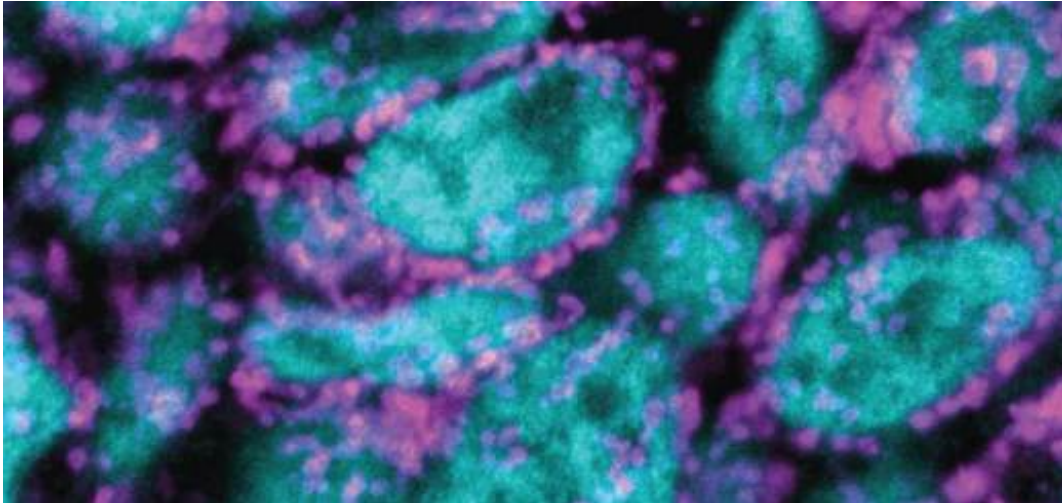


Una variante de splicing en el gen ACSL5 relaciona la migraña con la activación de ácidos grasos en la mitocondria

 revistageneticamedica.com/2016/06/02/migrana-acsl5-mitocondria/

GENÉTICA MÉDICA

2/6/2016



Fuencisla Matesanz y Antonio Alcina

Departamento de Biología Celular e Inmunología, Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra (IPBLN), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)

La migraña es una enfermedad considerada por la OMS altamente incapacitante, situándola en 8ª posición. Tiene un pico de prevalencia entre los 25 y 55 años, la etapa más productiva de la vida. Es la cefalea más frecuente en niños y afecta al 15% de la población mundial: 20% en mujeres y 8% en hombres.

La migraña tiene una base genética importante, con una heredabilidad estimada del 40 al 57%. Pero en cualquier caso, es una enfermedad compleja, en la que intervienen, además de un número indeterminado de genes, factores ambientales muy diversos (Mulder et al, 2003).

Los estudios de genoma completo (GWAS o *Genome-Wide Asociación Studies*) han identificado unos 12 *loci* relacionados con las migrañas, que sugieren la implicación de las vías de neurotransmisión glutamatérgica, función sináptica, detección del dolor, metaloproteinasas, y sistema vascular, elementos clave en las alteraciones anatómicas observadas en el cerebro de la migraña (Anttila et al, 2013; Durham et al, 2013).

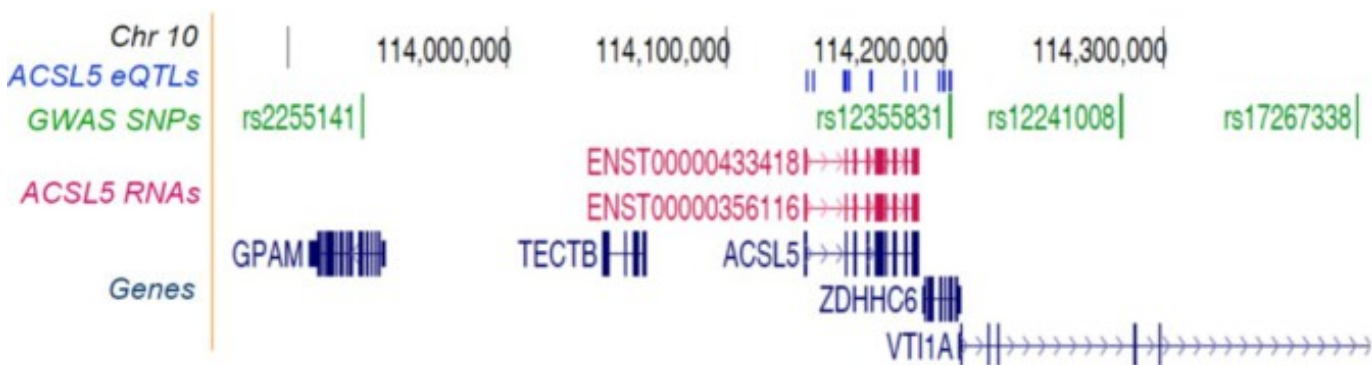
Sin embargo los GWAS no han descubierto todavía todo el componente genético de la migraña, ni de otras enfermedades complejas. La razón de ello es que los GWAS no detectan ni variantes funcionales ni variantes raras que sean muy poco frecuentes (< 1%). Además contribuye la evidente heterogeneidad de la enfermedad, que puede tener un sustento genético. Quizás por ello, la comprensión de su etiología sigue siendo incompleta y se necesitan muchos más estudios para identificar marcadores que sean útiles para los 7 diferentes tipos de migraña (oficiales) y que nos indiquen posibles dianas terapéuticas y mayor precisión en el diagnóstico.

La identificación de las variantes y genes causales y su disfunción relacionada con la enfermedad es un paso esencial para el establecimiento de rutas moleculares y mecanismos de la enfermedad, para el diseño racional de terapias y sistemas de diagnóstico y pronóstico.

En este estudio identificamos el factor genético causal, no solamente asociado, cómo puede relacionarse con la patología y, a partir de ahí, y por los conocimientos que se tienen, se vislumbran interesantes posibilidades de estudios terapéuticos futuros.

De una variante asociada a la migraña con función desconocida (rs12355831), descrita en un extenso GWAS realizado por el *International Migraine Genetic Consortium* en 2013 (Antilla et al, 2013) que incluía un total de 23.285 personas con migraña y 95.425 controles, y localizada en un locus que estudiábamos en relación con esclerosis múltiple, surgió una relación que consideramos muy interesante y relevante.

La variante descrita en el GWAS de migraña (rs12355831) está en total desequilibrio de ligamiento (LD: $r^2 = 1$) con otra (rs2256368) que se encuentra próxima, pero en un gen diferente, *ACSL5* (acil-Coenzima A sintetasa-5), concretamente en el penúltimo intrón, cerca del exon 20 (E20), donde afecta funcionalmente al procesado del exón. Los portadores del alelo G, generan el 40% de las moléculas de RNA de *ACSL5* carentes del E20 (*ACSL5* D20). Esta delección produce una proteína más corta (p.Val671_Val694del).



Región genómica donde se localiza el gen *ACSL5*. Imagen cortesía de los autores.

Basándonos en la actividad de la enzima, que podría estar afectada y en su localización mitocondrial en la célula, discutimos en la publicación un mecanismo patogénico hipotético, en el marco de las evidencias que indican un desarreglo de los mecanismos del metabolismo energético y de la apoptosis mitocondrial en la migraña, encajando perfectamente en lo que conocemos de esa enzima.

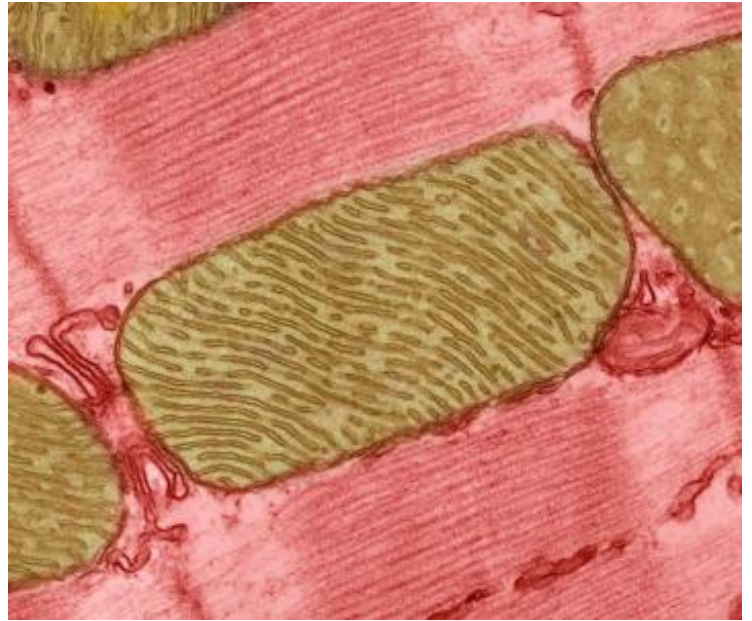
ACSL5 juega un papel importante en el suministro de ácidos grasos exógenos en las mitocondrias para las reacciones oxidativas, el aumento de la síntesis de ceramidas, acilación de proteínas, y puede afectar al potencial membrana mitocondrial. Con ello, *ACSL5* está involucrada en la regulación del crecimiento celular, apoptosis de enterocitos y de linfocitos activados con mitógenos.

Según Gassler, *ACSL5* D20 no es activa a pH alcalino alto, a diferencia de la *ACSL5* completa (Gassler et al, 20017). Por lo tanto, el factor genético asociado con la patogénesis de la migraña puede estar relacionada algún tipo de disfunción de *ACSL5* D20, ubicada en la mitocondria.

La hipótesis del componente mitocondrial en la neurobiología de la migraña ha sido apoyado en varios estudios y a varios niveles, que sugieren un deterioro del metabolismo oxidativo mitocondrial, que en última instancia provoca un fallo de energía en las neuronas y astrocitos, y desencadena mecanismos de migraña (Yorns et al, 2013). Por lo tanto, alguna de las funciones los ácidos grasos activados por la enzima *ACSL5* (beta-oxidación, integridad de la membrana mitocondrial y acilación de proteínas) pueden estar alteradas por la presencia de la variante de procesado *ACSL5*D20.

El estudio conecta la variación genética en ACSL5 con la oxidación de ácidos grasos en las mitocondrias.

Imagen: Mitocondrias, modificada de Thomas Deenrick, *National Center for Microscopy and Imaging Research* (NIH, EE.UU.)



Varios compuestos como la riboflavina/vitamina B2, CoQ10, magnesio, niacina, la carnitina, el topiramato y el ácido tióctico/ácido lipoico, que tienen un efecto positivo sobre el metabolismo mitocondrial previenen las cefaleas recurrentes (Yorns et al, 2013). Estas evidencias están de acuerdo con la hipótesis de una disfunción del metabolismo energético, en la que está implicada ACSL5 mediante el suministro de ácidos grasos activados para la beta-oxidación o acilación de otras proteínas y ceramidas mitocondriales.

Es tentador especular que la falta de E20 podría afectar al proceso de interacción proteína-proteína de ACSL5 con otras enzimas implicadas en el metabolismo de los ácidos grasos activados en la mitocondria.

En apoyo de esta hipótesis, ACSL5 interactúa con la ceramida sintasa (CerS) y diacilglicerol aciltransferasa 2 (DGAT2) para formar un complejo ACSL5-CerS-DGAT2, en la que ACSL5 proporciona el ácido graso activado, CerS genera la síntesis *de novo* de la ceramida y la DGAT2 cataliza la transferencia de los ácidos grasos activados a la molécula de ceramida, para producir finalmente acil-ceramidas. Si la canalización *de novo* de ceramidas a acil-ceramidas se inhibe, se produciría un aumento de la apoptosis mediada por ceramida (Senkal et al, 2015; Siskind et al, 2005). ACSL5D20 podría ser incapaz de interactuar con el complejo trimolecular y, como resultado, se produciría una disminución de acil-ceramidas.

Un estudio reciente de biomarcadores en migraña, ha demostrado que las ceramidas están a menor concentración en la sangre de mujeres con migraña episódica en comparación con las mujeres sin cefaleas (Peterlin et al, 2015).

Mitocondrias, ceramidas y otras moléculas lipídicas relacionadas en el sistema nervioso central, apoptosis y generación de radicales de oxígeno por la mitocondria, así como la generación de combustible molecular (ATP), son elementos que hay que abordar más profundamente en diversas enfermedades neurológicas, porque hay evidencias importantes de su repercusión en la patogénesis y, con ello, abrir caminos de desarrollo de nuevas terapias, que además podrían ser de aplicación en varias enfermedades neurológicas por tener factores comunes.

Referencia:

Matesanz F, Fedetz M, Barrionuevo C, Karaky M, Catalá-Rabasa A, Potenciano V, Bello-Morales R, López-Guerrero JA, Alcina A. [A splice variant in the ACSL5 gene relates migraine with fatty acid activation in mitochondria.](#) *Eur J Hum Genet.* 2016 May 18. doi: 10.1038/ejhg.2016.54.

Bibliografía:

1. Mulder EJ, et al. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Res.* 2003 Oct;6(5):422-31. Doi: <http://dx.doi.org/10.1375/136905203770326420>
2. Anttila V, et al. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 2013; **45**: 912–917. Doi: 10.1038/ng.2676

3. Durham P, et al. Biomarkers associated with migraine and their potential role in migraine management. *Headache* 2013; **53**: 1262-77. Doi: 10.1111/head.12174
4. Gassler N, et al. Regulation of enterocyte apoptosis by acyl-CoA synthetase 5 splicing. *Gastroenterology* 2007; **133**: 587-98. Doi: 10.1053/j.gastro.2007.06.005
5. Yorns WR Jr, et al. Mitochondrial dysfunction in migraine. *Semin Pediatr Neurol* 2013; **20**: 188-93.
6. Senkal C, et al. Interaction of Ceramide Synthase with Long Chain Fatty Acyl-CoA Synthase 5 Channels *de novo* Ceramide to Acylceramide Generation by Diacylglycerol Acyltransferase 2 on Lipid Droplets. *FASEB J* 2015; **29**: 1, supplement 568.21.
7. Siskind LJ. Mitochondrial ceramide and the induction of apoptosis. *J Bioenerg Biomembr* 2005; **37**: 143-53. Review. Doi: 10.1007%2Fs10863-005-6567-7
8. Peterlin BL, et al. Interictal, circulating sphingolipids in women with episodic migraine: A case-control study. *Neurology* 2015; **85**: 1214-23. Doi: 10.1212/WNL.0000000000002004

2016 - Revista Genética Médica