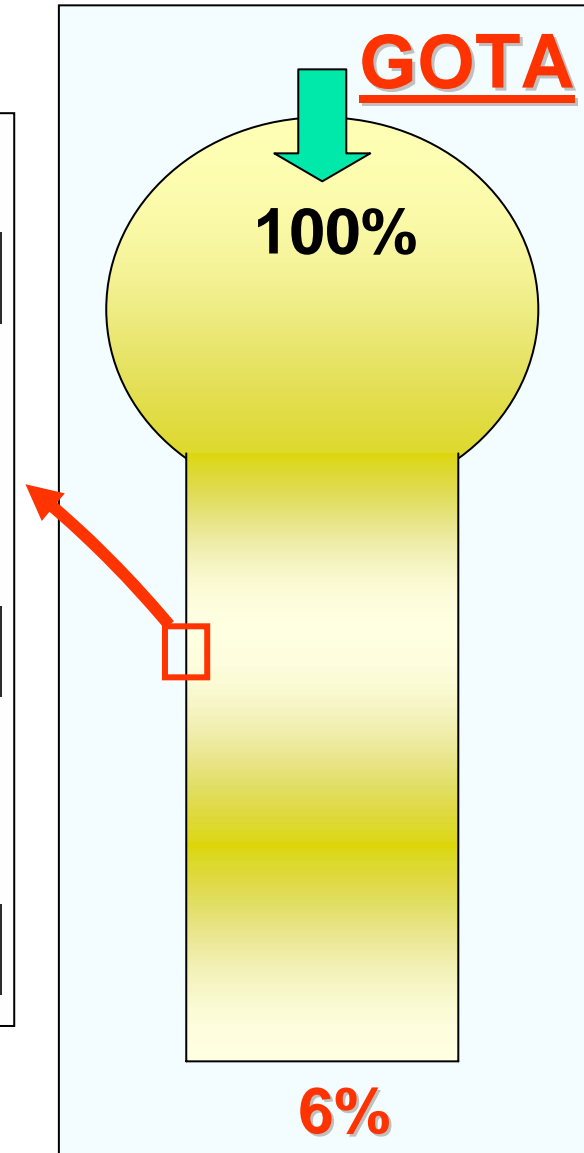
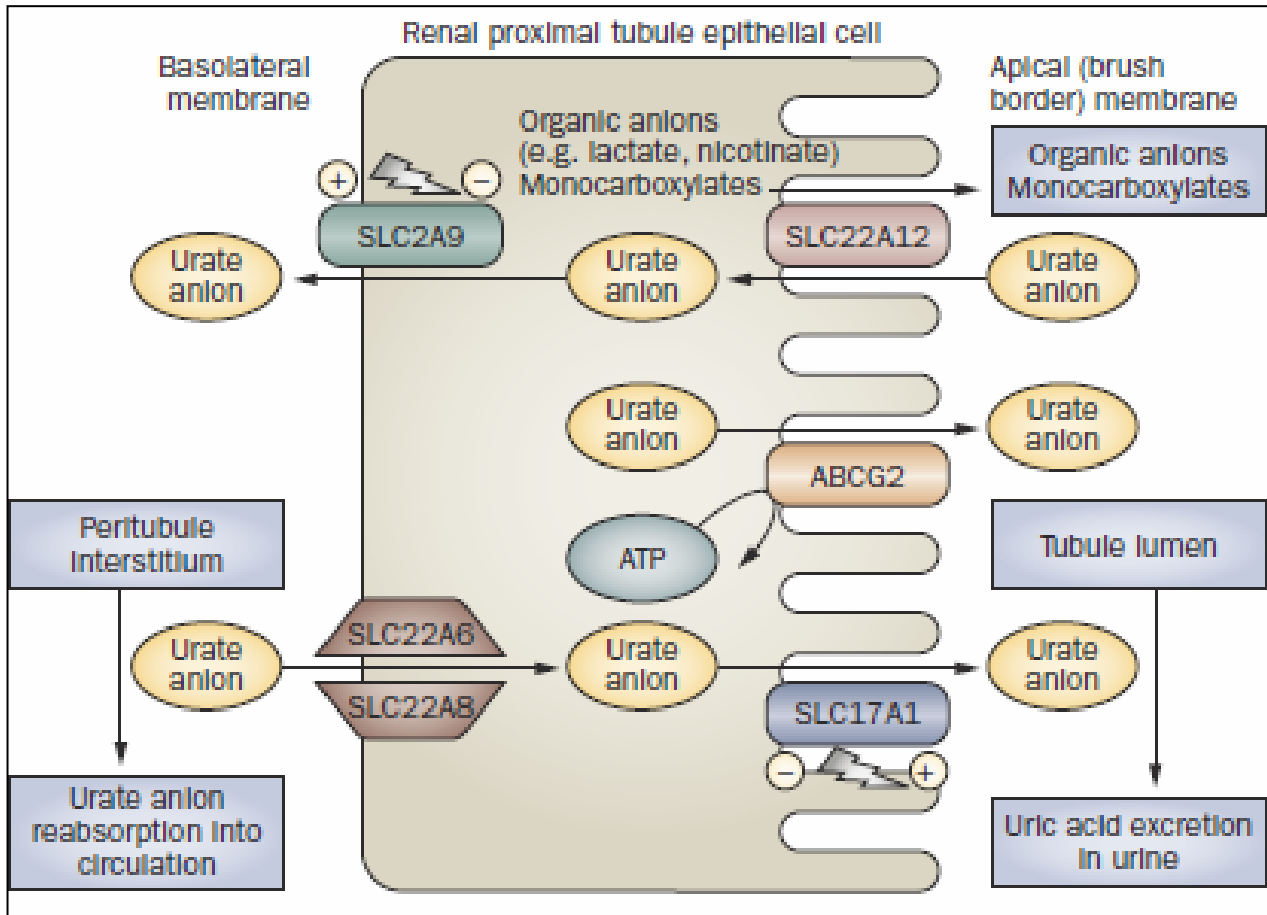






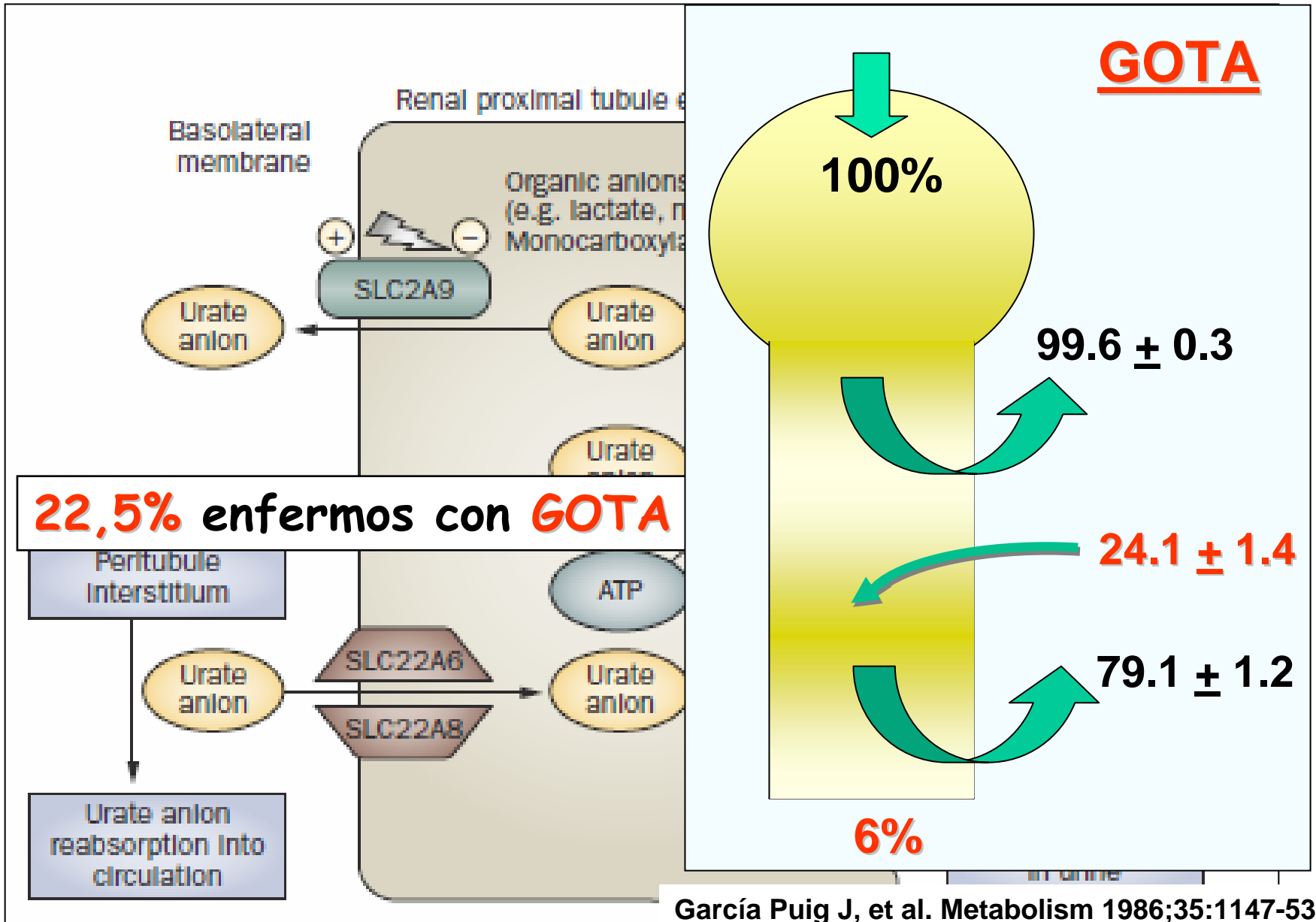
# Transporte Celular de Urato. Otros candidatos: **ABCG2**





García Puig J, et al.  
 Metabolism 1986;35:1147-53 .

# Resumen: **ABCG2**



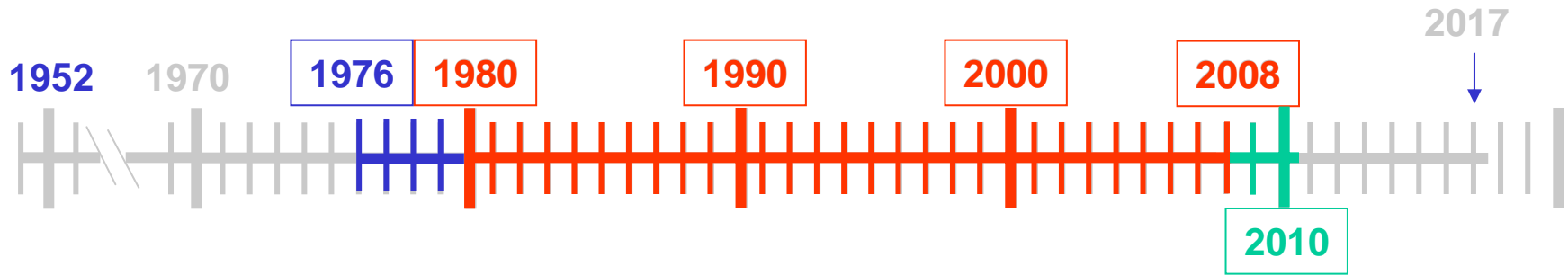
¿Por qué los enfermos con **GOTA** excretan **menos ácido úrico**?

**Investigación  
Clínica**

**Investigación  
Básica**

- Posibilidad de corregir el defecto: terapia génica (?)  
uricosúricos (?)
- Saber si sus familiares presentan (rán) esta patología

# Investigación traslacional



## Metabolismo de Purinas

1. Contestar preguntas derivadas de actos médicos.
2. En colaboración con otras especialidades.



# Primer paciente **HPRT<sup>-</sup>**, Dx en España.

## Déficit de hipoxantina fosforribosiltransferasa (HPRT)

Sr. Director: Hemos leído con interés el artículo de Hernández Nieto et al<sup>1</sup> en el que describen un paciente con síndrome de Lesch-Nyhan. La consecuencia metabólica del déficit de la enzima HPRT es una gran producción de ácido úrico que puede manifestarse como gota y/o nefropatía úrica. Además, el síndrome de Lesch-Nyhan se caracteriza por un trastorno neurológico peculiar que es leve o está ausente en el déficit enzimático parcial<sup>2</sup>. Recientemente, hemos efectuado en la Ciudad Sanitaria La Paz el estudio metabólico y enzimático de un enfermo con déficit parcial de HPRT.

Varón de 14 años, nacido de embarazo y parto normales, que desde los 6 meses presentaba frecuente eliminación de arenillas color ocre con la orina. Coincidiendo con faringoamigdalitis había sufrido episodios de dolor lumbar con aumento de la excreción de arenillas. A los 11 años se le objetivó hiperuricemia. El desarrollo psicomotor había sido normal hasta su escolarización en que se evidenciaron trastornos de la atención y dislexia. Nunca ha presentado convulsiones ni automutilación. En julio de 1983 ingresó en el Servicio de Nefrología del Hospital 1.º de Octubre por vómitos, diarrea, disuria, polaquiuria y oliguria con emisión de abundantes arenillas. La creatinina sérica era de 3,4 mg/dl y la uricemia 20,4 mg/dl. Fue diagnosticado de fracaso renal agudo por nefropatía úrica y el cuadro remitió con hidratación, sobrecarga alcalina y alopurinol. Ante la sospecha de un déficit parcial de HPRT nos fue remitido para estudio metabólico y





# 30 Mayo 2008: Asociación de enfermos con Lesch-Nyhan





**Figura 107-3.** Paciente con deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT): Lesiones de automutilación en labios





24

3 1997







17 11 1995













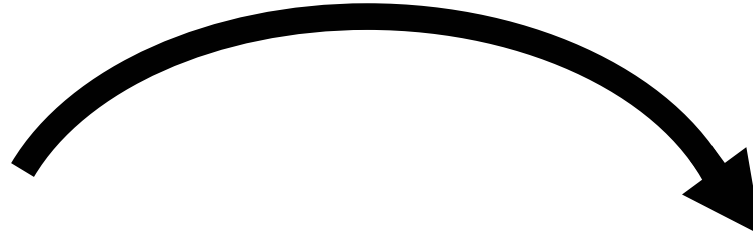
# Familia Viñes. Almodóvar del Campo. 1996



# Clasificación Clínica de HPRT<sup>-</sup>: 4 tipos







**Investigación  
Clínica**

**Investigación  
Básica**

- **Genotipo - fenotipo**
- **Estudio genético paciente**
- **PORTADORAS**



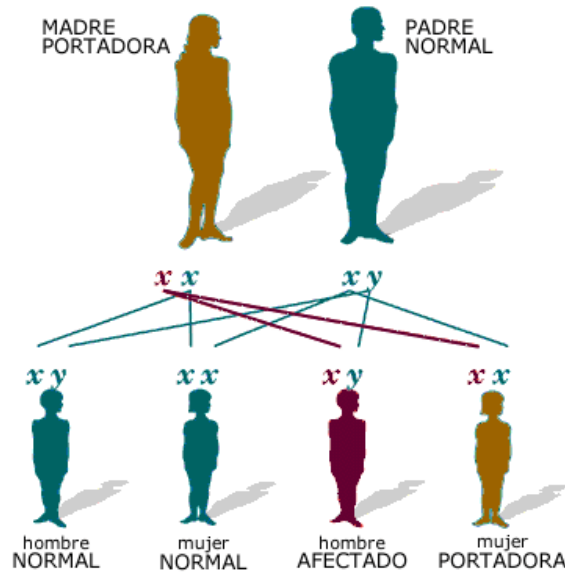
**Estudio GENETICO**

- **Afectación Neurológica**

# Estudios Familiares

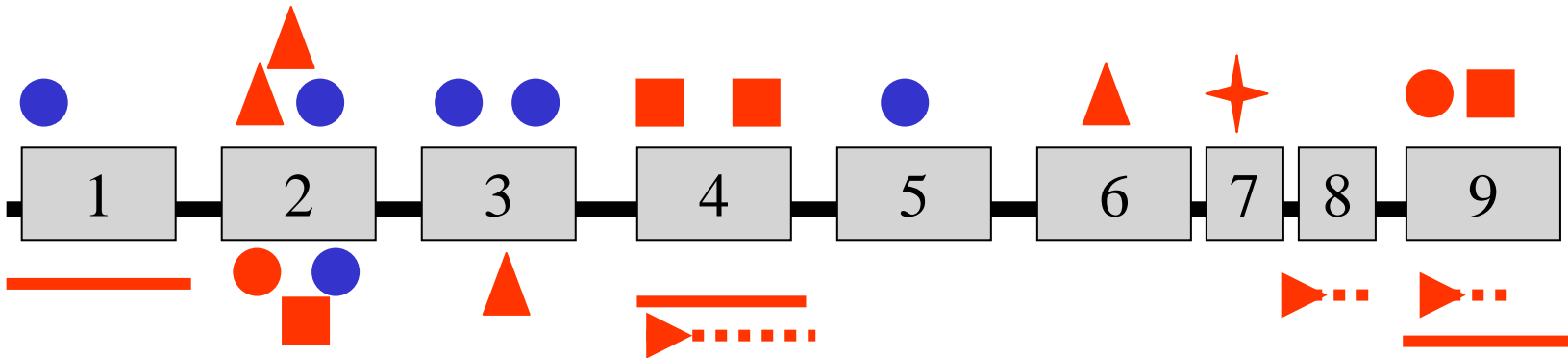


# ¿ Heredado o mutación de novo (nueva) ?



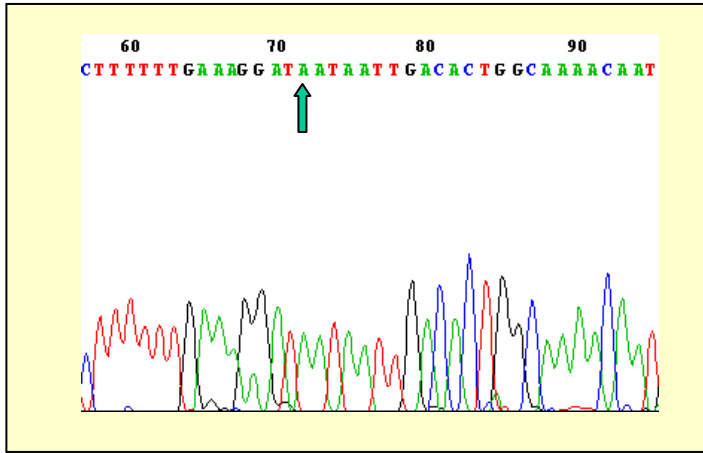
Mujeres portadoras asintomáticas  
Actividad HPRT en hemolisado normal.

## Diagnóstico molecular



Torres RJ, Mateos FA, Molano J, Gathoff BS, O'Neill JP, Gundel RM, Trombley L, Puig JG: **Molecular basis of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in thirteen Spanish families.** *Hum Mutat* 2000, 15:383.





**PACIENTE**

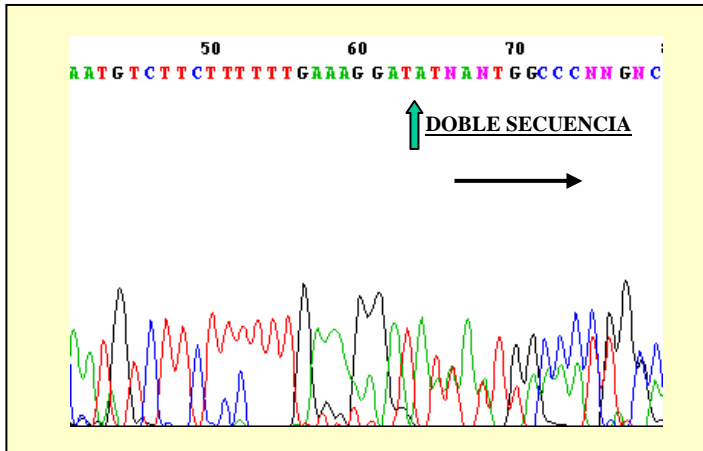
**INSERCIÓN A en posición 405, EXON 6**

**Secuencia normal**

<b>GAT</b>	<b>ATA</b>	<b>ATT</b>	<b>GAC</b>
<b>Asp</b>	<b>Ile</b>	<b>Ile</b>	<b>Asp</b>

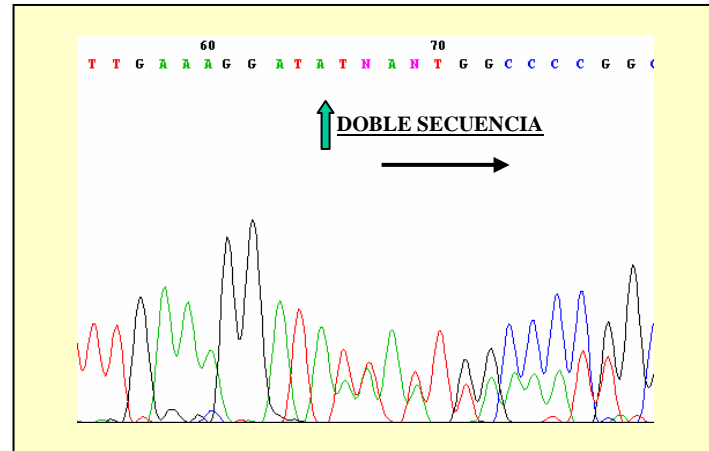
**Secuencia mutada**

<b>GAT</b>	<b>AAT</b>	<b>AAT</b>	<b>TGA</b>
<b>Asp</b>	<b>Asn</b>	<b>Asn</b>	<b><u>Stop138</u></b>



**Madre**

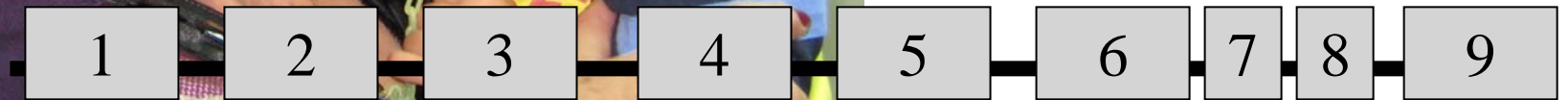
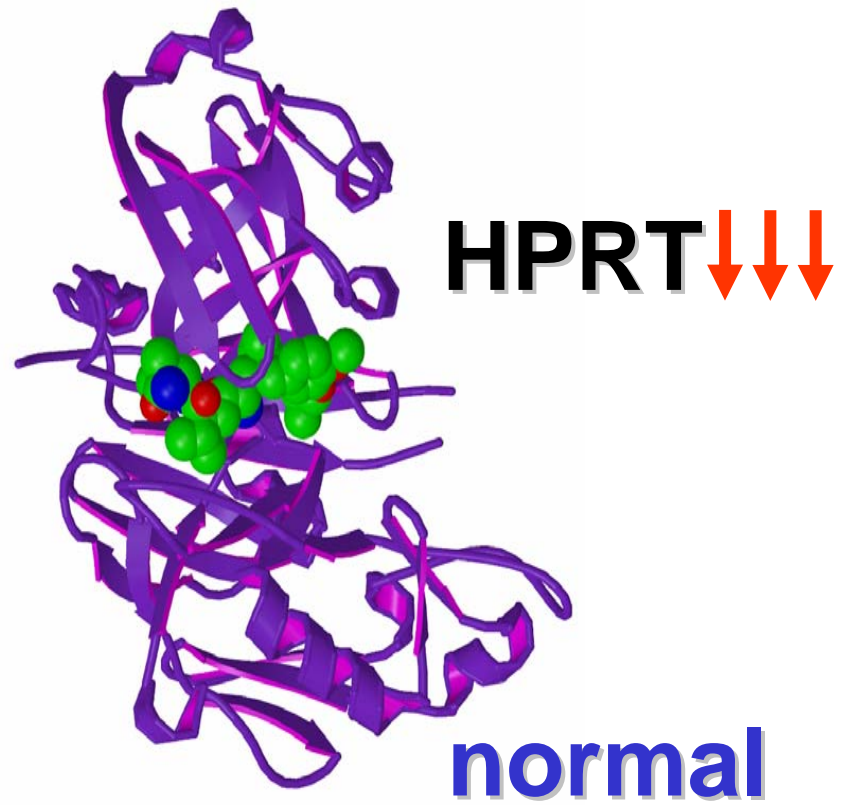
**Heterozigota INSERCIÓN A**



**VELLOSIDAD CORIAL**

**Heterozigota INSERCIÓN A**

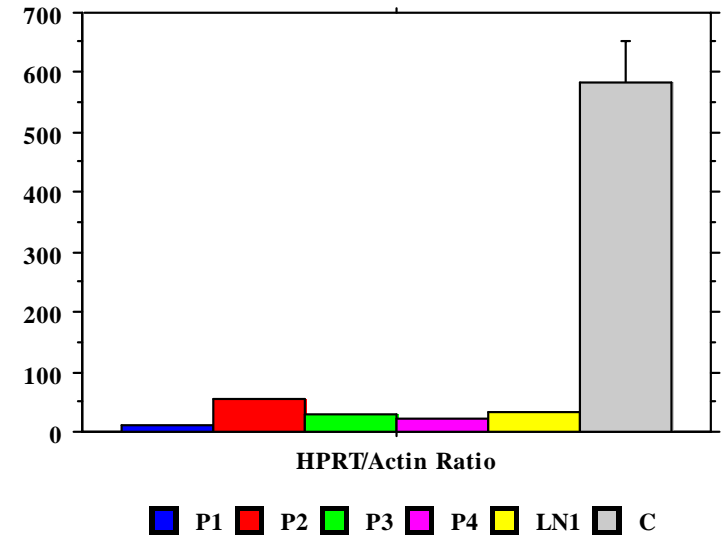
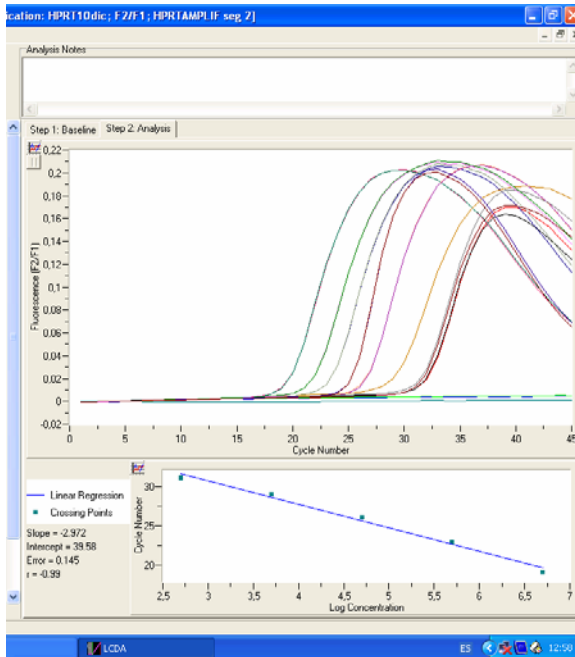
Uricemia, **17.1** mg/dL.



# PCR a tiempo Real.

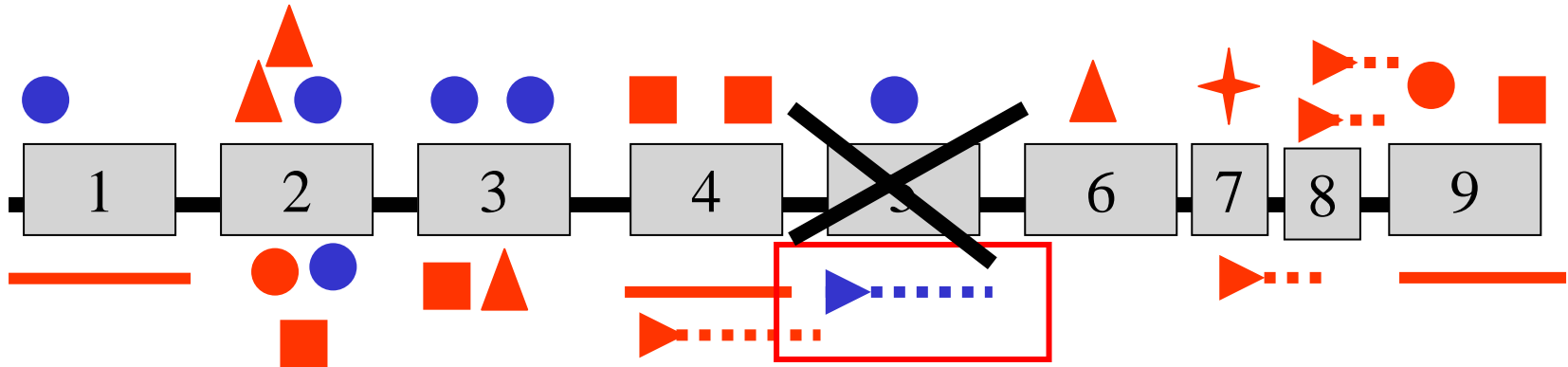
## Nueva metodología de diagnóstico

mRNA ↓ ↓ ↓



Defecto de expresión  
de un gen normal

## Investigaciones en marcha: **Correlación Genotipo-Fenotipo.**



**Fenotipos variantes suelen presentar mutaciones puntuales que no cambian el tamaño de la proteína**



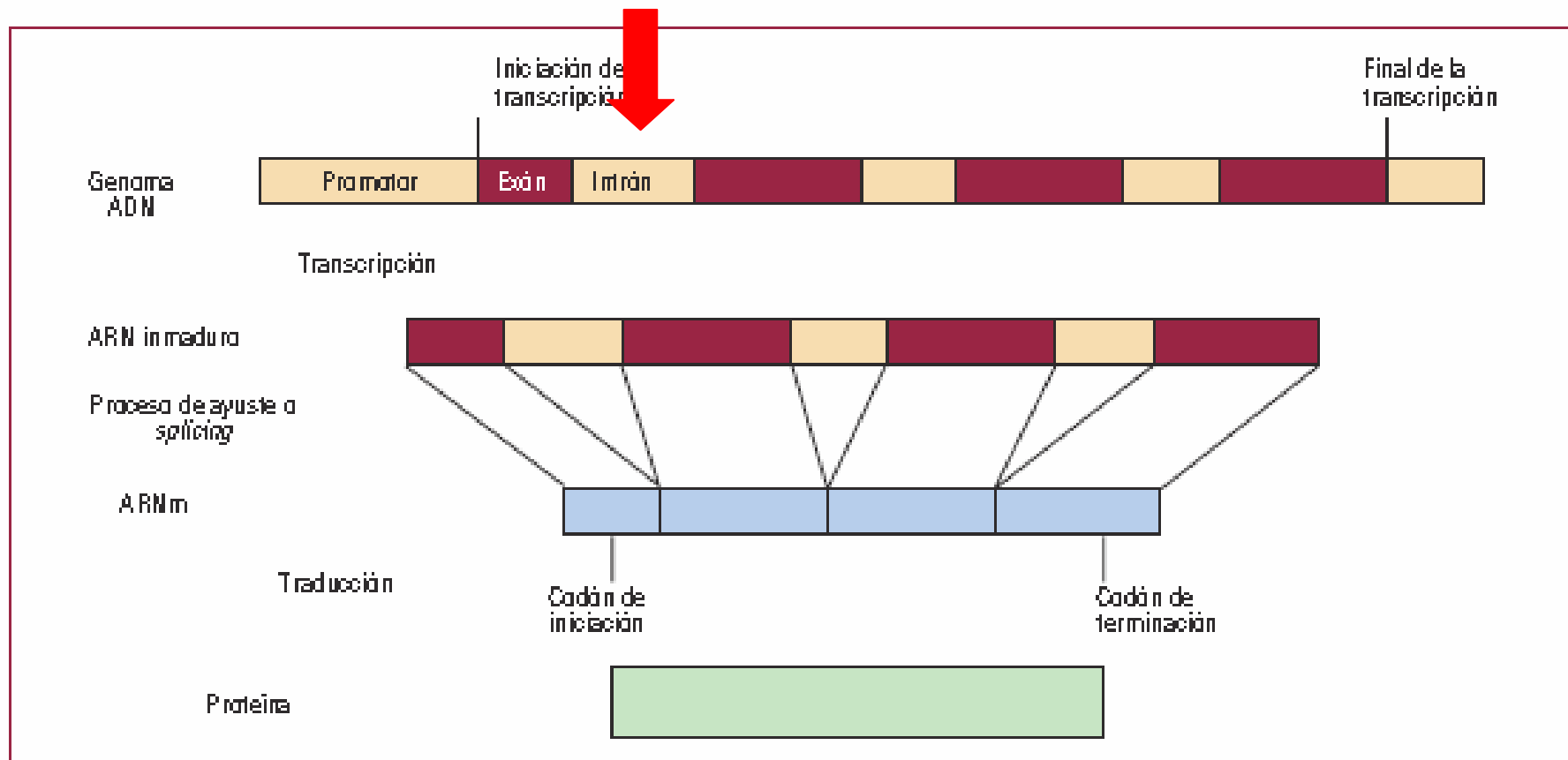
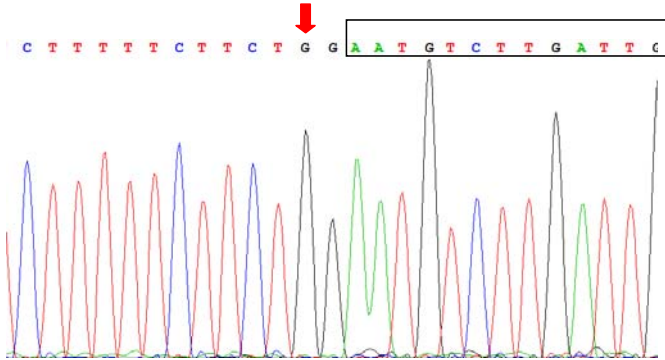


Fig. 1. En el proceso de transcripción, la ARN polimerasa II realiza una copia de ARN correspondiente al gen. Los intrones son eliminados del transcrito del ARN inmaduro durante un proceso denominado de ajuste (*splicing*), para producir una molécula de ARN mensajero (ARNm), que posteriormente se traducirá en una molécula de proteína en los ribosomas.

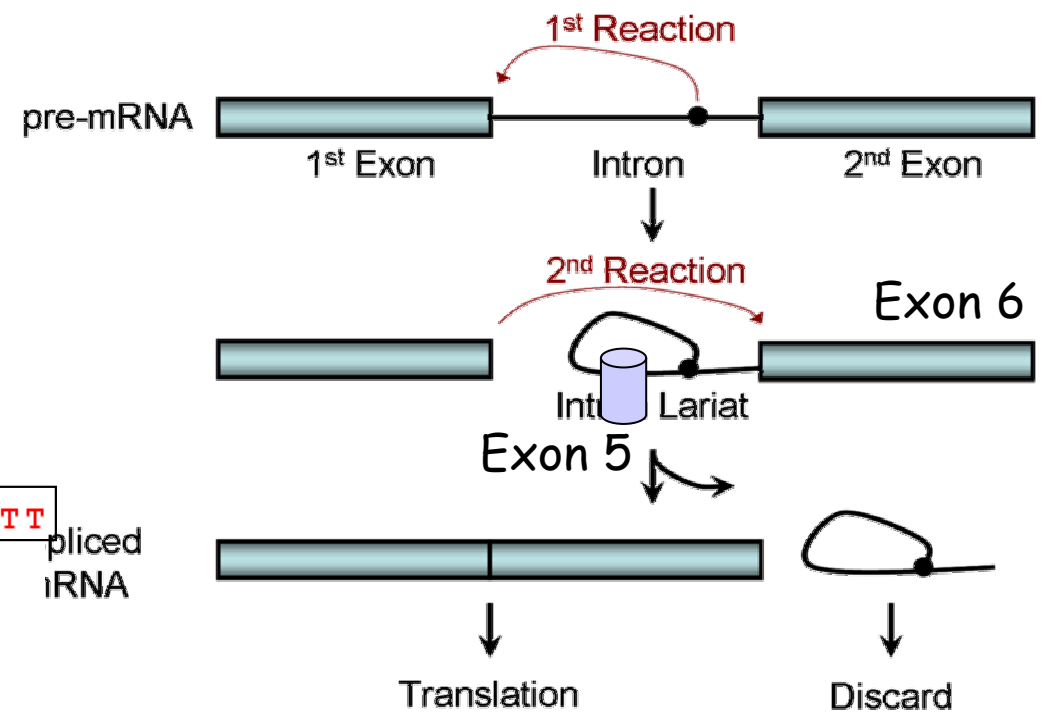




Exon 5

## Mutación en INTRON

**AG > GG**

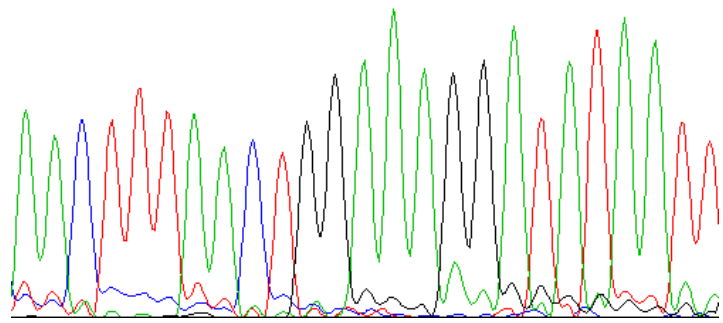


Exón 4

Exón 6

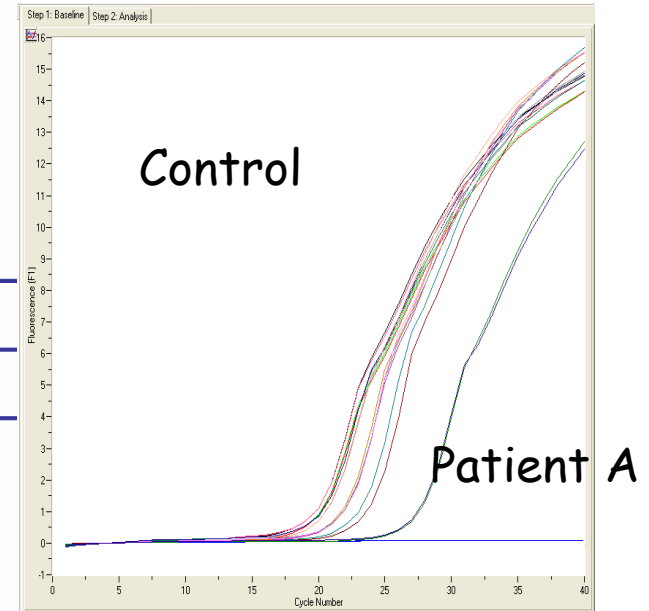
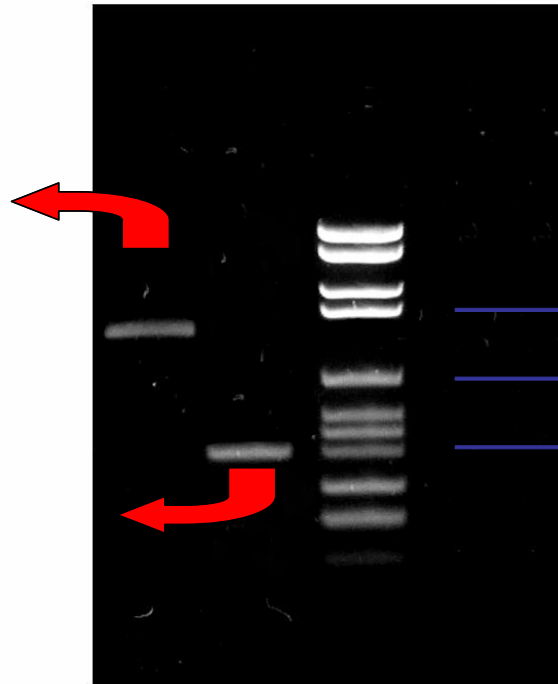
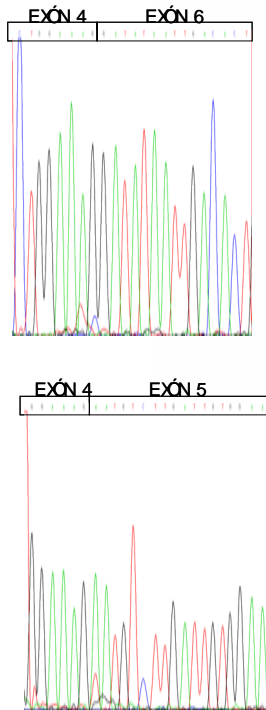
A A C T T T A A C T G G A A A G G A T A T A A T T

liced iRNA



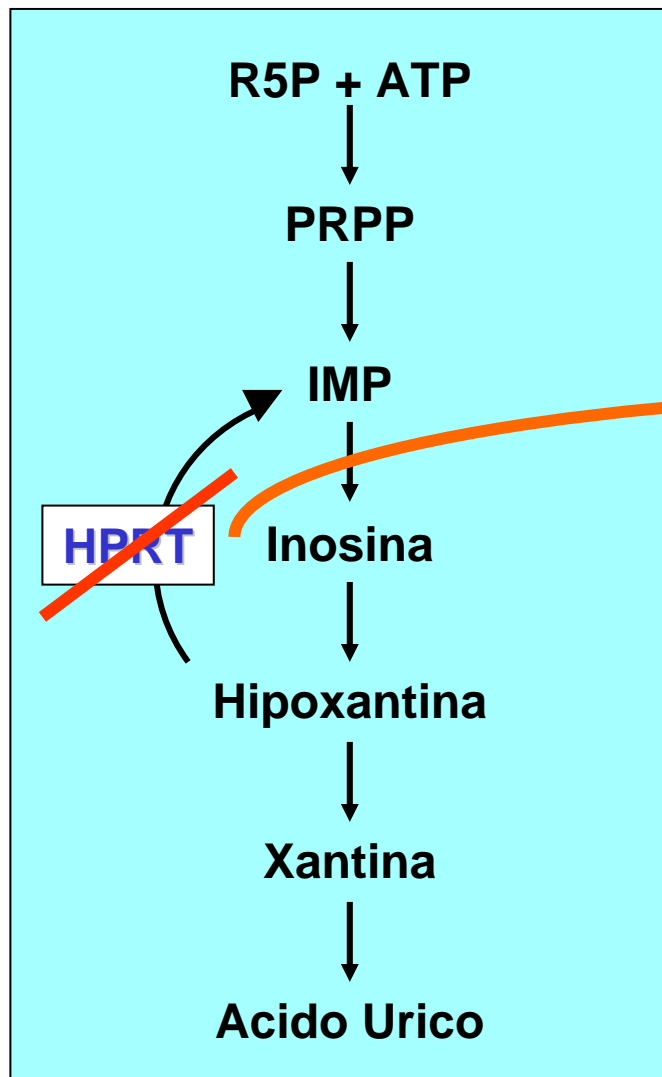
Ocasiona la falta de un exon

El paciente tenía mensajero bien procesado  
(con exon 5)

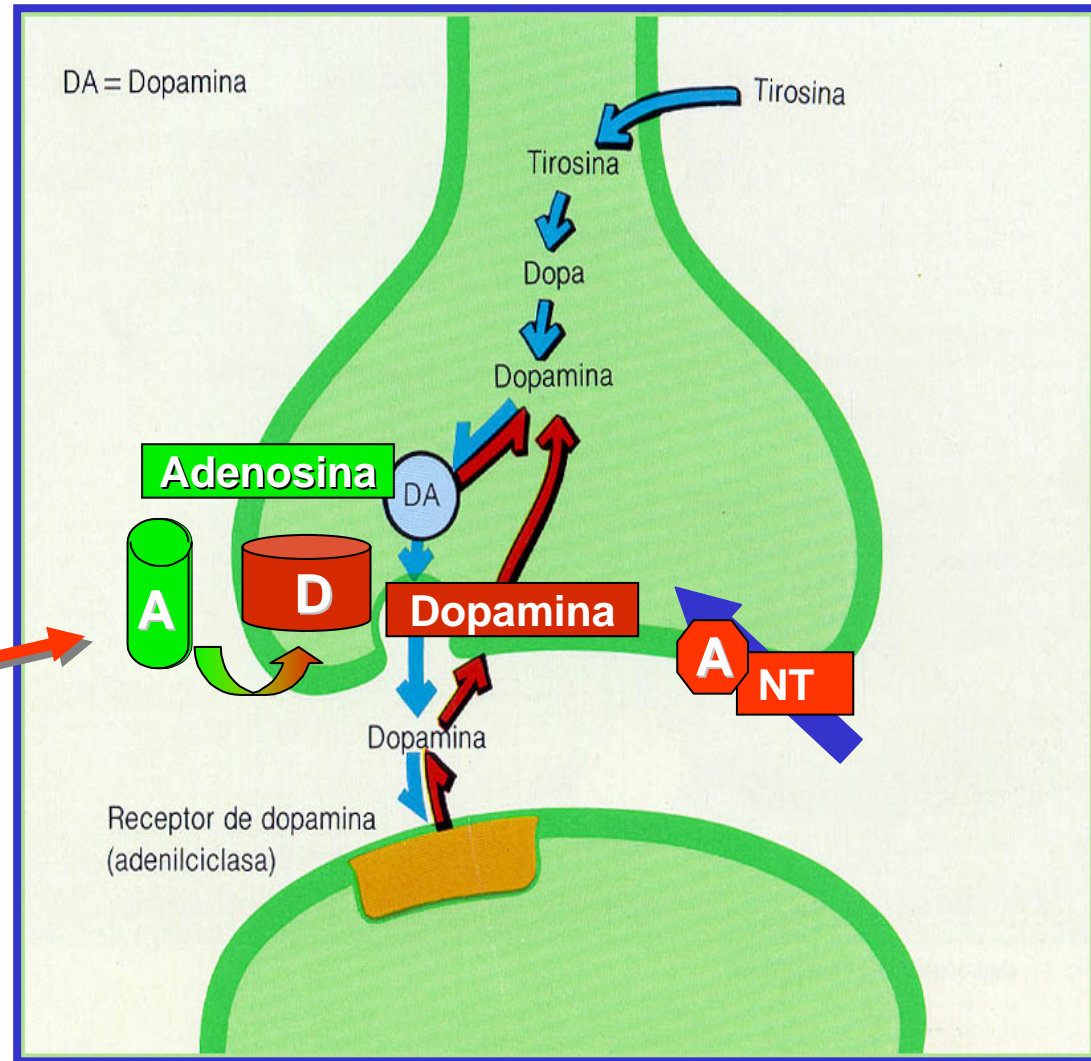
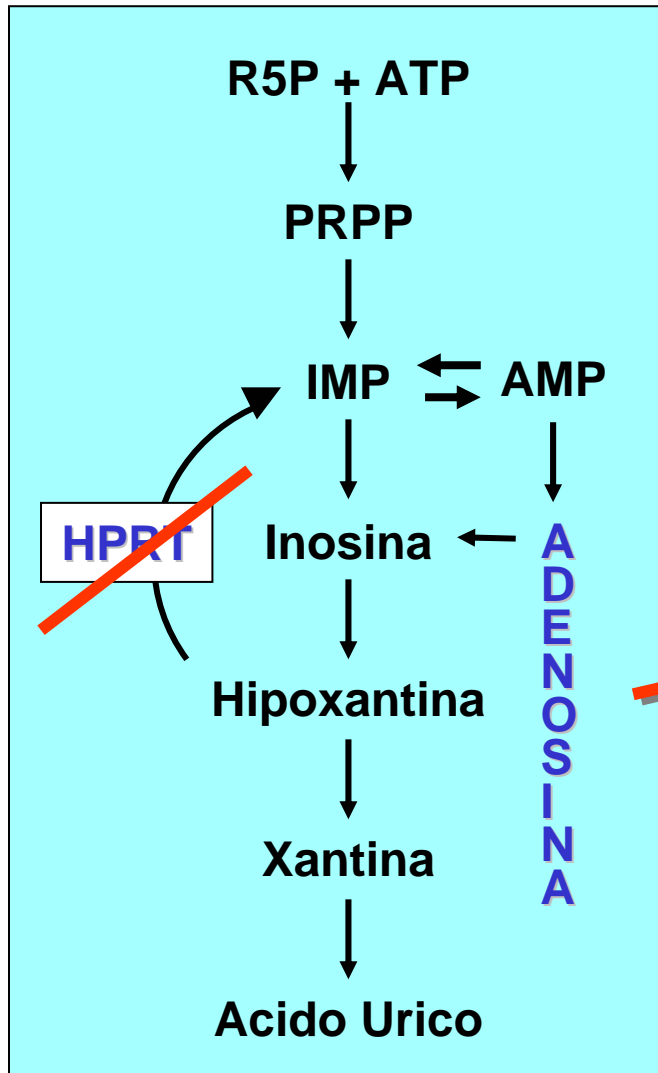


Pero no en cantidad suficiente para explicar el fenotipo

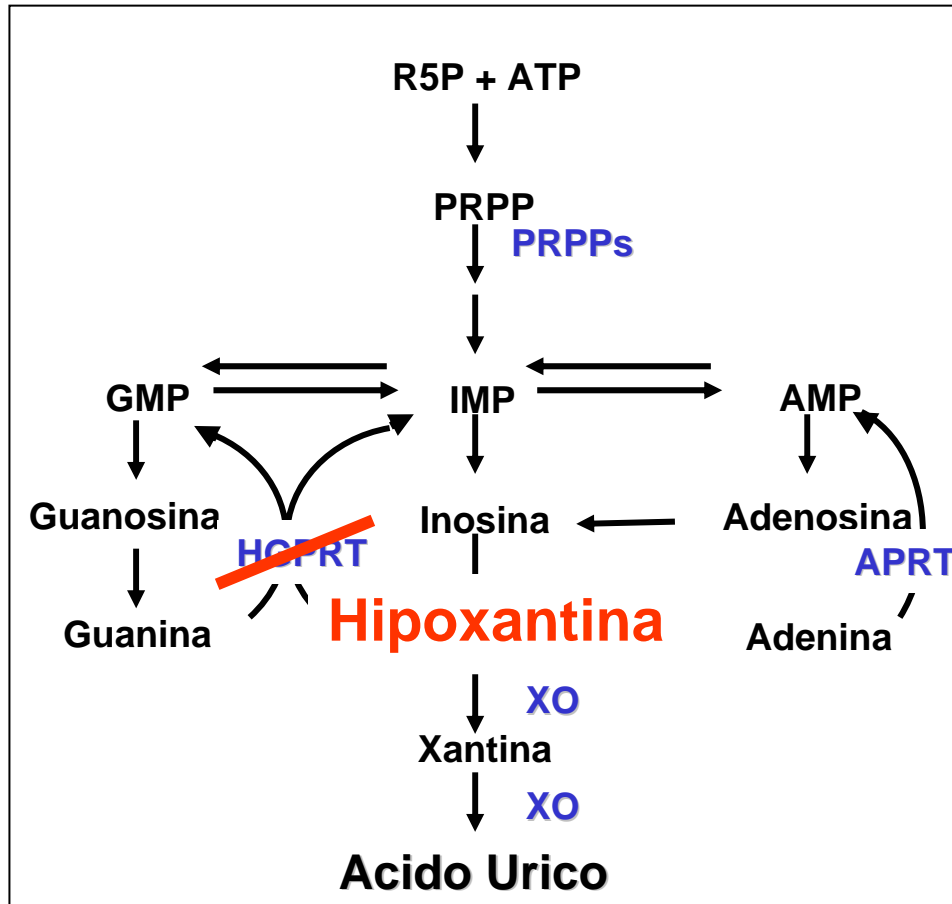
# ¿Porqué la **deficiencia HPRT** ocasiona manifestaciones **NEUROLOGICAS**?



# Relación entre **deficiencia HPRT** y disfunción dopaminérgica.



# La deficiencia de HPRT ocasiona ↑↑HIPOXANTINA



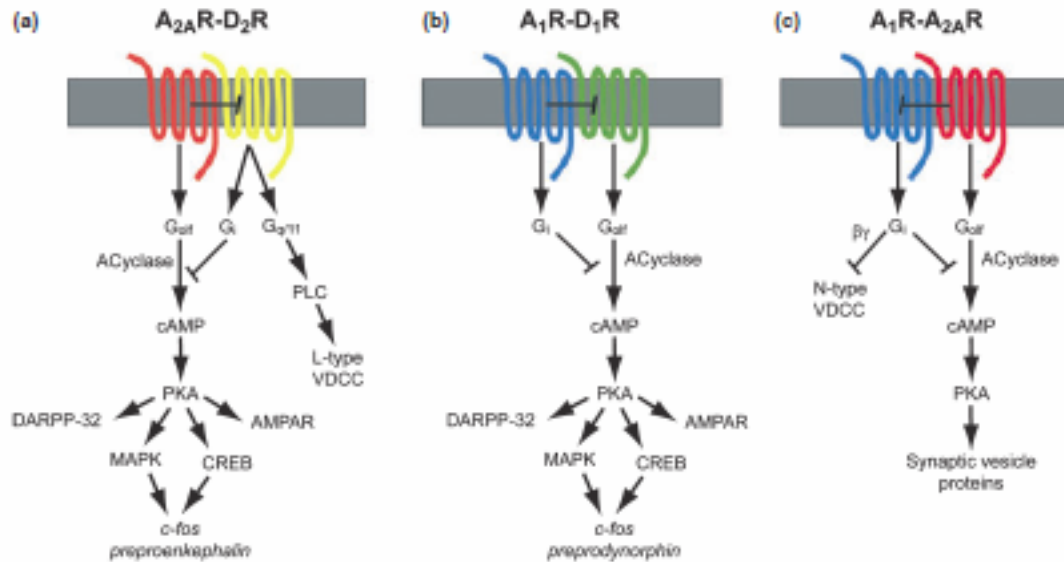
# Fisiopatología de las manifestaciones neurológicas

- En el sistema nervioso la **Adenosina** actúa como un **neurotransmisor**
- Se une a receptores específicos y cuando finaliza su acción es transportada al interior de la célula.



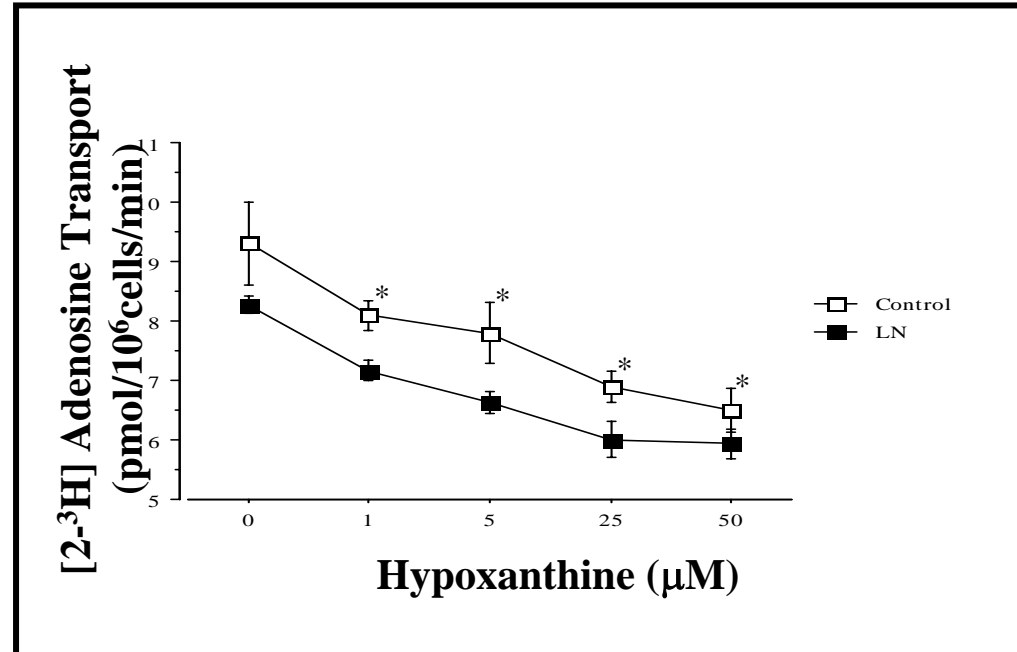
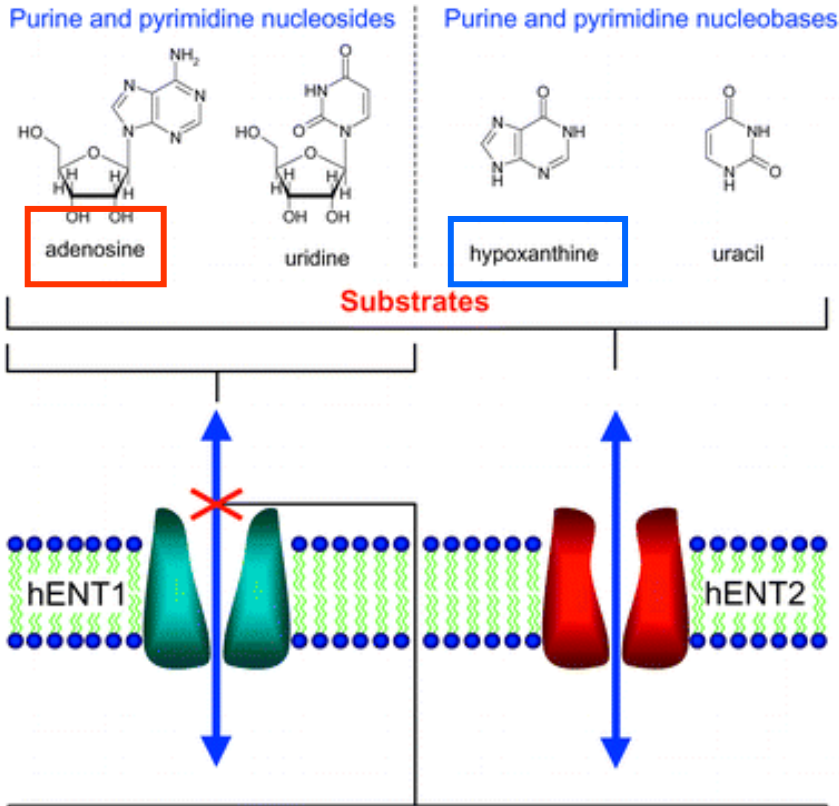


- La **Dopamina** también se une a receptores específicos.
- Los receptores de **Adenosina** y **Dopamina** están “*acoplados*”.

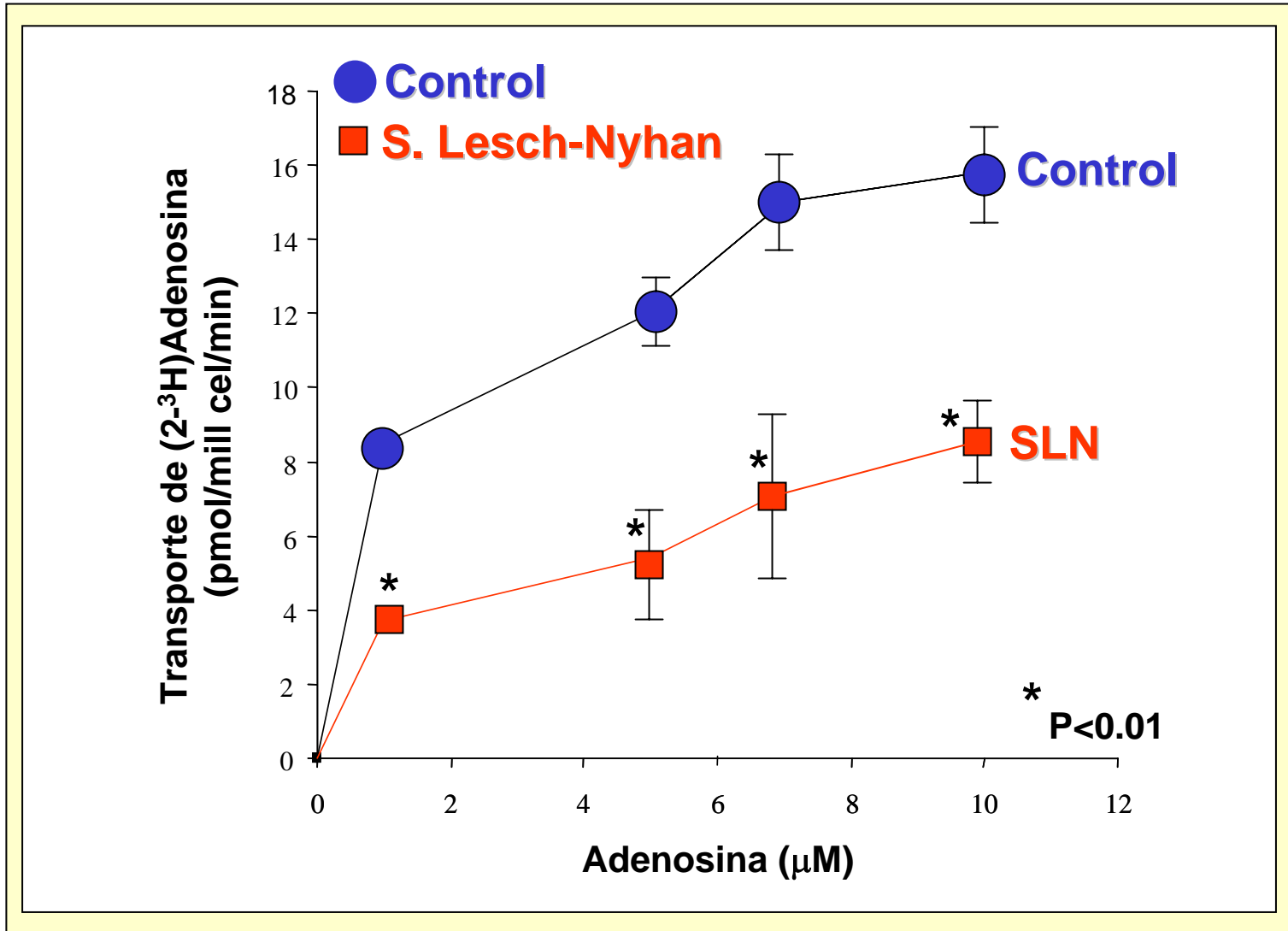


La **Adenosina** modula la neurotransmisión **Dopaminérgica**.

# ¿Deficiencia de HPRT<sup>-</sup> afecta el transporte de Adenosina?

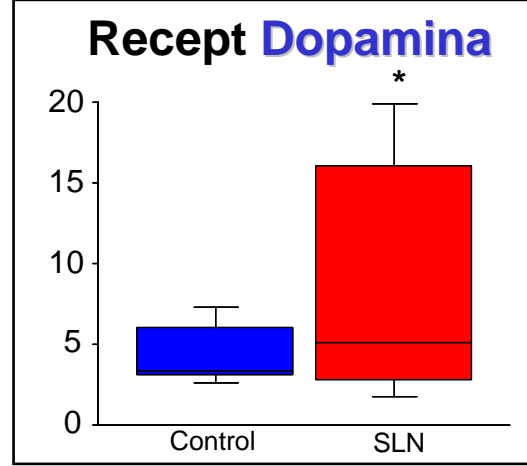
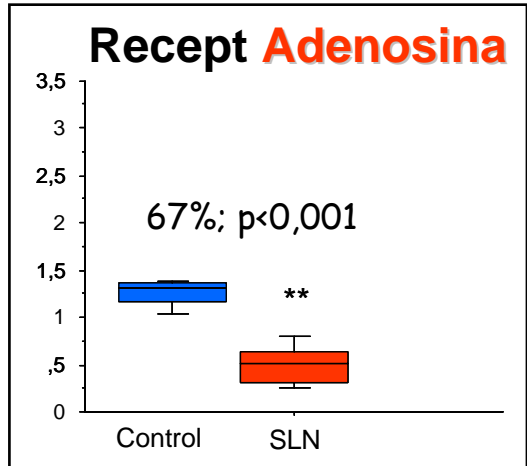
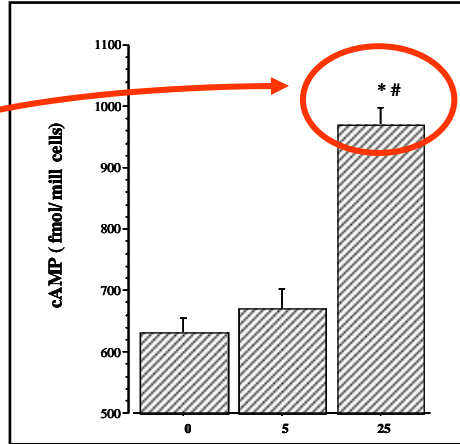
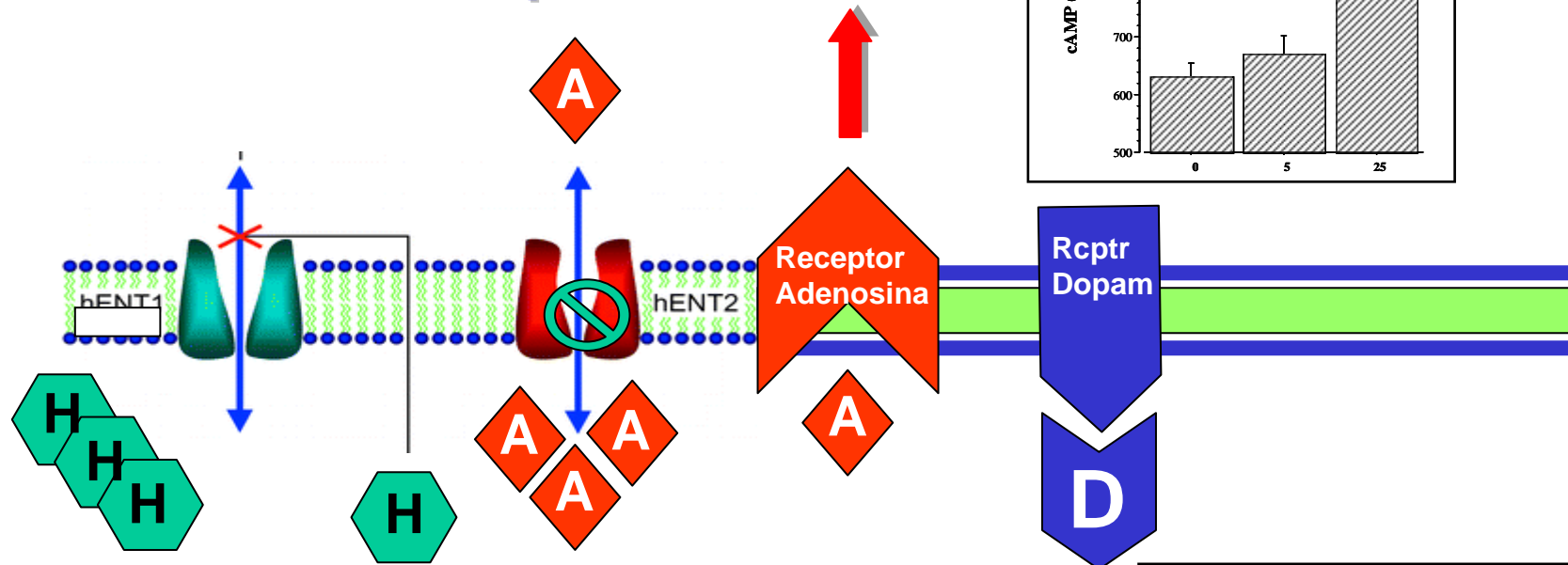


El exceso de HIPOXANTINA disminuye el transporte de Adenosina.



# El exceso de HIPOXANTINA reduce el transporte de Adenosina.

Al disminuir el transporte de Adenosina se altera la neurotransmisión de Dopamina.



## Índice

1. ¿Qué es la investigación traslacional?
2. ¿Por qué la GOTA / Purinas?
3. **Perspectiva ... de esta investigación.**



**Pensando ... en el **Paciente.****



# ¿Cuántos enfermos pueden beneficiarse de la **investigación traslacional**?

