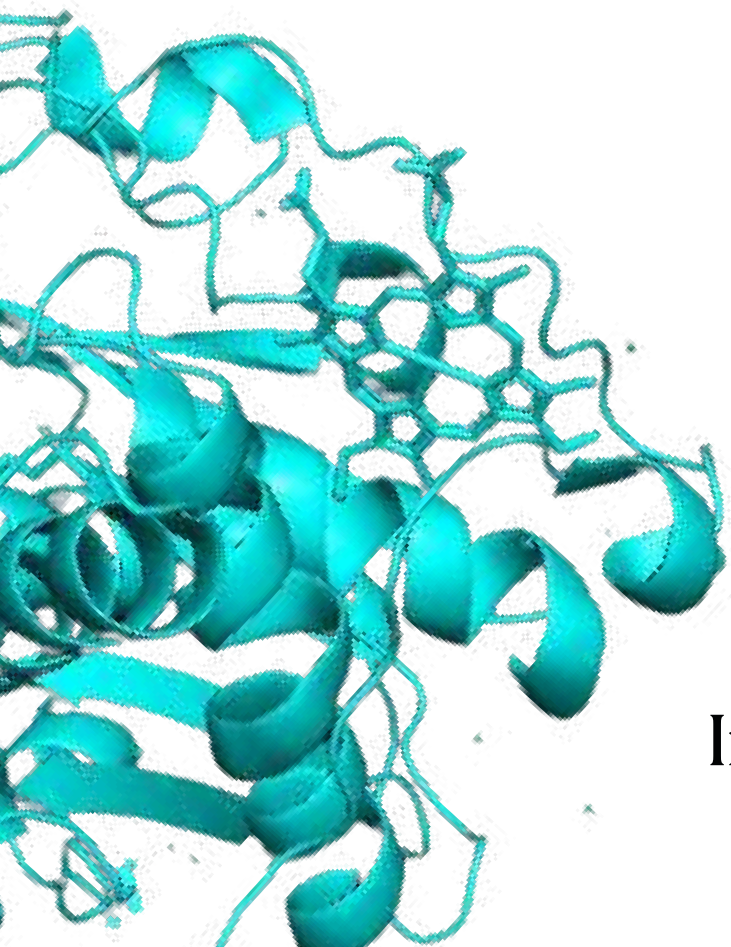


El resultat
d'una mutació
en el gen CBS:



L'HOMOCISTINÚRIA



Olivia Arellano Camps

2n BATX A

TdR 2024-2025

Tutora: Helena Riuró

Institut Josep Brugulat

RESUM

Aquest treball de recerca està centrat en l'homocistinúria clàssica, una malaltia metabòlica provocada per una mutació al gen *CBS*, que codifica l'enzim cistationina- β -sintasa. El marc teòric engloba conceptes bàsics per a l'enteniment d'aquest trastorn, entre ells, els enzims al·lostèrics, que presenten un grup regulador dirigit per un lligand que activa o inhibeix l'enzim. Ara bé, quan hi ha una mutació en el gen que codifica l'enzim que afecta la conformació d'aquest lligand, és probable que el grau d'afectació sigui major, sent així la malaltia més greu.

A partir d'aquí apareix la hipòtesi que, com menor sigui la distància entre la mutació i el lligand, major serà el grau d'afectació en la cistationina- β -sintasa. A més, també es proposa que, si el canvi d'aminoàcid provocat per la mutació comporta un canvi de càrrega, el grau d'afectació també serà més perjudicial.

També es planteja la hipòtesi de si el mètode de diagnòstic de la malaltia actual és rellevant i, comporta una millora en la qualitat de vida del pacient.

Per confirmar o rebutjar aquestes hipòtesis, s'ha realitzat una anàlisi de quatre mutacions, en què s'estudia el canvi d'aminoàcid que presenten, la distància a la qual es troben del lligand i el seu índex de patogenicitat.

Per altra banda, també s'ha fet una visita al laboratori genètic de l'hospital Sant Joan de Déu i una entrevista a la P. C., progenitora d'una pacient amb homocistinúria. Per últim, s'ha creat un tríptic sobre la malaltia per ajudar famílies a entendre què és l'homocistinúria.

A les conclusions s'explica que, a causa de la manca de recursos, no es pot ni afirmar ni rebutjar la primera hipòtesi, però que sí que es confirma la importància del cribratge neonatal.

RESUMEN

Este trabajo de investigación está centrado en la homocistinuria clásica, una enfermedad metabólica provocada por una mutación en el gen *CBS*, que codifica la enzima cistationina- β -sintasa. El marco teórico engloba conceptos básicos para el entendimiento de este trastorno, entre ellos, las enzimas alostéricas, que presentan un grupo regulador dirigido por un ligando que activa o inhibe la enzima.

Ahora bien, cuando hay una mutación en el gen que codifica la enzima que afecta la conformación de este ligando, es probable que el grado de afectación sea mayor, siendo así más grave la enfermedad.

A partir de aquí aparece la hipótesis que, cuanto menor sea la distancia entre la mutación y el ligando, mayor será el grado de afectación en la cistationina- β -sintasa. Además, también se propone que, si el cambio de aminoácido provocado por la mutación comporta un cambio de carga, el grado de afectación también será más perjudicial.

También se plantea la hipótesis de si el método de diagnóstico de la enfermedad actual es relevante y, compuesta una mejora en la calidad de vida del paciente.

Para confirmar o rechazar estas hipótesis, se ha realizado un análisis de cuatro mutaciones, en que se estudia el cambio de aminoácido que presentan, la distancia a la cual se encuentran del ligando y su índice de patogenicidad.

Por otro lado, también se ha realizado una visita en el laboratorio genético del hospital Sant Joan de Déu y una entrevista a P.C., progenitora de una paciente con homocistinuria. Por último, se ha creado un tríptico sobre la enfermedad para ayudar a familias a entender que es la homocistinuria.

En las conclusiones se explica que, a causa de la carencia de recursos, no se puede ni afirmar ni rechazar la primera hipótesis, pero que sí que se confirma la importancia de la criba neonatal.

ABSTRACT

This research work focuses on classical homocystinuria, a metabolic disease caused by a mutation in the *CBS* gene, which codes the enzyme cystationin- β -synthase. The theoretical framework encompasses basic concepts for understanding this disorder, including allosteric enzymes, which present a regulatory group led by a ligand that activates or inhibits the enzyme. However, when there is a mutation in the gene that encodes the enzyme that affects the conformation of this ligand, it is likely that the degree of involvement is greater, thus making disease more serious.

From there, the hypothesis appears that the less the distance between the mutation and the ligand, the greater the degree of affectation in the cystationin-'-syntase. In addition, it is also proposed that, if the amino acid change caused by the mutation involves a change in load, the degree of affectation will also be more harmful.

The hypothesis is also raised as to whether the method of diagnosis of the current disease is relevant and, entails an improvement in the quality of life of the patient.

To confirm or reject these hypotheses, an analysis of four mutations has been carried out, in which the amino acid change they present, the distance to which they are from the ligand and their pathogenicity index are studied.

On the other hand, a visit has also been made to the genetic laboratory of the Sant Joan de Déu hospital and an interview with P.C., progenitor of a patient with homocystinuria. Finally, a triptych of the disease has been created to help families understand what homocystinuria is.

The conclusions explain that, due to the lack of resources, the first hypothesis cannot be affirmed or rejected, but the importance of neonatal screening is confirmed.

AGRAÏMENTS

Abans de començar, assegurar-vos que aquest treball no hauria estat possible sense l'ajuda de moltes persones, que més o menys directament, han aportat un granet de sorra en el gran desert de l'homocistinúria i de la seva recerca.

Primerament, vull agrair a l'Oriol Canal, bioinformàtic de l'IDIBGI, per ensenyar-me com funciona el mecanisme d'activitat de la CBS i per proporcionar-me el tutorial per poder fer servir el PyMOL. També vull donar les gràcies a la Délia Yubero i a l'Aida Ormazabal, genetistes de l'hospital Sant Joan de Déu, per guiar-me pel laboratori genètic i per respondre a les mil i una preguntes que tenia amb relació a la malaltia i al seu mètode de diagnòstic.

A més, agrair a les doctores Mariela Mercedes de Los Santos i a l'Àngels Garcia Cazorla per posar-me en contacte amb les genetistes i per intentar en tot moment que aconseguís la informació que necessitava per al marc teòric del treball.

En segon lloc, voldria agrair a la meva família, concretament als meus pares, Jose M. Arellano i Pilar Camps, per ajudar-me a fer la visita al Sant Joan de Déu i per proporcionar-me l'entrevista sobre la seva filla, la V.A., a part de fer-me preguntes reflexives sobre el marc pràctic perquè pogués ser el màxim complet i entenedor possible, i enviar-me articles sobre la malaltia per perfeccionar la part teòrica. Òbviament, també donar les gràcies a la V.A., per inspirar-me a realitzar aquest treball de recerca i per ser un exemple a seguir gràcies a la seva paciència i disciplina. A més, vull mencionar al meu cosí, Ferriol Camps, qui ha mostrat una gran dedicació per aquest projecte i m'ha ajudat a realitzar el tríptic informatiu.

I per últim, vull agrair especialment a la meva tutora d'aquest treball, l'Helena Riuró qui, des del primer minut, s'ha implicat en aquesta recerca, ajudant-me a posar-me en contacte amb l'IDIBGI, recomanant-me fer l'anàlisi de les mutacions i guiant-me pel món de la investigació de la millor manera possible. Gràcies per corregir-me el treball tants cops com t'ho he demanat, per aconsellar-me en tot moment i, sobretot, per crear-me aquesta curiositat per les mutacions i per la genètica; sense tu, aquest treball no seria el mateix.

ÍNDEX

INTRODUCCIÓ.....	9
1. Motivació.....	9
2. Hipòtesi.....	9
3. Objectius.....	10
3.1. Objectius teòrics.....	10
3.2. Objectius pràctics.....	10
4. Metodologia.....	11
MARC TEÒRIC.....	12
1. Conceptes bàsics.....	12
1.1. Malaltia minoritària.....	12
1.2. Trastorns metabòlics.....	12
1.3. Malaltia genètica hereditària autosòmica recessiva.....	13
1.4. Gen.....	13
1.5. Proteïna.....	14
1.6. Enzim.....	15
1.7. Aminoàcid.....	16
1.7.1. Aminoàcids essencials.....	17
1.8. Mutació.....	17
2. Homocisteïna.....	18
2.1. Metabolisme de l'homocisteïna.....	19
3. El gen CBS.....	20
4. L'enzim cistationina- β -sintasa.....	21
5. Homocistinúria.....	22
5.1. Concentració d'homocisteïna.....	23
5.2. Causes.....	23
5.2.1. Determinants genètics.....	24
5.3. Síntomes.....	25
5.4. Diagnòstic.....	26
5.5. Tipus.....	27
5.6. Tractament.....	28
MARC PRÀCTIC.....	30
1. Plantejament de la recerca.....	30

2. Estudi dels mètodes d'anàlisi i diagnòstic de l'homocistinúria.....	30
2.1. Metodologia.....	30
2.2. Resultats de la visita al laboratori genètic.....	32
2.3. Resultats entrevista a la progenitora de V.A.....	33
3. Estudi de la proteïna cistationina- β -sintasa i de quatre mutacions associades a l'homocistinúria.....	37
3.1. Metodologia.....	37
3.2. Resultats.....	40
3.2.1. CBS(NM_000071.3):c.[770C>T] p.(Thr257Met).....	42
3.2.2. CBS(NM_000071.3):c.[307T>C] p.(Cys103Arg).....	42
3.2.3. CBS(NM_000071.3):c.[1039G>A] p.(Gly347Ser).....	43
3.2.4. CBS(NM_000071.3):c.[697T>G] p.(Tyr233Asp).....	43
3.2.5. Validació de l'índex de patogenicitat de les mutacions estudiades.....	44
4. Tríptic informatiu sobre l'homocistinúria.....	46
4.1. Metodologia.....	46
4.2. Resultats.....	47
5. Discussió.....	48
5.1. Estudi dels mètodes d'anàlisi i diagnòstic de l'homocistinúria.....	48
5.1.1. Limitacions i futures recerques de la visita i l'entrevista.....	48
5.2. Anàlisi de la patogenicitat de mutacions que afecten la CBS.....	49
5.2.1. Limitacions i futures recerques de l'anàlisi.....	52
5.3. Anàlisi de la utilitat del tríptic informatiu per a les famílies de l'hospital Sant Joan de Déu.....	53
5.3.1. Limitacions i futures recerques del tríptic.....	54
CONCLUSIONS.....	55
BIBLIOGRAFIA.....	57
ANNEXOS.....	61
1. Annex I: Tutorial per fer una anàlisi de la quantitat d'aminoàcids d'una mostra de sang, orina o líquid cefalorraquidi.....	61
2. Annex II: Entrevista a la P. C.....	62
3. Annex III: Tutorials per utilitzar l'eina digital PyMOL.....	68
4. Annex IV: Document del tríptic sobre l'homocistinúria.....	72
5. Annex V: Índex de figures.....	73

INTRODUCCIÓ

1. Motivació

Quan, a 4t d'ESO, se'm va parlar per primer cop sobre el treball de recerca i sobre la llibertat que hi ha a l'hora de triar el tema sobre el qual estudiar, ràpidament vaig saber que jo parlaria sobre l'homocistinúria. Això va ser perquè la meva germana petita, la V. A., va ser diagnosticada amb aquesta patologia a l'edat de tres anys. En tardar tant a conèixer la malaltia que patia, la van haver d'operar tres cops dels ulls i, per tant, va passar molt de temps a l'hospital. Tot aquest procés va afectar molt la meva família, ja que de cop i volta havíem de fixar-nos en l'alimentació de la V.A., en què es prenguéss les seves medicines, que no es toqués els ulls, etc. A mi, a part de l'empatia que em va generar la situació de la meva germana, també em va entrar molta curiositat per saber què li estava passant per dins l'organisme i, sobretot, perquè no hi havia cap cura definitiva a la seva malaltia. Amb aquesta idea al cap, vaig fer el PdR a l'INS Pla de l'Estany sobre l'homocistinúria, fet que em va permetre assentar les bases de la malaltia, i que ara pretenc ampliar amb aquest TdR.

Així que, amb la prèvia motivació per part de la meva família i les ganes de conèixer i d'alguna forma, ajudar a la gent amb malalties metabòliques pediàtriques, faré el treball de recerca sobre l'homocistinúria.

2. Hipòtesi

Fins fa uns anys, l'homocistinúria no estava inclosa en les malalties que s'analitzen al cribratge neonatal i, per tant, el diagnòstic de la malaltia era més tardà, en canvi, avui dia, amb una simple analítica al cap de tres dies de vida, ja es pot conèixer si la persona pateix l'homocistinúria. D'altra banda, a més, l'avenç en l'anàlisi genètica ha permès establir les mutacions causants de la malaltia en aquests pacients. Per aquest motiu en aquest treball es plantegen dues hipòtesis de recerca:

Potser el fet que els avenços científics en el cribratge neonatal i genètic hagin accelerat el diagnòstic, ha millorat el tractament i pronòstic de les persones afectades per l'homocistinúria, així com la seva qualitat de vida i la de les seves famílies.

Potser, com menor sigui la distància entre el lligand PLP de la CBS i les mutacions, major serà el grau d'afectació en l'enzim. A més, si el canvi d'aminoàcid provocat per una mutació comporta un canvi de càrrega, potser el grau d'afectació en l'enzim serà major, donant peu a proposar nous mètodes de tractament de la malaltia encara més precisos que l'actual.

3. Objectius

Els objectius plantejats per aquest treball de recerca són els següents:

3.1. Objectius teòrics

- Entendre conceptes bàsics relacionats amb malalties genètiques o metabòliques, com ho són els aminoàcids i els enzims entre altres.
- Conèixer quin gen està mutat i a quina proteïna afecta l'homocistinúria.
- Estudiar l'homocistinúria: simptomatologia, diagnòstic, herència, implicacions i tractament

3.2. Objectius pràctics

- Estudiar els mètodes que s'utilitzen per diagnosticar l'homocistinúria i les seves implicacions, actuals i prèvies a la implantació d'aquesta malaltia dins el cribratge neonatal.
- Analitzar diverses mutacions que afecten el gen *CBS* i, veure'n el grau d'afectació que tenen sobre l'enzim cistationina- β -sintasa.
- Informar a famílies que acaben de ser diagnosticades amb homocistinúria sobre la malaltia i la mutació que la pot causar.

4. Metodologia

Per aconseguir els objectius teòrics plantejats es proposa una recerca, majoritàriament a l'Internet, a través de webs relacionades amb medicina i biomedicina, com ho són el Medline Plus, el Mayo Clinic o el National Human Genome Research Institute (NHGRI).

Per altra banda, per complir el primer objectiu pràctic, es prepara una entrevista a la progenitora d'una pacient amb homocistinúria i, es realitza una visita a l'Hospital Sant Joan de Déu, amb dues genetistes especialitzades amb malalties metabòliques.

Amb relació al segon objectiu, es contacta amb un bioinformàtic qui proposa una eina digital per representar la cistationina- β -sintasa i, així, poder-la analitzar.

Per últim, s'utilitza la web Canva per crear un full informatiu on es responen preguntes sobre l'homocistinúria, aconseguint així el tercer objectiu pràctic proposat.

MARC TEÒRIC

1. Conceptes bàsics

1.1. Malaltia minoritària

Una malaltia minoritària, també anomenada com a “malaltia rara”, és una patologia que pateixen poques persones amb relació al conjunt de la població. En total, només entre un 5 i un 7% de la població en general és afectada per aquestes patologies i, a Catalunya, per exemple, es calculen prop de 350.000 persones amb una indisposició de caràcter minoritari. No hi ha un nombre universal per determinar una malaltia com a minoritària; depèn de les lleis, països i institucions. Tot i això, hi ha més de 7000 condicions clíniques minoritàries, per tant, tot i que aquestes malalties siguin patides per un grup reduït, n'hi ha moltes. La majoria d'aquestes malalties són cròniques i posen en perill la vida de les persones, a part de perjudicar-los la vida quotidiana (Canal Salut, s.d.).

1.2. Trastorns metabòlics

Un trastorn metabòlic és una malaltia que, sol ser originada per un error genètic, normalment d'un enzim o proteïna, i que provoca que una via o procés metabòlic quedi alterat.

La causa més comuna dels trastorns metabòlics congènits són les mutacions, que afecten una biomolècula involucrada en un procés metabòlic, fent inviable el procés de degradació, síntesi o altres. Per exemple, en el cas de la degradació de l'homocisteïna, quan hi ha una mutació al gen *CBS*, es veu afectada l'estructura de l'enzim cistationina- β -sintasa, fent que no sigui possible transformar aquesta molècula en cistationina (s'explica més detalladament a continuació).

Existeixen diferents grups de trastorns i alguns, afecten en la descomposició d'aminoàcids, carbohidrats o lípids (Medline Plus, 2022).

1.3. Malaltia genètica hereditària autosòmica recessiva

Una malaltia genètica és la conseqüència de l'alteració d'un o diversos gens i pot ser hereditària o no. Si és hereditària, significa que es transmet de generació en generació, tot i que no necessàriament s'han de manifestar símptomes des del naixement. D'altra banda, quan una malaltia és autosòmica, afecta un o múltiples gens autosòmics, és a dir, els que no són sexuals (XX o XY).

Com que som organismes diploides, és a dir, tenim dues còpies de cada cromosoma i, per tant, de cada gen, si la patologia, a part de ser hereditària i autosòmica és recessiva, significa que, perquè la descendència pateixi la malaltia, el genotip d'aquesta ha d'heretar els dos al·lels¹, tant del pare com de la mare, amb la mutació. Si no, tot i tenir un al·lel mutat, la malaltia no s'expressarà.

Normalment, en aquests casos la mutació és homozigota, és a dir, que els al·lels dels progenitors són iguals per a aquell gen. Tot i això, a vegades també es troben errors congènits heterozigots, com en el cas de la V. A., cas que ocupa un paper principal en aquest treball (Chica, M., 2020; Figura 1).

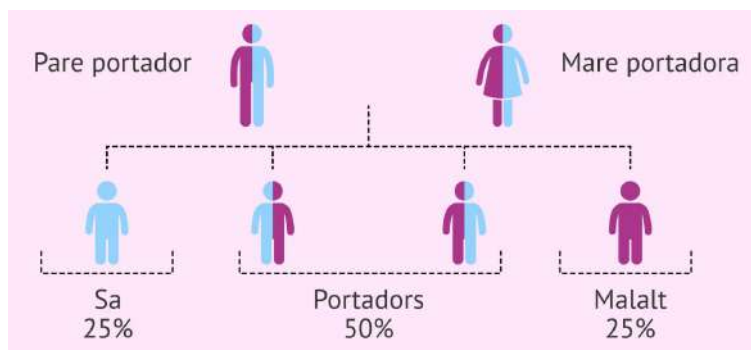


Figura 1. Representació gràfica de l'herència d'una malaltia autosòmica recessiva (Ortega, M., 2021).

1.4. Gen

Els gens són seqüències d'ADN i, per tant, contenen la informació de l'ésser viu, motiu pel qual són considerats la unitat bàsica de l'herència. Estan formats per una gran quantitat de nucleòtids²

¹ Cadascuna de les formes alternatives que pot presentar un gen que ocupa el mateix lloc en un cromosoma determinat o en dos cromosomes homòlegs, i que expressa diferentment un mateix caràcter.

² Estructura fonamental bàsica dels aminoàcids que conté una pentosa, una base nitrogenada i un grup fosfat.

units, i, es troben als cromosomes, juntament amb milers de gens més, que codifiquen per altres característiques físiques i biològiques de l'individu.

Els gens es transmeten dels progenitors a la descendència, i la majoria codifiquen proteïnes, o segments de proteïnes, que tenen funcions diferents dins l'organisme.

Els éssers humans tenen aproximadament 20.000 gens que codifiquen per proteïnes (NHGRI, 2025; Figura 2).

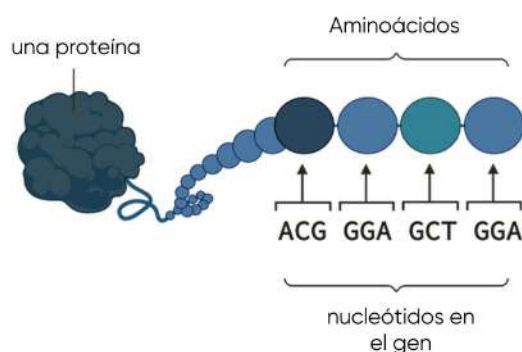


Figura 2. Representació dels aminoàcids d'una proteïna (Riera, M., 2023).

1.5. Proteïna

Una proteïna (polipèptid) és una biomolècula gran i complexa formada per centenars o milers d'aminoàcids, que s'uneixen entre si a través d'enllaços peptídics³, formant cadenes.

Poden tenir diferents tipus d'estructura; l'estructura primària és la seqüència d'aminoàcids que té la proteïna, i si es disposa en l'espai, s'anomena estructura secundària. S'identifiquen tres tipus d'estructura secundària: l'alfa-hèlix, l'hèlix de col·lagen i la conformació-beta.

Si l'estructura secundària es plega sobre si mateixa, s'anomena estructura terciària, la qual ja pot ser funcional. Tot i això, hi ha proteïnes que per poder ser funcionals han de tenir una estructura quaternària, que es conforma per dues o més cadenes amb estructura terciària, idèntiques o no, unides per enllaços febles (Figura 3).

Segons el nombre de cadenes que presenti l'estructura quaternària, s'identifiquen els dímers, tetràmers, pentàmers, etc. Per exemple, l'enzim cistationina-beta-sintasa és un dímer.

³ Enllaç covalent que es forma entre dues molècules quan el grup carboxil d'una molècula reacciona amb el grup amino de l'altra, alliberant una molècula d'aigua (H₂O).

Les proteïnes realitzen la major part de les funcions, moltes d'aquestes crítiques per l'organisme, i són necessàries per a l'estructura, funcionament i regularització dels teixits i òrgans del cos. És per aquest motiu que se sol dividir les proteïnes segons si la seva funció és estructural, transportadora, de defensa o enzimàtica entre altres (Grence, T., 2022).

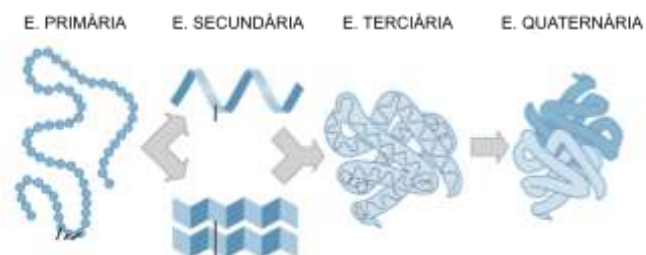


Figura 3. 4 nivells estructurals que conformen les proteïnes (Khan Academy, s.d.).

1.6. Enzim

Els enzims són biocatalitzadors, la major part d'estructura proteica, que augmenten la velocitat de reaccions químiques específiques que succeeixen al nostre cos. La seva funció és intervenir en reaccions metabòliques, modificant-les i accelerant-les, ja que en condicions normals, a causa del pH o la temperatura, succeirien amb molta lentitud.

Hi ha els enzims simples, que funcionen per si sols, i els holoenzims, que per fer l'activitat enzimàtica, han d'estar en contacte amb un cofactor (part no proteica). Els cofactors poden ser ions, grups prostètics o molècules orgàniques anomenades coenzims (normalment vitamines).

Ara bé, l'activitat enzimàtica és el procés de transformació d'un substrat a un producte gràcies a l'ajuda d'un enzim. Consisteix inicialment, en la unió de l'enzim amb el substrat, que és la substància sobre la qual actua l'enzim, formant el complex enzim-substrat, que llavors es transforma en el complex enzim-producte. Per últim, el producte es desprèn de l'enzim i el procés pot tornar a començar. Tot i això, en aquest procés, l'enzim no es transforma ni destrueix, ja que és un catalitzador.

A més, l'activitat d'un enzim es pot regular per mitjà de substàncies que l'activen o l'inhibeixen. Les inhibicions poden ser de diferents tipus, entre ells, les inhibicions al·lostèriques, en què hi ha

un centre regulador unit a un lligand que inhibeix l'activitat de l'enzim canviant-li la conformació.

Al ser proteïnes, els enzims estan formats per aminoàcids i, són funcionals a estructura terciària o quaternària. Els aminoàcids que conformen els enzims poden ser de diferents tipus segons la seva funció; els estructurals conformen i mantenen l'estructura de l'enzim, els de fixació estableixen la unió de l'enzim amb el substrat mitjançant enllaços febles i els aminoàcids catalitzadors provoquen la transformació del substrat al producte. Els aminoàcids de fixació i els catalitzadors conformen el centre actiu de la molècula, que és la regió de l'enzim en què s'uneix el substrat (Xarxa Telemàtica Educativa de Catalunya, s.d.; Figura 4).

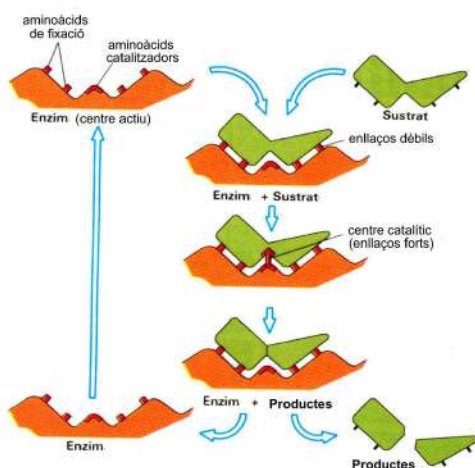


Figura 4. Mecanisme d'activitat d'un enzim amb només un substrat (Domingo, A., s.d.).

1.7. Aminoàcid

Els aminoàcids són triplets de bases nitrogenades, formades per un grup amino ($-NH_2$), un carboxil ($-COOH$) i un radical lliure que varia segons l'aminoàcid; que s'uneixen entre ells per formar les proteïnes. L'organisme utilitza els aminoàcids amb la finalitat de formar noves molècules que facin reaccions bioquímiques com descompondre aliments, créixer, reconstruir teixits corporals, etc.

Es classifiquen en 20, segons el tipus de radical lliure que presenten, que els permet tenir característiques diferents com la polaritat i l'estructura (Medline Plus, 2023; Figura 5).

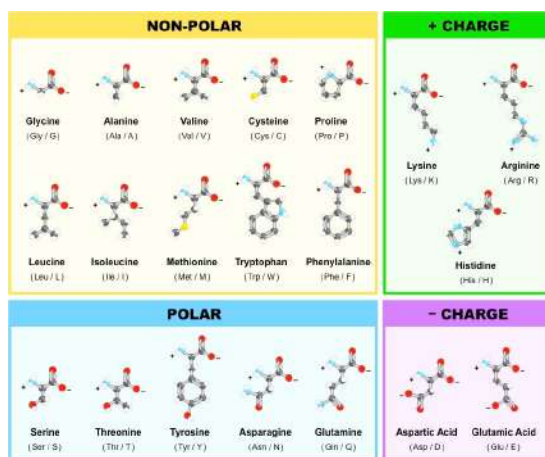


Figura 5. Classificació dels 20 aminoàcids universals segons si tenen càrrega o no (Bioninja, s.d.).

1.7.1. Aminoàcids essencials

Els aminoàcids essencials són aquells que el cos no pot sintetitzar per si sol i que, per tant, provenen dels aliments consumits. N'hi ha 9, entre ells la metionina, histidina, treonina i més (Medline Plus, 2023; Figura 6).

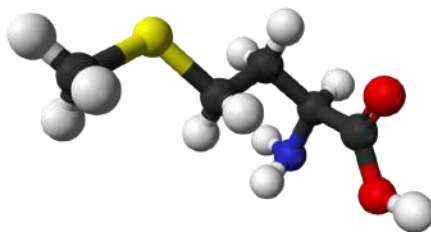


Figura 6. Estructura de la metionina (Wikipedia, 2024).

1.8. Mutació

Una mutació és una alteració en la seqüència d'ADN d'un organisme, provocada normalment per un error durant la replicació o la reproducció cel·lular, tot i que també pot ser causada per agents externs anomenats mutàgens. Són fonamentals per l'evolució de les espècies, ja que comporten la variabilitat genètica, però, en altres casos, poden ser perjudicials.

N'hi ha diferents tipus; segons la cèl·lula afectada, hi ha les mutacions germinals que es produeixen als gàmetes i que afecten a tot l'organisme, a més de transmetre's a la descendència, i les mutacions somàtiques, que afecten cèl·lules no reproductores.

Una altra classificació que se'n pot fer n'és segons la regió afectada, ja que hi ha les mutacions gèniques, que són les que afecten un o pocs nucleòtids i, per tant, únicament afecten un gen; i les mutacions cromosòmiques, que afecten l'estructura o nombre de cromosomes.

Les mutacions gèniques es poden produir per inserció (quan s'afegeix un nucleòtid a la seqüència d'ADN), per deleció (es perd un o més nucleòtids) o per substitució (quan hi ha un canvi d'un nucleòtid per un altre). En canvi, les mutacions cromosòmiques poden ser estructurals, és a dir, que afecten seccions específiques del cromosoma (pot ocórrer una inserció, delació o translocació de trossos del cromosoma, entre d'altres), o genòmiques, en què el nombre de cromosomes varia. Si es perd un cromosoma, es tracta d'una monosomia, però si s'afegeix un cromosoma, s'anomena trisomia.

Una mutació se sol escriure així: CBS(NM_000071.3):c.[770C>T] p.(Thr257Met), en què inicialment s'indica a quin gen afecta i el seu codi universal, després s'indica el canvi de base que hi ha hagut i la posició en què es troba i, per últim, el canvi d'aminoàcid que ha provocat i la seva localització (Grence, T., 2022).

2. Homocisteïna

L'homocisteïna no és un aminoàcid com a tal, sinó que s'origina a partir del catabolisme⁴ de la metionina. Per tant, no trobem homocisteïna en aliments, sinó en la reacció de degradació de la metionina.

Participa en dos cicles i una via, en què serveix per formar l'aminoàcid cisteïna o, per tornar a produir la metionina (explicat a l'apartat següent). Per aconseguir-ho, vitamines com la B12 o B6, juntament amb enzims com la cistationina-beta-sintasa, degraden o s'uneixen a l'homocisteïna i formen noves substàncies que el cos necessita.

⁴ Fase degradativa del metabolisme amb la finalitat d'obtenir energia en què molècules orgàniques són transformades en d'altres més senzilles.

Un cop fets aquests processos, l'homocisteïna en sang es troba en baixa quantitat, però és normal. Si els nivells són elevats, pot indicar una deficiència d'alguna vitamina o un mal funcionament dels enzims involucrats i, com a conseqüència, causar malalties cardíaques o metabòliques (Clínica Universidad de Navarra, 2023).

2.1. Metabolisme de l'homocisteïna

L'homocisteïna forma part de tres processos metabòlics: el cicle de la metionina, la via de transsulfuració i el cicle del folat.

La síntesi de l'homocisteïna requereix diversos enzims, entre ells la metionina adenosiltransferasa (MAT), que té la funció de convertir la metionina en S-adenosilmetionina (AdoMet), principal donant biològic de grups metil, que intervé en importants processos cel·lulars.

El procés consisteix en, gràcies a l'acció de diverses metiltransferases encarregades de desmetilar l'AdoMet, obtenir la S-adenosilhomocisteïna (AdoHcy), que és un precursor immediat de l'homocisteïna. Aquest procés s'anomena transmetilació (Figura 7).

Un cop es té l'homocisteïna, aquesta pot derivar-se en dues vies alternatives segons la funció que prendrà (Figura 7):

- Remetilació: A través d'aquest procés de metilació, es permet que l'homocisteïna sigui reciclada en metionina, gràcies a la unió de la molècula amb grups metil que han estat sintetitzats al cicle del folat. Bàsicament, l'homocisteïna s'uneix a la vitamina B12, que és un cofactor, i gràcies a enzims, es fa l'anabolisme⁵ de la metionina.

Aquesta fase la poden dur a terme 2 enzims diferents; la metionina sintasa o 5-metiltetrahidrofolato-homocisteïna-S-metiltransferasa (MS) o la betaïna-homocisteïna metiltransferasa (BHMT).

- Transsulfuració: La via de transsulfuració és irreversible i consisteix en la transferència d'un àtom de sofre de l'homocisteïna a la serina, perquè aquesta pugui convertir-se en cisteïna i, posteriorment, la cisteïna en cistationina (aminoàcid). Aquest procés implica l'acció d'enzims dependents de la vitamina B6, que condueix a la degradació de l'homocisteïna a cisteïna.

⁵ Síntesi de molècules senzilles a complexes utilitzant energia i nutrients.

Un d'aquests enzims és la **cistationina- β -sintasa (CBS)**, que s'encarrega de condensar l'homocisteïna per formar la cisteïna. Si els nivells d'homocisteïna incrementen amb relació al seu consum, aquesta molècula s'excreta de les cèl·lules i se n'augmenta la concentració en sang, al plasma i a l'orina (Sebastián, J., 2011; Figura 7).

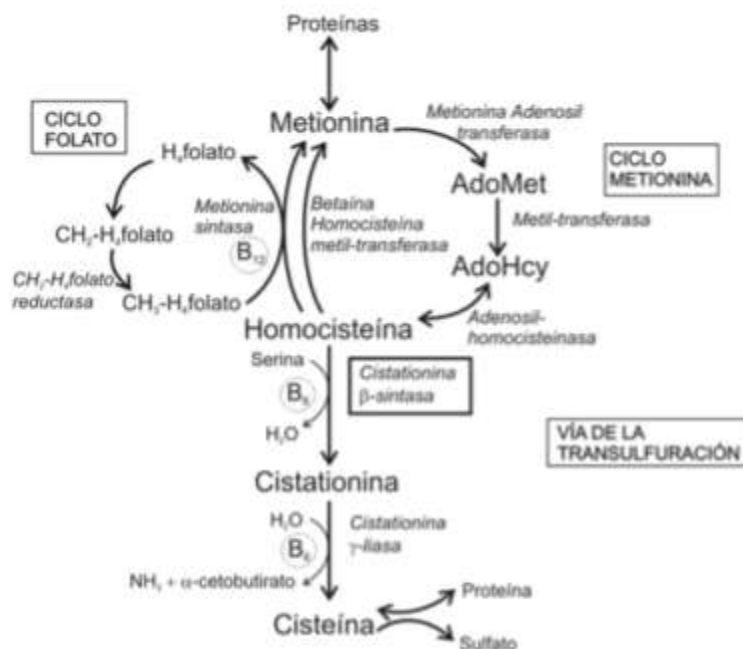


Figura 7. Metabolisme de l'homocisteïna (Sebastián, J., 2011).

3. El gen CBS

El gen que codifica per l'enzim cistationina- β -sintasa, *CBS* i també conegut com a *CBSL* o *HIP4* i amb el codi d'identificació 875 en els *Homo sapiens*, es troba al braç llarg del cromosoma 21 a la posició 21q22.3 (NM_000071.3), coordenades 9:43053191-43076873.

Està format de 23.682 nucleòtids, tot i que no tots són codificants, i s'hi troben 23 exons⁶. D'altra banda, s'han registrat més de 130 mutacions que afecten el gen *CBS* i que, per tant, poden tenir una afectació a la proteïna que codifiquen (NIH, 2025; Figura 8).

⁶ Seccions de l'ADN que codifiquen per proteïnes i que no s'eliminen durant la transcripció.



Figura 8. Senyalització amb vermell de la localització del gen CBS dins el cromosoma 21 (PDB, s.d.).

4. L'enzim cistationina-β-sintasa

La CBS és un enzim liasa, és a dir, que intervé en reaccions bioquímiques que catalitzen l'addició o l'eliminació de grups químics sense la intervenció d'aigua (hidròlisi) o l'oxidació.

Té associat el codi internacional 1JBQ. Està format per 551 aminoàcids, provinents de 1653 nucleòtids del gen CBS, que adquireixen estructura d'alfa-hèlix, làmines beta o bucles (regions desordenades) en estructura secundària, i que per ser funcional s'han d'unir dues cadenes polipeptídiques formant un dímer.

La seva funció consisteix a condensar l'homocisteïna i la serina per formar la cistationina, perquè, més tard, un altre enzim transformi la cistationina en cisteïna, que podrà ser utilitzada per formar noves proteïnes. Ara bé, si hi ha una o més mutacions que afecten la cistationina-β-sintasa i que, perjudiquen les reaccions de la via de transsulfuració de l'homocisteïna, llavors hi ha una acumulació tòxica de la molècula, que provoca malalties metabòliques com l'homocistinúria (PDB, 2001; Figures 9 i 10).

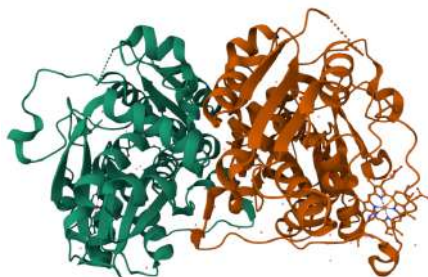


Figura 9. Representació 3D de l'enzim cistationina-β-sintasa (PDB, 2001).

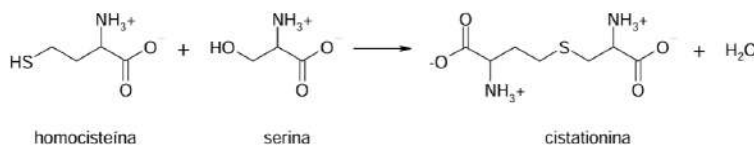


Figura 10. Reacció que catalitza l'enzim CBS (Sebastián, J.; 2011).

Addicionalment, aquest enzim presenta dos lligands indispensables pel seu correcte funcionament: el fosfat de piridoxal o vitamina B6 fosfat (PLP) i la protoporfirina IX que conté ferro (Fe) (HEM). A la cistationina- β -sintasa hi ha un extrem N-terminal, on es troba l'HEM, seguit d'un domini central, on hi ha el PLP i, posteriorment una zona de domini regulador.

- El PLP està format per 26 àtoms i es considera la forma activa de la vitamina B6, que és un coenzim⁷ per la síntesi d'aminoàcids, com la cistationina. Per tant, el PLP participa en l'activitat catalítica de la CBS. Té una gran importància, ja que el CBS depèn del PLP per poder dur a terme la seva funció.
- L'HEM, situat a 20 Å del PLP, està format per un conjunt de 75 àtoms i és característic per la presència de ferro en la seva estructura. No és tan rellevant com el PLP, ja que fins ara no se li ha descrit una funció determinada en l'enzim CBS (Sebastián, J., 2011; Figura 11).

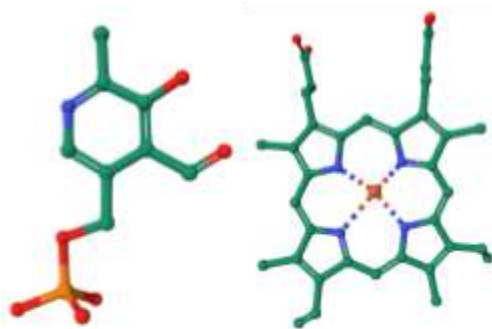


Figura 11. A l'esquerra hi ha la representació 3D del PLP, i a la dreta, de l'HEM (PDB, 2001).

5. Homocistinúria

Els errors genètics que tenen conseqüències en l'enzim CBS responsables d'un augment dels nivells d'homocisteïna en sang, orina i plasma provoquen l'homocistinúria, trastorn congènit del metabolisme de l'homocisteïna.

El fet que hi hagi un dèficit de la CBS, provoca que una part de l'homocisteïna que s'ha catabolitzat de la metionina, no pugui processar-se i, per tant, s'acumuli a la sang. Quan arriba a un cert valor d'acumulació, comença a ser tòxic per l'organisme i, és quan hi ha perjudicis en aquest.

⁷ Tipus de cofactor orgànic necessari per a l'activitat de l'enzim CBS.

Ara bé, es relaciona l'homocistinúria amb les proteïnes perquè la metionina és un aminoàcid essencial, és a dir, un component de les proteïnes que només pot trobar-se als éssers vius a través de l'alimentació (ja que l'organisme no el sintetitza de manera autònoma). Per tant, com que la metionina produeix l'homocisteïna i aquesta, forma la cistationina, que ajuda en la síntesi de la cisteïna; una persona que tingui homocistinúria, com més aliments rics amb proteïna mengi, més homocisteïna tindrà acumulada a l'organisme, sense poder acabar de processar-la correctament. Es calcula que una deficiència en l'estructura de la cistationina- β -sintasa afecta els humans amb variació d'1:300.000 a 1:60.000, per aquest motiu és considerada una malaltia minoritària. A Europa, concretament, aquest índex és d'1:40.000 i correspon a l'1% dels portadors heterozigots. A més, a partir d'estudis, s'ha vist que en $\frac{1}{4}$ dels casos, les mutacions que afecten la CBS es troben a l'exó 3 (se'n parla amb més detall posteriorment) (Mario, R., 2015).

5.1. Concentració d'homocisteïna

Els valors ideals d'homocisteïna en sang són de $<7,5 \mu\text{mol/l}$, però en una persona amb homocistinúria clàssica que no respon al tractament amb vitamina B6, el valor més sa al que pot arribar és d'entre 30 i $40 \mu\text{mol/l}$.

Ara bé, segons els nivells d'homocisteïna que es troben a la sang o orina, a través de proves mèdiques, s'identifiquen dos tipus de concentracions que poden comportar la malaltia.

- Hiperhomocistinèmia: concentració elevada d'homocisteïna total en sang. Es pot dividir en dèbil ($15\text{-}30 \mu\text{mol/l}$), intermèdia ($30\text{-}100 \mu\text{mol/l}$) i greu ($>100 \mu\text{mol/l}$)
- Homocistinúria: presència d'homocisteïna en orina a conseqüència d'una hiperhomocistinèmia originada per defectes congènits en el metabolisme de l'homocisteïna (De Luís, 2004).

5.2. Causes

En haver-hi tantes mutacions diverses (que poden afectar la cistationina- β -sintasa o altres enzims involucrats en el metabolisme de l'homocisteïna) i, per tant, més d'un tipus d'homocistinúria, les causes poden ser molt diverses. Malgrat això, la forma en què s'hereta és igual en totes les variants de la malaltia.

L'homocistinúria és una malaltia genètica hereditària autosòmica recessiva, per tant, perquè el pacient pateixi la malaltia, ha de tenir els dos al·lels provinents del genotip mutats. Tot i això, si dues persones portadores del gen tenen un fill amb homocistinúria (que tindrien una probabilitat d'un 25% que així sigui), els altres germans no tenen per què haver de tenir el trastorn, sinó que tenen un 50% de possibilitats de ser portadors, però no expressar la malaltia, i un 25% de probabilitat que no tinguin cap gen mutat (Newbornscreening.com. s.d.; Figura 12).

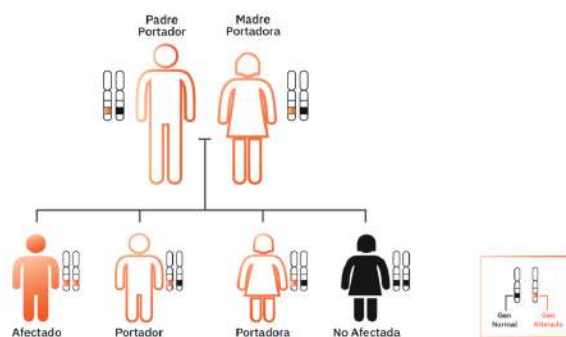


Figura 12. Herència del gen mutat CBS (Mendelics, 2021).

5.2.1. Determinants genètics

Les mutacions que afecten els gens que codifiquen pels enzims involucrats en el metabolisme de l'homocisteïna, porten a elevacions de les concentracions d'aquesta molècula.

Alguns d'aquests errors genètics són:

- La deficiència de la cistationina- β -sintasa, que és la causa més comuna de la malaltia i que provoca l'homocistinúria clàssica i és en el que se centra principalment aquest treball. El símptoma principal que provoca és l'augment greu dels nivells d'homocisteïna al plasma i l'orina.
- Mutacions que afecten el gen MTHFR, que està involucrat en el cicle del folat, i que provoca que el 5,10-metileno-tetrahidrofolat no pugui convertir-se en 5-metiltetrahidrofolat.
- La deficiència de l'enzim MS (metionina sintasa), que també forma part del cicle del folat, i que pot comportar que la vitamina B12 no pugui estar en contacte amb l'homocisteïna per remetilar la metionina (De Luís, 2004; Figura 7).

5.3. Síntomes

L'homocisteïna, com ja s'ha esmentat a l'apartat 4.5, és producte de la degradació de la metionina. També és un punt d'unió de tres rutes metabòliques: la transmetilació, la transsulfuració i el cicle del folat. En aquesta última, l'homocisteïna es transforma en cistationina i, posteriorment, en cisteïna, gràcies a reaccions enzimàtiques que depenen de l'activitat de la vitamina B6.

Ara bé, en una homocistinúria, els dos primers processos queden afectats i, juntament amb el dany a l'organisme que provoca la incapacitat de processar les proteïnes ingerides amb l'alimentació, es desenvolupen molts símptomes.

Els més rellevants van relacionats amb la pèrdua de l'agudesia visual, com la dislocació del cristal·lí, i alteracions en el sistema nerviós central, cardiovascular i esquelètic.

L'acumulació d'homocisteïna produeix danys en la producció de col·lagen i de les fibres elàstiques; així és com succeeix l'oclusió de les artèries coronàries i l'envelliment avançat. També es poden trobar afectacions a l'estructura de la fibrilina, ja que està relacionada amb la cisteïna.

D'altra banda, els símptomes neurològics de l'homocistinúria poden ser deguts al N-metil-D, que és un receptor que va relacionat amb l'àcid homocístic i que afecta en la capacitat d'aprenentatge. Per aquest motiu, la majoria de pacients tenen trastorns d'aprenentatge, com dislèxia o discalculia.

Altres símptomes són la deformació toràcica, una forma de peu buit, hiperlaxitud, escoliosis, problemes mentals (com brots psicòtics), problemes trombòtics cerebrovasculars i més (Olivar Roldán, J., 2012; Figura 13).

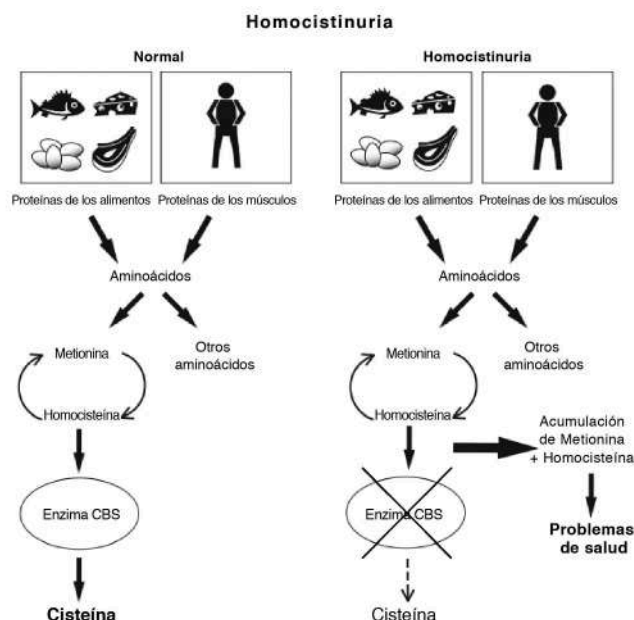


Figura 13. Comparació entre la capacitat de produir cisteïna d'una persona amb homocistinúria i sense (Newbornscreening.info, s.d.).

5.4. Diagnòstic

L'any 2012 es va implantar la detecció de l'homocistinúria en el cribratge neonatal a Espanya. Per tant, en l'actualitat, el diagnòstic de la malaltia és molt més ràpid, prevenint així, perjudicis greus que podrien ocórrer si el pacient no fos diagnosticat fins més endavant (Ministerio de sanidad. s.d.).

Ara bé, fins llavors, la tècnica que s'utilitzava per diagnosticar una malaltia com l'homocistinúria era una analítica de sang, orina, líquid cefalorraquidi o a través d'una biòpsia.

Prèviament, el pacient ja havia d'haver expressat diversos símptomes que eren el motiu de l'analítica. A la prova, s'hi buscava una alteració dels valors d'homocisteïna, que pràcticament ja confirmarien la malaltia. Tot i això, per saber quin tipus d'homocistinúria tenia el pacient, també s'analitzava la quantitat de metionina (que idealment ha d'estar entre 12-37 $\mu\text{mol/l}$).

Si tant el valor d'homocisteïna com el de metionina eren elevats, el pacient patia una homocistinúria clàssica; en canvi, si el valor de metionina estava molt reduït en comparació al

d'homocisteïna, significava que tenia un altre tipus d'homocistinúria, provocada per la deficiència d'un enzim que intervé en el cicle del folat.

Un cop es tenien els resultats, per saber quina mutació tenia el pacient, es feia un estudi genètic, que també es fa actualment.

Per fer-lo, s'agafava una mostra de sang, de la que se n'extreia una mostra d'ADN. Llavors, una màquina n'extreia la part del genoma que es buscava estudiar i, posteriorment, era "ordenat" per un bioinformàtic. Per últim, era comparat per un genetista amb un genotip no mutat per veure-hi diferències (Newbornscreening.info. s.d.).

En canvi, actualment amb la prova del taló, es fa una analítica al nadó d'1 o 3 dies de vida i l'hi busquen valors alterats de metionina i d'homocisteïna. Si els valors resulten ser molt elevats, ja es pot diagnosticar una homocistinúria i es podrà fer l'estudi genètic per veure la mutació que té el pacient (Scientia, 2024).

5.5. Tipus

Es poden identificar diferents tipus d'homocistinúries segons les conseqüències, el gen afectat, els símptomes, etc. Aquestes són tres:

- Homocistinúria tipus I (clàssica): Dèficit de l'enzim cistationina- β -sintasa, ocasionat per un gen mutat al cromosoma 21q. Provoca l'acumulació d'homocisteïna i metionina en sang i orina de forma tòxica. El símptoma principal n'és la luxació del cristal·lí.
- Homocistinúria tipus II: Dèficit de l'enzim MTHFR (al cromosoma 1). Afecta la remetilació de l'homocisteïna i els seus símptomes principals són problemes neurològics, cardiovasculars i retard del desenvolupament.
- Homocistinúria tipus III: Error innat en el metabolisme de la vitamina B12 (cobalamina); afecta la remetilació de l'homocisteïna a metionina.

Una altra classificació que es pot fer és sobre si afecta el funcionament de la vitamina B6; hi ha homocistinúries on el gen CBS està afectat, però, tot i això, es pot utilitzar la B6 per funcionar. En canvi, hi ha una homocistinúria on el gen CBS no permet l'ús de la vitamina B6 i, per tant, el grau d'afectació a la via de transsulfuració és més greu (HRSA, 2025).

5.6. Tractament

Al ser una malaltia minoritària i descoberta fa relativament pocs anys, no hi ha un tractament definitiu per curar-la. Per tant, els pacients són tractats amb dietes restrictives i amb suplementes. La manera més eficaç fins ara de tractar l'homocistinúria és amb una dieta amb una baixa quantitat de proteïnes, sobretot dels aliments que contenen metionina. En haver-hi proteïnes en la gran majoria dels aliments, hi ha diferents laboratoris i empreses, on es creen aliments de forma artificial sense pràcticament proteïna, com sucedanis d'ou, de llet, pastes, arròs i, fins i tot, xocolata. És important que una persona amb la malaltia eviti de manera restrictiva les carns, peix, ous làctics, fruits secs, el pa, llegums i altres, ja que tots aquests comestibles són rics en proteïnes. En canvi, aliments que poden consumir, ja que no tenen gaire quantitat de metionina són la fruita, la verdura o els greixos (com el greix del pernil o la mantega) (Olivar Roldán, J., 2012; Figura 14).

Tabla 5.20. Guía alimentaria para homocistinúricos

Alimentos prohibidos por su alto contenido en metionina	Alimentos a controlar por su contenido en metionina	Alimentos a consumir en cantidades normales
• Carnes, pescados y derivados de todo tipo. • Huevos • Quesos y leche condensada • Gelatina • Frutos secos • Pan, pasta, bollería, galletas, cereales de desayuno, maíz, muesli, arroz, harinas de todo tipo ▪ Sucédáneos del café como los cereales malteados (p.e. Eko®) • Legumbres y soja • Caramelos de goma, cacao y regaliz	• Leche, nata, yogures, cuajada • Coles de bruselas, coliflor, brócoli, remolacha, espinacas, setas, maíz dulce y en mazorca. • Aguacate, melocotón, nectarina, higos secos, dátiles, albaricoque seco	• La práctica totalidad de las frutas a excepción de las controladas. • La práctica totalidad de las verduras excepto las controladas. • Patata y tapioca • Mantequillas, margarinas, aceites vegetales. • Agua, infusiones, café, zumos, refrescos (no batidos de cacao). • Azúcar, miel, mermeladas, especias, colorantes

Figura 14. Taula d'aliments prohibits, controlats o que pot menjar amb llibertat una persona amb homocistinúria. (DelNutrienteDieta, 2016).

Per altra banda, com que seguir aquest tipus de dieta, provoca una falta de nutrients que aporten els aliments rics amb proteïnes, els pacients es prenen diferents vitamines i suplementes, com ho són:

- La cistadina (betaïna): Ajuda l'organisme a reduir els nivells d'homocisteïna en sang.
- La vitamina B6, B12 i B9 (aquesta última només en el cas de tenir una homocistinúria tipus II, ja que té folat): La vitamina B6 ajuda la proteïna CBS a processar l'homocisteïna, mentre que, la vitamina B12, intervé en el reciclatge de la metionina a partir de l'homocisteïna. Ara bé, segons la posició de la mutació dins de l'enzim cistationina- β -sintasa, hi ha casos en què els pacients responen correctament a la B6 i, prenent només aquest suplement, arriben als valors ideals d'homocisteïna en sang.
- Àcid fòlic: Intervé en el metabolisme dels aminoàcids.
- “Cooler”: És una fórmula que conté proteïna artificial, feta en laboratoris i que aporta els aminoàcids essencials que s'obtenen de la dieta, però que una persona amb homocistinúria no pot obtenir a causa de les restriccions alimentàries (Figura 15).
- Seleni: A causa de la dieta que segueixen els pacients amb la malaltia, molts prenen seleni, ja que és un complement nutritiu (Recordade Rare Diseases, 2021).



Figura 15. Imatge de diferents tipus de “Cooler” (Vitaflo, s.d.).

Les persones amb homocistinúria poden seguir un ritme de vida sa, però sempre hauran de mantenir el tractament basat en la dieta i els suplementes. En cas que no es compleixi el tractament, el pronòstic es redueix com també les condicions de vida del pacient (MedlinePlus, 2023).

MARC PRÀCTIC

1. Plantejament de la recerca

Per tal d'estudiar els objectius pràctics plantejats per aquest treball de recerca, el marc pràctic s'estructura en tres parts; la primera està dedicada a la recerca d'informació sobre el mètode de diagnòstic previ al 2012 (quan s'implanta la malaltia en el cribratge neonatal a Espanya) a partir d'una visita a l'Hospital Sant Joan de Déu acompanyada de les genetistes Delia Yubero i Aida Ormazabal, i d'una entrevista a la progenitora d'una pacient (V.A.) amb homocistinúria clàssica. Llavors, el segon apartat consisteix en l'ús d'un programa digital anomenat PyMOL per representar l'enzim cistationina- β -sintasa i veure els canvis que hi produeixen diverses mutacions. Aquest apartat pretén estudiar de quina manera les mutacions associades a l'homocistinúria afecten l'enzim CBS. Aquestes mutacions han estat obtingudes del laboratori genètic de l'hospital Sant Joan de Déu i dels progenitors de la V.A.

Per últim, la tercera part correspon a l'elaboració d'un full informatiu amb l'objectiu d'ajudar a famílies que han rebut un diagnòstic d'homocistinúria i què volen entendre què és aquesta malaltia i de quina manera la genètica està relacionada al trastorn. La idea del tríptic es planteja després d'adonar-me que hi ha força famílies que no acaben d'entendre en què consisteix una mutació i com aquesta afecta la CBS.

2. Estudi dels mètodes d'anàlisi i diagnòstic de l'homocistinúria

2.1. Metodologia

Per tal de dur a terme aquest apartat s'ha realitzat una visita al grup de recerca centrat en malalties metabòliques de l'hospital Sant Joan de Déu, i una entrevista a la Pilar Camps (P.C.), mare de la V.A.

L'hospital Sant Joan de Déu és un centre maternoinfantil situat a Barcelona, amb un gran nombre de grups de recerca, que investiguen la salut infantil i prenatal; un dels quals és dirigit per la

neuròloga Àngels Garcia (A.G.), centrat en malalties metabòliques, com l'homocistinúria o la fenilcetonúria.

A principis de juny, s'envia un correu a companyes genetistes de l'A. G. amb la intenció de poder visitar els laboratoris genètics de l'hospital per assolir l'objectiu d'adquirir informació sobre el mètode de diagnòstic previ al 2012. La Delia Yubero (D.Y.) i l'Aida Ormazabal (A.O.) són les professionals que responen i, s'acorda una data per anar a l'hospital.

El 15 de juliol de 2025 es fa una visita als laboratoris de l'hospital Sant Joan de Déu, acompanyada inicialment de l'A. O., qui aclareix conceptes, i llavors, de la D.Y., qui mostra les màquines i processos que es realitzen al laboratori genètic. La visita consisteix amb unes preguntes inicials a les dues professionals, entre elles “perquè l'homocisteïna en excés és tòxica?” i “en què consisteix un estudi genètic?” i, posteriorment, amb una visita per les instal·lacions.

A més de la visita a l'hospital, es decideix fer una entrevista a un testimoni per entendre com és el procés de diagnòstic amb els ulls del pacient i no únicament del professional.

Per aquest motiu, el 26 de juliol de 2025 s'entrevista a la P. C., dona de 51 anys i mare de la V. A., pacient de 14 anys amb homocistinúria clàssica diagnosticada l'any 2015. L'objectiu de la reunió és obtenir informació sobre les mutacions que tenen els progenitors i sobre el mètode de diagnòstic que s'utilitza en el seu cas particular.

La reunió es fa a Banyoles i es registra en un àudio a través d'un dispositiu mòbil. A més, durant l'entrevista, es fa ús d'informes mèdics, fotografies de la menor mantenint la seva intimitat i pautes dietètiques com a recurs per explicar clarament tot el procés de diagnòstic i tractament que segueix la V. A. fins a l'actualitat.

L'estructura de l'entrevista consisteix en qüestions que incentiven al relat dels successos de manera cronològica, és a dir, primerament es pregunta a la P. C. com és la infància de la seva filla i els símptomes que presenta al moment del diagnòstic. Llavors, es demana a la progenitora que expliqui com es diagnostica a la V.A. Per últim, es fan preguntes relacionades amb el tractament que segueix actualment la pacient.

2.2. Resultats de la visita al laboratori genètic

La investigadora A.O. mostra diferents casos d'homocistinúria per explicar els tipus de malaltia que existeixen i, l'apartat més rellevant que explica és el procés que es fa prèviament al 2012 per diagnosticar la malaltia: inicialment, s'agafa una mostra de sang o orina del pacient i, gràcies a un analitzador d'hematologia (Figura 16), s'observen els valors de metionina i homocisteïna en sang.



Figura 16. Analitzador d'hematologia de l'hospital Sant Joan de Déu (Font pròpia, 2025).

Si els dos valors són elevats, es tractarà d'una homocistinúria clàssica, però, si el valor d'homocisteïna és alt i el de metionina no, s'hauran de fer més proves per saber quin gen està afectat. La prova més important consisteix a identificar el valor d'aminoàcids que té el pacient amb un cromatògraf de gasos (Figura 17), que és una màquina que separa els aminoàcids del sèrum i, després en calcula la quantitat que n'hi ha de cada un dels vint. A l'**annex I** es mostra el procediment per fer aquesta prova. Segons el valor de metionina, es pot fer una hipòtesi del gen que està afectat.



Figura 17. Cromatògraf de gasos de l'hospital Sant Joan de Déu (Font pròpia, 2025).

Un cop se sap quin és el gen mutat, es fa un estudi genètic per descobrir quines són les mutacions que provoquen la malaltia. Amb la D. Y., es van a veure les màquines que s'encarreguen de la seqüenciació de l'ADN i dels programes que, posteriorment, indiquen on hi ha el canvi de base que provoca la mutació.

Amb el recull d'aquesta informació, ja es pot plantejar un tractament adequat al tipus d'homocistinúria.

2.3. Resultats entrevista a la progenitora de V.A.

A l'inici, la P. C. expressa que, tot i desconèixer que la V. A. patís la malaltia, a l'edat de tres anys (2014) ja presenta diversos símptomes com un comportament extremista, la presència de manies i possibles dificultats visuals.

A més, la V. A. també presenta símptomes físics com uns cabells rossos i rissats, sent aquests oposats als cabells dels progenitors (negres i llisos).

A part, la menor és força grossa i amb un color de pell constantment rosat, a diferència de la germana gran (Figura 18).



Figura 18. Fotografia de la V. A. amb 3 anys, juntament amb la P. C. on es veu els cabells rossos i rissats de la menor (P. C., 2014).

Tot i això, la V. A. viu els primers 3 anys i mig de vida sense cap restricció alimentària i no és fins que comença l'educació primària que una mestra s'adona d'una anomalia en l'infant. Els progenitors són informats que la V. A. sembla no veure la profunditat, per exemple, en baixar escales. Per aquest motiu, es recomana als pares visitar un oftalmòleg especialitzat amb infants.

El gener del 2015 es visita l'oculista E. S., que afirma veure “ombres” als ulls de la pacient, però no en pot fer un diagnòstic precís, a causa de la poca col·laboració de la V. A. La Dra. demana un nou estudi i, un temps després, visiten l'institut Oftalmològic del Pilar, amb un optometrista. Aquest troba una miopia severa als dos ulls de la V. A. i sospita d'una malformació dels ulls. El Dr. deriva a la menor a l'hospital Sant Joan de Déu. El mateix mes, la V. A. és visitada a l'hospital Sant Joan de Déu per la Dra. V., qui ràpidament veu un desplaçament del cristal·lí i uns moviments anormals de la retina, símptomes que corresponen a certes patologies, entre elles, l'homocistinúria.

Es fa una analítica de sang a la pacient i els resultats confirmen una homocistinúria clàssica, ja que els valors d'homocisteïna són de 220 $\mu\text{mol/l}$ i els de metionina, de 256 $\mu\text{mol/l}$.

També es fa un estudi genètic i, a inicis de febrer en reben els resultats, que afirmen que la malaltia és causada per dues mutacions heterozigotes provinents dels progenitors i, que afecten el gen *CBS*. Per confirmar que cap altre membre de la família té la malaltia, se'ls fa una analítica que mostra valors baixos d'homocisteïna, per tant, no tenen l'homocistinúria. Tot i això, no es pot saber si els germans presenten una de les mutacions.

La progenitora explica que, com que no té coneixement sobre la malaltia, un cop diagnosticada la V.A., inicia una recerca per la xarxa, on troba casos extrems que la fan preocupar sobre les conseqüències a llarg termini de la malaltia. Afirmar que li hauria agradat saber en què consisteix realment la malaltia i quins símptomes són comuns i quins, no.

Continuant amb l'entrevista, la P. C. afirma que no hi ha cap cura per la malaltia, però que sí que existeixen tractaments basats en pautes dietètiques restrictives, en què el pacient redueix o anul·la la quantitat de proteïna ingerida al dia. La menor, per tant, deixa d'ingerir productes com carn, ous o làctics.

Per altra banda, per tractar la luxació del cristal·lí dels dos ulls, el mateix any 2015, la V. A. és operada a l'hospital Sant Joan de Déu, pel Dr. J. C., qui posa lents intraoculars a la pacient (Figura 19).



Figura 19. Fotografia de la V. A. amb 4 anys, al moment de l'inici del tractament, poc després d'haver estat operada a l'hospital Sant Joan de Déu (P. C., 2015).

Un cop comença el tractament, la pacient se segueix fent analítiques cada 2-3 mesos i, el setembre del 2015 els valors d'homocisteïna i de metionina són de 37,64 $\mu\text{mol/l}$ i 55 $\mu\text{mol/l}$, respectivament, resultats positius tenint en compte que un pacient amb homocistinúria clàssica té un valor ideal d'homocisteïna de 50 $\mu\text{mol/l}$.

A més, també presenta canvis físics, com l'enfosquiment dels cabells i la presència d'una pell menys rosada i més hidratada (Figura 20).



Figura 20. Fotografia de la V. A. amb 8 anys, on es mostra el canvi provocat pel tractament (P. C., 2019).

En l'actualitat, la pauta dietètica és el màxim restrictiva possible, prohibint la ingesta de llegums o patates. Addicionalment, a part dels cinc Coolers que pren diàriament, també pren una gran quantitat de suplementes, com ho són les vitamines B6, B6 i C, l'àcid fòlic, el seleni i fàrmacs a base de betaïna. Amb la presa d'aquests fàrmacs es busca suplir la manca de funcionament de la CBS. L'entrevista completa es troba a l'**annex II**.

3. Estudi de la proteïna cistationina- β -sintasa i de quatre mutacions associades a l'homocistinúria

3.1. Metodologia

El dimarts 17 de juny de 2025, es visita al bioinformàtic Oriol Canal (O.C.), a l'Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI). L'O. C., mostra el funcionament de la CBS, l'estructura que presenta, els lligands que té i més característiques. Llavors, presenta els programes PyMOL i Chimera X, utilitzats per representar digitalment biomolècules com les proteïnes. Explica com fer servir els programes i afirma que, més endavant enviarà un correu amb un tutorial per poder utilitzar el PyMOL de manera autònoma, per tal d'observar les mutacions que hi pot haver a la CBS i el grau d'afectació que tindran segons certs requisits. Per veure el tutorial utilitzat, visualitzar l'**annex III**.

El 20 de juliol, l'O. C. envia el tutorial i amb ajuda d'aquest, s'instal·la el PyMOL. Per fer-ho, s'entra al lloc web oficial de PyMOL (Figura 21) i s'instal·la la versió 3.1 del programa digital (Figura 22). Un cop descarregat, s'entra al programa i s'insereix l'arxiu 1JBQ, prèviament descarregat (Figura 23). Quan la proteïna ha carregat, es veu la seva estructura i, a partir d'aquí, s'hi poden inserir ordres gràcies al *command line* (Figura 24).



Figura 21. Pàgina principal de la web PyMOL (Font pròpia, 2025).

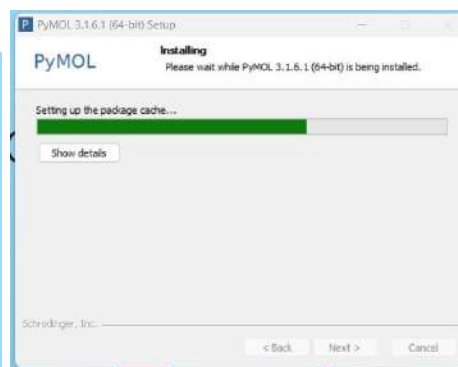


Figura 22. Procés de descàrrega del programa PyMOL 3.1 (Font pròpia, 2025).

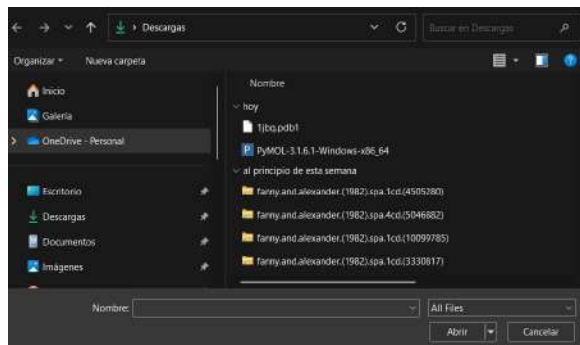


Figura 23. Selecció de l'arxiu 1JBQ (Font pròpia, 2025).

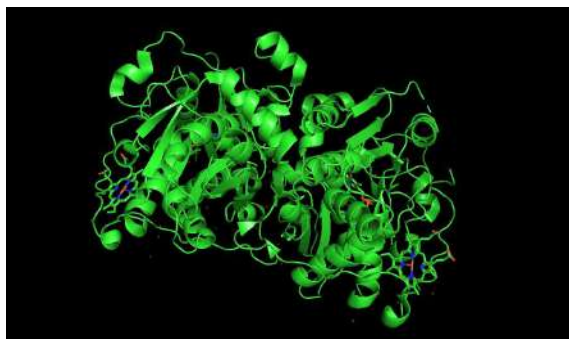


Figura 24. Representació de la CBS amb el programa PyMOL (Font pròpia, 2025).

A la visita a l'IDIBGI, l'O. C. explica que el nivell d'afectació que té una mutació en la CBS depèn de diversos criteris, entre ells, la distància que hi ha entre l'alteració genètica i els lligands. Això es deu al fet que els lligands són les molècules que ajuden a activar o inhibir l'activitat de l'enzim i, si es veuen afectats per la mutació, no faran la seva funció correctament o, directament, no la podran fer. Per calcular la distància entre els lligands i la mutació que s'està estudiant, es visualitza un tutorial al Youtube, del canal *re-Computing Science*.

Un altre factor a tenir en compte és el canvi d'aminoàcid que hi ha en la mutació, ja que, com més diferents siguin les propietats de l'aminoàcid salvatge a les del mutat, més canviarà l'estructura de l'enzim i, per tant, més difícil serà que aquesta faci la seva funció. Aquests són els criteris que es tenen en compte a l'hora de comparar la CBS salvatge i mutada, juntament amb l'índex de patogenicitat (s'explica posteriorment).

Amb ajuda del PyMOL i del tutorial de l'O. C. (annex III), es representen les zones de la CBS on hi pot haver mutacions. Aquest pas es fa per mostrar l'estructura d'una CBS no mutada. Posteriorment i seguint les instruccions de l'O. C., s'insereixen les mutacions de tal manera que es veu el canvi en la proteïna (annex III, apartat 7). D'aquesta manera, es fa una anàlisi dels canvis que provoca cada mutació estudiada i, es compara quina o quines mutacions afectaran més el funcionament de l'enzim.

Les mutacions utilitzades són aportades pels progenitors de la V.A., ja que aquest treball es fa a partir de la malaltia de la menor; i per les genetistes de l'hospital Sant Joan de Déu, que en proporcionen 6, de les quals se n'escullen les dues que mostren més clarament la diferència de distàncies entre les mutacions i el PLP. Les mutacions escollides són les següents:

CBS(NM_000071.3):c.[770C>T] p.(Thr257Mety)

CBS(NM_000071.3):c.[307T>C] p.(Cys103Arg)

CBS(NM_000071.3):c.[1039G>A] p.(Gly347Ser)

CBS(NM_000071.3):c.[697T>G] p.(Tyr233Asp)

Per finalitzar l'anàlisi de les quatre mutacions estudiades s'utilitza la web PolyPhen-2, un predictor *in silico* que prediu el possible impacte que pot tenir un canvi d'aminoàcid en l'estructura i funcionament d'una proteïna humana, utilitzant criteris físics i compartius directes. Analitza la patogenicitat de diferents mutacions amb valors del 0 a l'1, sent 0 una mutació molt probablement benigne i 1, molt probablement perjudicial. Per determinar aquest valor, el PolyPhen-2 compara la seqüència en què hi ha la mutació d'un *Homo sapiens* amb la d'altres espècies. Si l'aminoàcid està molt conservat en totes les espècies, probablement serà d'alta importància i, per tant, quan hi hagi un canvi d'aminoàcid provocat per una mutació, serà patogènic. En canvi, si hi ha molts aminoàcids diferents en la mateixa posició de les seqüències, el canvi d'aminoàcid no serà gaire rellevant. A més, també es fixa en l'estructura que adopta la CBS un cop s'hi ha inserit la mutació (Adzhubei IA, 2010; Figura 25).

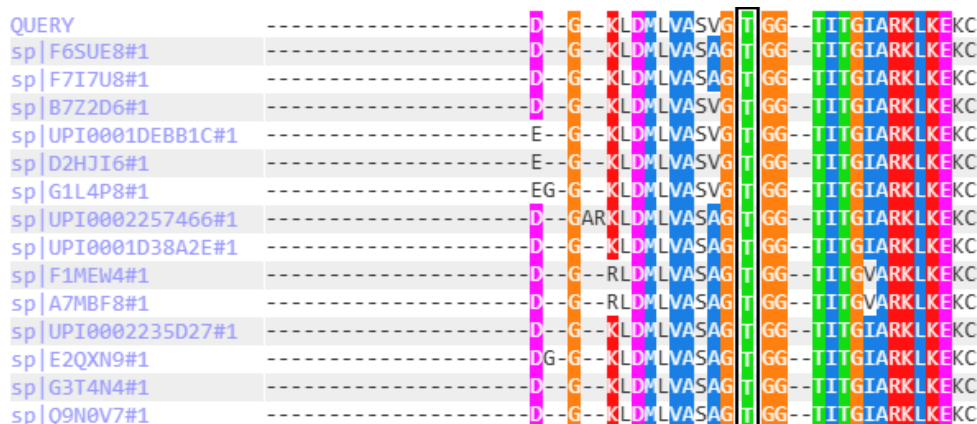


Figura 25. Alineació de la seqüència d'un *Homo sapiens* amb la de múltiples seqüències (PolyPhen-2, 2025).

Per fer ús del PolyPhen-2, primerament s'introdueix la seqüència de la proteïna que es vol estudiar, en aquest cas la de la CBS, amb format FASTA⁸. Després, s'hi introdueix la mutació que es vol contemplar i la posició en què es troba. Un cop això, ja es pot visualitzar la predicció que hi ha actualment del fet que la mutació sigui patogènica.

3.2. Resultats

Seguint el procediment i la metodologia explicats a l'apartat anterior, es representa la CBS, i s'hi diferencien les dues cadenes que conformen el dímer inserint l'ordre del canvi de color de la cadena A a rosa i, de la cadena B, a blau en el PyMOL (Figura 26).



Figura 26. Diferenciació de les dues cadenes que conformen l'estructura quaternària de la CBS (Font pròpia, 2025).

També es mostren les estructures de la CBS: l'estructura primària (Figura 27); les estructures secundàries, que són l'estructura alfa-hèlix (Figura 28), la làmina beta (Figura 29) i les regions desordenades (Figura 30); l'estructura terciària, que equival a cada una de les cadenes A i B separades i, l'estructura quaternària és el conjunt de les dues cadenes.

⁸ En bioinformàtica, format de fitxer en text per a la representació de seqüències de nucleòtids i aminoàcids en què es representen amb una sola lletra.



Figura 27. Fragment de l'estructura primària de la CBS (Font pròpia, 2025).

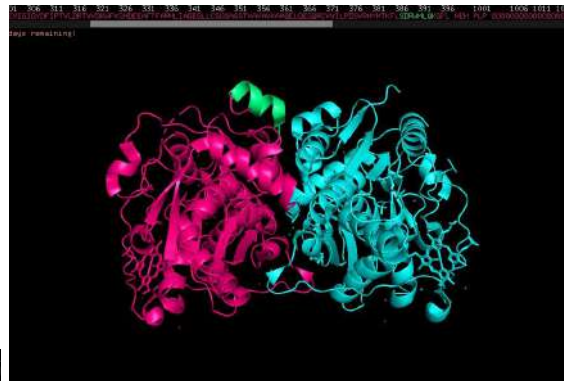


Figura 28. Fragment d'estructura secundària de tipus alfa-hèlix de la CBS, en color verd (Font pròpia, 2025).

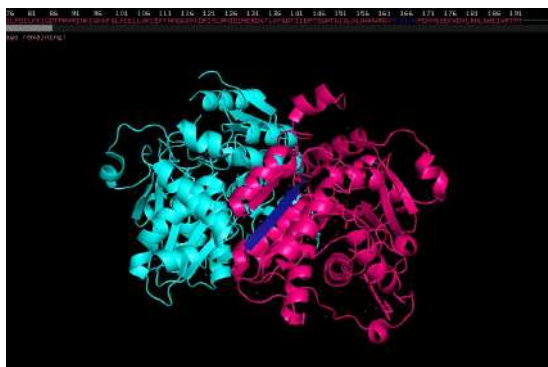


Figura 29. Fragment d'estructura secundària de tipus làmina beta de la CBS, de color blau fosc (Font pròpia, 2025).

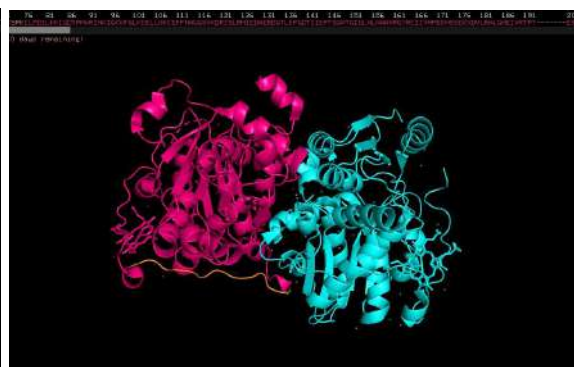


Figura 30. Fragment d'estructura secundària de tipus "loop" de la CBS, de color taronja (Font pròpia, 2025).

Per altra banda, s'han representat els lligands PLP i HEM, pas important perquè a l'hora de representar les mutacions, un dels criteris que s'han tingut en compte per saber si la proteïna està molt o poc afectada, és la distància entre la mutació i un dels dos lligands (Figura 31).



Figura 31. Imatge dels lligands HEM i PLP de la CBS representats amb els colors verd, blau i vermell (Font pròpia, 2025).

Un cop fet tot el procés de coneixement de les parts i estructura de la CBS, s'hi insereixen les quatre mutacions seguint el tutorial de l'O. C.:

3.2.1. CBS(NM_000071.3):c.[770C>T] p.(Thr257Met)

Aquesta mutació correspon al progenitor de la V. A., per tant, afecta el gen *CBS*, concretament la posició 770, en què una citosina s'ha canviat per una timina. Com a resultat, a la posició 275, l'aminoàcid treonina (T) s'ha convertit en metionina (M) (Figures 32 i 33).

A través de l'estructura representada amb el PyMOL es pot observar que la distància entre la mutació i un cofactor, en aquest cas, el PLP, és de 2.6 Å en la proteïna salvatge, i segueix sent la mateixa quan està mutada.



Figura 32. Representació en color groc de l'aminoàcid treonina a la posició 191 de la CBS (Font pròpia, 2025).



Figura 33. Representació de la proteïna CBS mutada amb la senyalització de la mutació amb color blau (Font pròpia, 2025).

3.2.2. CBS(NM_000071.3):c.[307T>C] p.(Cys103Arg)

La mutació és de la progenitora de la V. A. i provoca el canvi d'una timina per una citosina a la posició 307 del gen *CBS*. Aquest es tradueix en el canvi d'una cisteïna (C) per una arginina (R) situat a la posició 103 de la CBS (Figures 34 i 35).

Una vegada representada l'estructura, la distància entre la cisteïna i el PLP és de 21.3 Å, mentre que en el cas de l'arginina, la distància és de 18.2 Å.

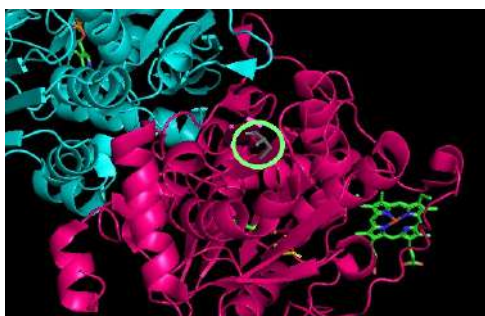


Figura 34. Representació en color gris de l'aminoàcid cisteïna a la posició 103 de la CBS (Font pròpia, 2025).

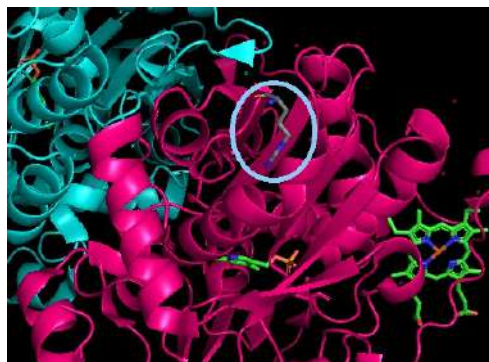


Figura 35. Representació d'una mutació encerclada amb blau que afecta la proteïna CBS (Font pròpia, 2025).

3.2.3. CBS(NM_000071.3):c.[1039G>A] p.(Gly347Ser)

En aquest tercer cas, la mutació correspon a un pacient de l'hospital Sant Joan de Déu i es troba a la posició 1039, on hi ha hagut un canvi d'una guanina per una adenina i, per tant, a la posició 347 de la CBS, el canvi d'una glicina (G) per una serina (S) (Figures 36 i 37).

La distància que hi ha entre la glicina i el PLP és de 6.7 Å, en canvi, quan es tracta de la serina, la distància és de 4.3 Å.

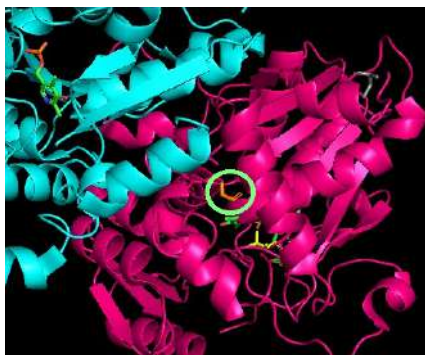


Figura 36. Representació en color taronja de l'aminoàcid glicina a la posició 347 de la CBS (Font pròpia, 2025).

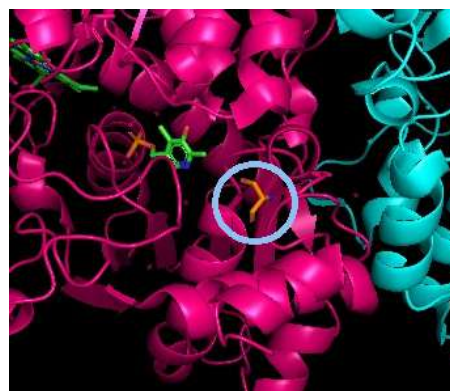


Figura 37. Representació de la CBS amb l'aminoàcid serina mutat a la posició 347 (Font pròpia, 2025).

3.2.4. CBS(NM_000071.3):c.[697T>G] p.(Tyr233Asp)

L'última mutació també ha estat aportada per l'hospital Sant Joan de Déu, se situa a la posició 697 del CBS, provoca el canvi d'una timina per una guanina i, per tant, el canvi d'una tirosina (Y) per un àcid aspàrtic (D) a la posició 233 (Figures 38 i 39).

La distància entre la tirosina i l'HEM és de 3.2 Å, la mateixa que entre l'àcid aspàrtic i el cofactor, una vegada introduïda la mutació a l'estructura.



Figura 38. Representació en color marró de l'aminoàcid tirosina de la CBS (Font pròpia, 2025).

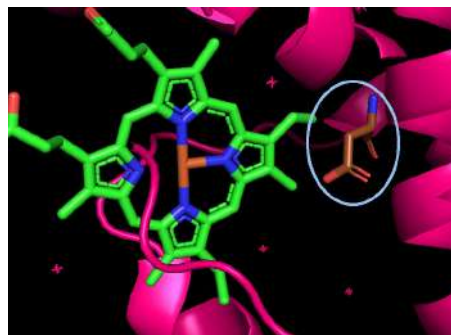


Figura 39. Representació de la CBS amb el lligand HEM de colors verd, blau i taronja i, al costat, l'aminoàcid àcid aspàrtic mutat (Font pròpia, 2025).

3.2.5. Validació de l'índex de patogenicitat de les mutacions estudiades

Per últim, s'ha observat l'índex de patogenicitat de les mutacions a través de l'apartat de “prediction confidence”, és a dir, l'apartat del PolyPhen-2 que indica el valor entre 0 i 1 corresponen a la patogenicitat dels errors genètics, en aquest cas, humans. Com es mostra a les figures 40, 41, 42 i 43, les quatre mutacions presenten un índex de patogenicitat d'1, és a dir, una gran probabilitat de ser malignes i causar un perjudici (Figures 40, 41, 42 i 43). També es pot veure l'estructura 3D de la CBS mutada, a partir de la qual es basa el predictor, juntament amb l'alineació de la seqüència que s'estudia amb la d'altres espècies, per determinar-ne la patogenicitat (Figura 44).

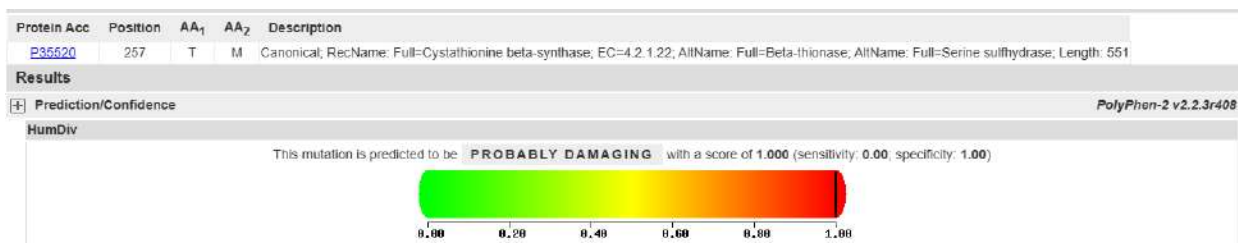


Figura 40. Valor de patogenicitat de la mutació T257M (Font pròpia, 2025).

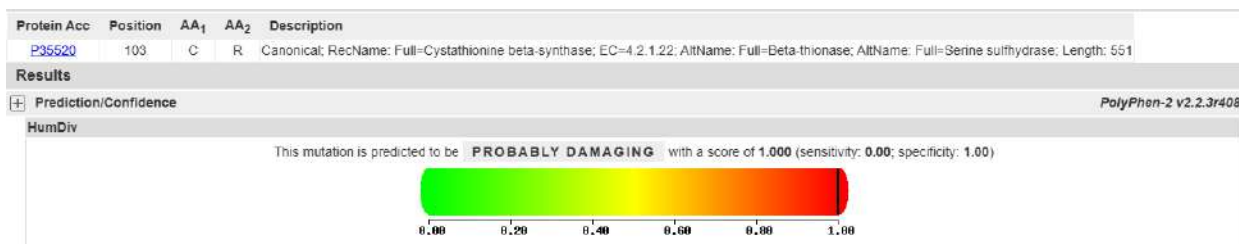


Figura 41. Valor de patogenicitat de la mutació C103R (Font pròpia, 2025).

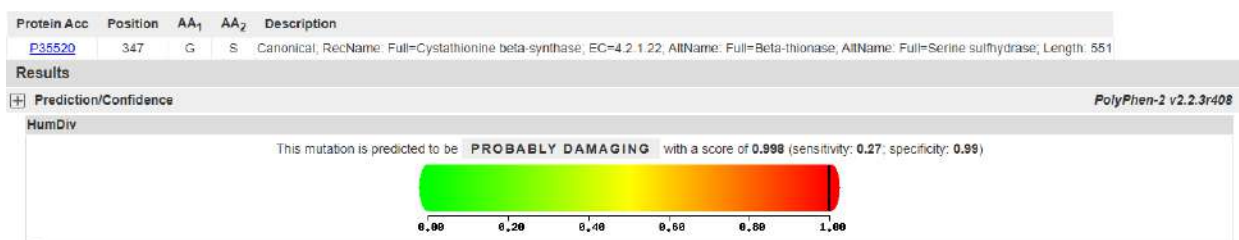


Figura 42. Valor de patogenicitat de la mutació G347S (Font pròpia, 2025).

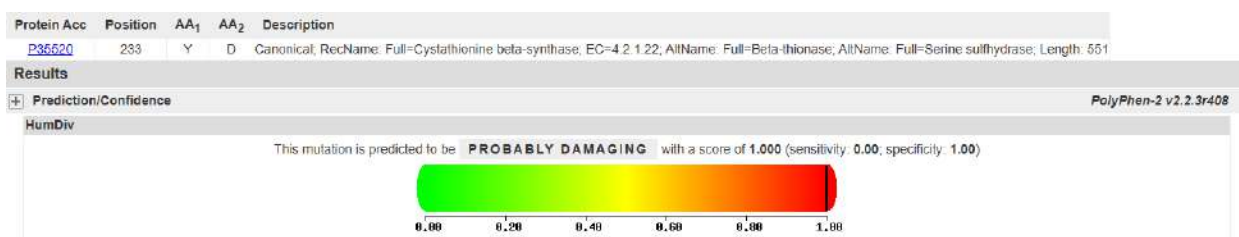


Figura 43. Valor de patogenicitat de la mutació Y233D (Font pròpia, 2025).

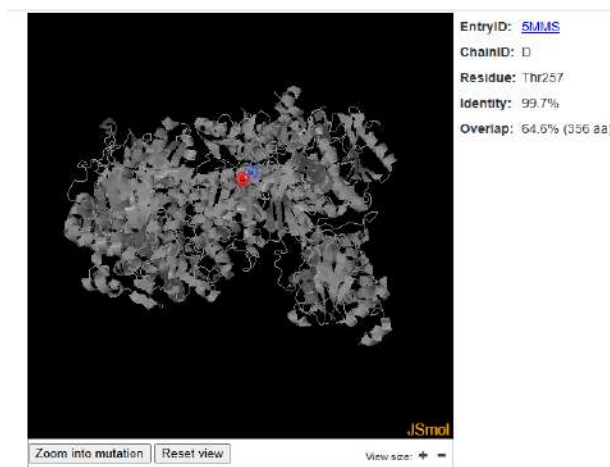


Figura 44. Estructura 3D de l'enzim CBS amb la mutació T257M de color vermell i blau (Font pròpia, 2025).

4. Tríptic informatiu sobre l'homocistinúria

4.1. Metodologia

L'última part del marc pràctic consisteix en l'elaboració d'un tríptic divulgatiu sobre l'homocistinúria, creat amb l'eina digital Canva i, amb la intenció d'aportar informació sobre la malaltia i sobre la seva causa, és a dir, les mutacions.

La idea apareix a partir de la visita a l'hospital Sant Joan de Déu, en què s'observa que molts pacients i les seves famílies, un cop són diagnosticats amb homocistinúria, no acaben de comprendre què és, què la causa o perquè és una malaltia hereditària. Aquesta idea es confirma en escoltar el testimoni de la P.C., en què confirma que al rebre el diagnòstic de l'homocistinúria, no entén ben bé en què consisteix el trastorn. Així, es veu la necessitat de crear un tríptic sobre la patologia, apte per l'enteniment de tothom que el llegeixi.

Abans de crear el tríptic, es dissenya un esborrany en paper (Figura 45), per poder veure com quedarà un cop imprès i un cop clara la idea del disseny i la informació que ha de contenir, es contacta amb l'estudiant de medicina Ferriol Camps, qui aconsella com fer el tríptic més atractiu i interessant visualment. Un cop creat, el treball és revisat per les genetistes D. Y. i A. O., i pel bioinformàtic O. C., qui estan d'acord amb el fet que el full informatiu compleix els seus objectius i presenta un contingut adequat.

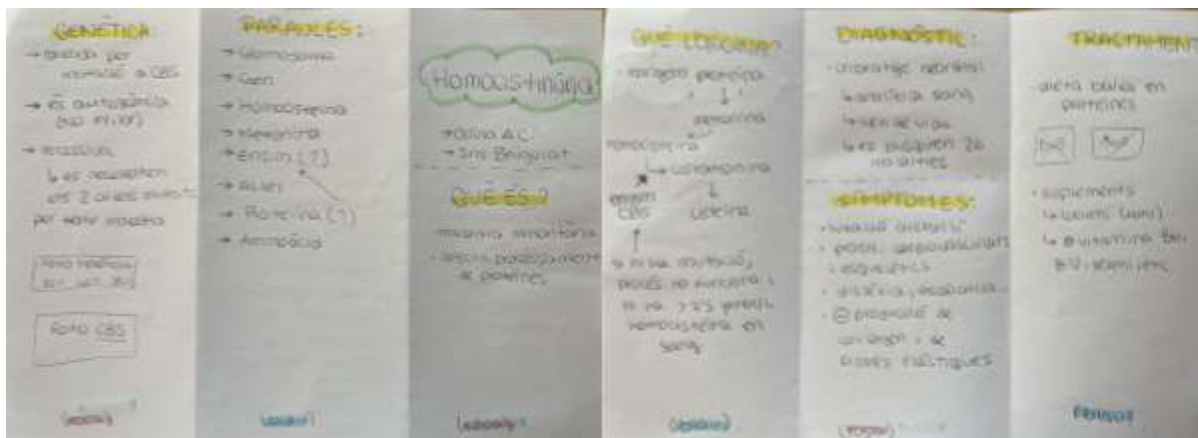


Figura 45. Esborrany en paper del tríptic sobre l'homocistinúria (Font pròpia, 2025).

4.2. Resultats

El tríptic s'organitza en tres parts; a la portada i a l'interior s'hi responen preguntes sobre la malaltia com “què és l'homocistinúria?”, “què l'origina?”, “quins són els seus símptomes, diagnòstic i tractament?”. Llavors, hi ha un apartat on s'explica com s'hereta la malaltia, que es tracta d'una patologia autosòmica i que és recessiva. Per últim, hi ha un glossari amb conceptes que poden ser difícils d'entendre, com “al·lel” i “gen”.

La informació que apareix al tríptic prové dels apartats 3, 4 i 5 del marc teòric d'aquest treball i, per tal de fer arribar la informació del fullet a l'hospital, s'envia a través del correu electrònic a l'Àngels Garcia i a la Mariela Mercedes, coordinadores de la planta de metabolisme de l'hospital Sant Joan de Déu (Figura 46). El tríptic complet es troba a l'**annex IV**.



Figura 46. Imatge de mostra del tríptic sobre les mutacions (Font pròpia, 2025).

5. Discussió

5.1. Estudi dels mètodes d'anàlisi i diagnòstic de l'homocistinúria

A partir de la visita al laboratori de l'hospital Sant Joan de Déu, s'adopta una visió sobre el cribratge neonatal diferent de la que es té prèviament, ja que, al mostrar el procés que se segueix per poder diagnosticar a un malalt amb homocistinúria i, les conseqüències que pot arribar a causar un diagnòstic tardà, es demostra la importància de la prova del taló per a la prevenció de conseqüències posteriors més greus. A la visita, l'A.O. explica la importància del cribratge neonatal per evitar símptomes com la luxació dels ulls, que apareix quan hi ha un valor d'homocisteïna en sang major a $7,5 \mu\text{mol/L}$, que és més del que es té els primers dies de vida (moment en què es fa la prova del taló).

Per altra banda, a l'entrevista la P.C. explica que la V.A., al tenir un diagnòstic tardà, va presentar molts de símptomes que, fins a l'actualitat, comporten conseqüències a la vida diària de la menor, ja sigui amb la necessitat de portar ulleres o amb dificultats d'aprenentatge. Això constata aquesta rellevància del cribratge neonatal i a més, fa reflexionar sobre la importància de la recerca, ja sigui per aconseguir nous mètodes de diagnòstic, de tractament o de fàrmacs. És la investigació i la recerca constant la que ha permès saber quin paràmetre cal observar per diagnosticar una homocistinúria, que va permetre descobrir quina mutació té la V.A. i que permet que cada any es diagnostiquin a més de 180 infants malalts amb homocistinúria o una de les altres 26 malalties que es miren al cribratge neonatal.

5.1.1. Limitacions i futures recerques de la visita i l'entrevista

Aquesta primera part del marc pràctic presenta una limitació, ja que tant la visita com l'entrevista s'han realitzat amb dades de la mateixa clínica, és a dir, de l'hospital Sant Joan de Déu a Barcelona. El fet de no haver tingut accés a més casos clínics, no permet conèixer realment l'afecte de la implantació del cribratge neonatal, ni poder comparar quines eren les conseqüències d'un diagnòstic tardà en altres pacients. A la visita, es mostra com es va

diagnosticar a la V.A., però ella té homocistinúria clàssica i, potser en altres casos, el mètode utilitzat per diagnosticar a la persona és diferent, sigui perquè presenta uns símptomes inicials diferents dels de la V.A., perquè a l'analítica es veuen uns valors d'homocisteïna i metionina molt o molt poc elevats, o perquè la mutació que presenta no provoca la malaltia clàssica.

L'entrevista a la P.C. també correspon a un cas particular i, tot i que serveix per mostrar la importància del cribratge neonatal, s'haurien de fer moltes més entrevistes per poder intuir realment què suposava un diagnòstic tardà d'homocistinúria per a una família.

Després de realitzar aquesta primera part de recerca, sorgeix la idea sobre si existiria la manera de crear un buscador de mutacions com les que afecten la CBS que analitzés tot el genoma sense comportar una gran despesa de diners, temps i material. D'aquesta manera, un cop s'hagués fet l'analítica a un pacient amb símptomes corresponents a l'homocistinúria i, els valors d'homocisteïna haguessin sortit elevats, es podria descobrir la mutació que li està provocant la malaltia de manera ràpida i sense necessitat d'ordenar i comparar el genoma en què hi ha la mutació amb un de salvatge manualment. Podria tractar-se d'un dispositiu d'alta tecnologia, semblant als que utilitzen les persones diabètiques per poder-se mesurar el sucre, però en comptes d'observar el nivell de glucèmia, calcularia les mutacions que té el pacient.

5.2. Anàlisi de la patogenicitat de mutacions que afecten la CBS

En aquest apartat del marc pràctic, s'analitzen quatre mutacions basant-se en tres factors; l'índex de patogenicitat, la distància amb el lligand i el canvi d'aminoàcid. Primerament, després d'observar el grau de patogenicitat de les mutacions, s'afirma que totes són patogèniques i que, per tant, afecten un aminoàcid important per a la majoria d'espècies, en una zona molt conservada de l'enzim.

Per altra banda, a l'hora de calcular les distàncies entre les mutacions i els cofactors s'ha tingut present l'apartat 1.6 del marc teòric i la hipòtesi d'aquest treball, en què s'explica que, com més a prop estigui un error genètic d'un lligand, més li canviarà la conformació provocant així un

perjudici en el centre regulador de l'enzim, que controla indirectament el centre actiu de la proteïna, activant-lo o inhibint-lo. Per tant, com menor sigui la distància, major serà el grau d'afectació de la mutació en la CBS.

Els resultats han mostrat que en la primera i quarta mutació, no hi ha un canvi en la distància entre l'aminoàcid salvatge i el mutat. Tot i això, la distància entre la mutació T257M i el lligand PLP és de tan sols 2.6 Å (poca distància), fet que significa que l'afectació d'aquest error sobre el lligand pot ser important i perjudicial.

En la mutació C103R, en canvi, quan hi ha l'aminoàcid salvatge, la distància amb el PLP és de 21.3 Å, mentre que quan hi ha una arginina, la distància es redueix a 18.2 Å, i tot i que sembla que la mutació ha de causar un perjudici greu en la CBS a causa que la distància és menor, l'anàlisi de l'índex de patogenicitat fet amb el PolyPhen-2 ho rebutja, ja que és igual de patogènica que les altres mutacions.

A continuació, l'error genètic G347S presenta inicialment una distància amb el lligand de 6.7 Å i, quan l'enzim està mutat, la distància entre la serina i el PLP és de 4.3 Å. Per tant, tot i que quan hi ha la glicina, la distància sigui relativament llunyana del cofactor, quan hi ha la mutació, aquesta es redueix, fet que pot provocar un perjudici, ja que, a través del predictor PolyPhen-2, es coneix que la zona en què es troba la glicina és rellevant per a la CBS.

L'última mutació, com s'ha esmentat a l'inici del paràgraf, tampoc presenta un canvi en la distància quan l'enzim es muta. A més, tot i que hi hagi una distància de 3.4 Å, és a dir, molt poca, afecta el lligand HEM i, no al PLP. Com s'explica a l'apartat 4 del marc teòric, el PLP resulta més important que l'HEM a causa que fins a l'actualitat no s'ha determinat la funció exacta de l'HEM. Per això, també s'ha observat la distància entre la tirosina i el PLP, que és de 9,9 Å, pràcticament igual que la que hi ha entre l'àcid aspàrtic i aquest lligand, que és de 9,8 Å. Per tant, el grau d'afectació serà molt poc quan s'observa l'HEM, però més perjudicial quan s'observa la distància amb el PLP.

Per últim, es fa una classificació de la mutació més perjudicial a la menys perjudicial que mostra que, segons la distància que hi ha amb el lligand PLP, l'error T257M és el que tindrà un grau d'afectació major en la CBS, seguit de la mutació G347S, llavors la Y233D i, la menys perjudicial, la C103R.

Ara bé, aquesta classificació no resulta correcte, ja que, al calcular l'índex de patogenicitat, s'ha observat que totes les mutacions estudiades són patogèniques, sense ser-ne una més que l'altra. Per tant, les prediccions realitzades a partir del càlcul de les distàncies amb el PLP, no es poden confirmar, almenys amb aquestes quatre mutacions.

L'últim factor estudiat a l'anàlisi de les quatre mutacions és el canvi d'aminoàcid que presenten; en el cas de la primera mutació, la treonina és un aminoàcid polar sense càrrega i el seu radical variable és un grup metil (CH₃), en canvi, la metionina és un aminoàcid apolar/hidrofòbic que té com a radical el sofre (S). Per tant, la CBS serà menys soluble a causa de la presència de sofre en la metionina (HyperPhysics, s.d.).

Continuant amb la mutació que afecta la posició 103 de la CBS, la cisteïna és un aminoàcid essencial apolar i el seu radical variable és un grup tiol, que conté sofre. L'arginina, per altra banda, és un aminoàcid polar amb càrrega positiva, i el seu grup R consisteix en una cadena de 3 carbonis, seguits d'un grup guanidina (un carboni unit a tres grups amino). Per tant, els dos aminoàcids tenen propietats molt diferents, ja que un té càrrega i l'altre no i, un conté sofre i l'altre no, fet que provocarà un canvi en l'estructura de la CBS (HyperPhysics, s.d.).

En tercer lloc, en la mutació G347S, la glicina és una molècula apolar que té com a grup R un hidrogen (H) i es considera l'aminoàcid més petit, a diferència de la serina, que té el radical conformat per un grup hidroximetil, fet que el converteix en un aminoàcid polar.

Per tant, en aquest cas, la proteïna mutada serà més polar que la sana i, a més, tindrà un radical diferent, amb les propietats que aquest comporta (HyperPhysics, s.d.).

En el cas de la mutació Y233D, la tirosina és un aminoàcid polar sense càrrega que es caracteritza per presentar un compost aromàtic en el seu radical lliure, a més d'un grup hidroximetil. Per altra banda, l'àcid aspàrtic és una molècula polar amb càrrega negativa i, a més, té un àcid carboxílic i un grup metilè com a grup R. De nou, les diferències entre els dos aminoàcids són varies, per tant, els canvis en l'estructura i les propietats de la CBS també canviaran; en aquest cas, la proteïna mutada serà àcida a causa de la càrrega de l'àcid aspàrtic i, també tindrà una estructura diferent, a causa que la tirosina té el grup fenil en la seva composició química (HyperPhysics, s.d.).

5.2.1. Limitacions i futures recerques de l'anàlisi

Primerament, un obstacle que s'ha trobat a l'hora de realitzar la pràctica amb el PyMOL és que només s'han utilitzat quatre mutacions per representar-les en la CBS i, de la mateixa clínica.

Per poder fer una anàlisi de diverses mutacions, comparant-les i classificant-les, s'han de tenir moltes més mostres, i de diferents clíniques. Si no, tot i que s'arribi a una conclusió, no es pot afirmar cap hipòtesi, ja que, pot ser, hi ha mutacions molt semblants que provoquen un canvi molt diferent o, mutacions que varien segons la localització en la qual es troben. Per tant, per realitzar la pràctica correctament s'hauria de tenir accés a les dades d'una gran quantitat de pacients, fet que no es té en aquest treball.

Per altra banda, a l'inici del marc pràctic, hi ha la creença que el canvi d'aminoàcid és el factor que, al mutar-se, més perjudici provoca en la CBS, ja que provoca un canvi en l'estructura, la conformació i les propietats de l'enzim, com la solubilitat o la càrrega. Per aquest motiu, s'analitza l'aminoàcid salvatge i el mutat de cada mutació. La intenció és poder-ne extreure prou informació per, posteriorment, poder deduir si hi ha canvis que provoquen un perjudici major que altres, igual que s'ha fet amb l'anàlisi de les distàncies entre el PLP i els errors genètics.

Ara bé, la informació trobada no permet fer-ne cap classificació ni extraure'n cap conclusió, ja que hi ha redactades les diferències entre els aminoàcids, però no se'ls ha donat cap "significat". Això es deu a la manca de coneixement i de material que hi ha, però que es necessita per poder saber què provoca cada canvi, què aporten els aminoàcids estudiats a la CBS i, més en aquella posició en concret.

És més, aquest treball crea nous dubtes com: concorda el grau d'afectació provocat pel canvi d'aminoàcids d'una mutació amb la distància entre aquesta i els lligands de la CBS? I si hi ha factors que provoquen una conseqüència més greu en l'enzim a part del canvi d'aminoàcid? A partir de descobrir quin canvi d'aminoàcid és més perjudicial, es podria utilitzar aquest coneixement per crear tractaments més especialitzats? I per diagnosticar als pacients?

Aquest canvi d'aminoàcid pot provocar una nova classificació de la malaltia en què, per exemple, els aminoàcids que tenen càrrega i que al mutar-se la perden provoquen un tipus d'homocistinúria i, els que adquireixen càrrega, un altre tipus?

Tots aquests dubtes, juntament amb altres que han anat apareixent a mesura que es feia aquesta pràctica no es poden respondre en un treball com aquest, ja que no es té accés als recursos necessaris.

Tot això, d'aquest treball se n'extreu una primera base per a futures recerques relacionades amb els aminoàcids que conformen la CBS, en què ja es té el marc teòric amb la informació considerada més rellevant i, un estudi amb una classificació de quines mutacions són més perjudicials segons la distància a la qual es troben del PLP.

A part, també hi ha l'anàlisi dels canvis d'aminoàcid de cada mutació que, tot i que fins ara no hagi permès arribar a cap conclusió, també pot donar peu a nous experiments basats en aquest coneixement.

Una nova hipòtesi que es podria utilitzar per a aquestes pròximes investigacions és que, tenint en compte que ja s'han classificat les mutacions segons la localització en què es troben, es podria deduir que la mutació que més a prop es troba del PLP, també és la que té un canvi d'aminoàcid més perjudicial i, a partir d'aquí, proposar un experiment per comprovar si és cert o no. L'experiment podria realitzar-se amb el PyMOL o amb nous programes com el Chimera X⁹.

5.3. Anàlisi de la utilitat del tríptic informatiu per a les famílies de l'hospital Sant Joan de Déu

El moment de donar un diagnòstic és sempre molt complicat; tant per la família que acaba de saber que un membre està malalt, com pel professional, que pot trobar-se en el fet que el pacient no entengui quina malaltia té o perquè la pateix. Per això és molt important tenir prou eines per poder explicar clarament i amb un vocabulari entenedor el que està succeint. El tríptic sobre l'homocistinúria aconsegueix l'objectiu de ser una eina per als metges i per les famílies afectades per la malaltia per explicar en què consisteix el trastorn.

A més, el fet d'introduir un fullet informatiu dins un hospital com a mètode d'introducció a una malaltia pot incentivar a altres professionals o pacients a crear-ne més i sobre temes, i

⁹ Programa digital de visualització molecular extret del USCF Chimera, un altre programa interactiu.

proporcionant així coneixement sobre altres malalties com la fenilcetonúria, però de manera senzilla.

5.3.1. Limitacions i futures recerques del tríptic

Al ser un treball científic i amb vocabulari tècnic, el fet de crear el tríptic amb colors, figures i mots senzills va suposar una dificultat: la falta de creativitat. És aquest el motiu pel que es demana ajuda a en Ferriol Camps per als aspectes artístics del tríptic.

A més, inicialment es crea un tríptic sobre les mutacions, deixant un únic apartat per l'homocistinúria, però, al veure l'escassa relació entre aquest tema i la resta del marc pràctic, es decideix refer el full informatiu i, en aquest cas, enfocar-se amb la malaltia en si i en la genètica que l'envolta. Tot i això, aquest canvi provoca que, en enviar el tríptic a l'hospital Sant Joan de Déu, no hi hagi temps de rebre una resposta sobre si s'utilitza amb els pacients o no i, sobre si es té al cap utilitzar aquest mètode per explicar més clarament a les famílies en què consisteixen les seves malalties.

En aquest cas, potser seria bo haver imprès i entregat presencialment els fullets a l'hospital, per assegurar-se així que es disposen en punts del centre, però també, per explicar en què consisteix la idea i perquè pot ser útil.

CONCLUSIONS

En primer lloc, tenint en compte els objectius teòrics proposats, s'ha aconseguit conèixer i entendre la majoria de conceptes que engloben la genètica i les proteïnes, entre ells les malalties hereditàries o les mutacions. S'ha aprofundit sobretot en els conceptes d'enzim, del metabolisme de l'homocisteïna i d'aquesta molècula en si, ja que són paraules clau per a l'enteniment correcte del marc pràctic. A més, gràcies a la recerca en llocs web com el Protein Data Bank i el National Library of Medicine, s'ha pogut comprendre quin és el gen mutat en l'homocistinúria, i a quin enzim perjudica, entenent així quin afecte tenen les mutacions i, per tant, quins símptomes expressa la malaltia. De fet, a partir d'aquest segon objectiu, s'ha pogut comprendre per què l'homocistinúria és una malaltia genètica i, gràcies a la lectura de diversos articles científics, també s'ha conegut com s'hereta aquesta patologia, els símptomes, diagnòstic i tractament que presenta, i altres característiques.

A continuació, en relació amb els objectius pràctics, gràcies a la visita a l'hospital Sant Joan de Déu i a l'entrevista a la mare de la V.A., s'ha pogut entendre i visualitzar en primera persona el mètode de diagnòstic previ al 2012 que s'utilitza per detectar una homocistinúria, entenent així, com es du a terme una prova de la quantitat d'aminoàcids o una anàlisi genètica i, la importància del cribratge neonatal.

En tercer lloc, la visita a l'IDIBGI i la reunió amb l'O.C. han permès acabar de consolidar conceptes del marc teòric i, poder-ne afegir de nous com “dímer” o “l·ligand”. A més, la representació de la CBS digitalment mitjançant el PyMOL ha permès confirmar l'estructura de la proteïna que ja es descriu al marc teòric. Posteriorment, s'han analitzat quatre mutacions que afecten el gen *CBS* i s'ha vist el canvi que provoquen en l'estructura de l'enzim. Tot i això, pels motius argumentats a l'apartat de discussió, com ho són la falta de coneixement sobre altres factors que provoquen una conseqüència en la CBS quan hi ha una mutació, no s'ha pogut observar el grau d'afectació que tenen les mutacions.

Per últim, l'elaboració del tríptic sobre l'homocistinúria ha aconseguit arribar a l'hospital Sant Joan de Déu per poder ajudar a les famílies. Per tant, s'ha assolit l'objectiu d'intentar ajudar a entendre què és la malaltia i, a més, el tríptic podrà impulsar a altres pacients amb homocistinúria i a persones sanes a informar-se sobre el món dels errors congènits i dels trastorns metabòlics.

Finalment, a partir de les pràctiques dutes a terme en aquest treball de recerca, no es rebutja la primera hipòtesi, ja que, tant la visita al laboratori genètic com l'entrevista al P.C. confirmen la importància del cribratge neonatal i els beneficis que aquest ha tingut amb relació a la qualitat de vida de les persones amb homocistinúria. Pel que fa a la segona hipòtesi, a causa de la falta de recursos, no es pot concloure si la hipòtesi és rebutjable o no, ja que, no s'ha trobat la relació entre la distància des de la mutació fins al PLP i el nivell d'afectació en la CBS, però al només haver estudiat quatre mutacions, podria ser que hi hagués casos en què sí que hi ha una relació. A més, tampoc s'ha pogut comprovar si segons la càrrega, el canvi d'aminoàcid pot perjudicar més o menys l'enzim.

BIBLIOGRAFIA

Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, Bork P, Kondrashov AS, Sunyaev SR. Nat Methods 7(4):248-249. (2010). PolyPhen-2 Wiki. <http://genetics.bwh.harvard.edu/wiki/!pph2/start>

AmbLab. (2022). *Homocisteina Alta ¿Qué hacer?* Amblab. <https://ambar-lab.com/homocisteina-alta-que-hacer/>

Bóveda, M^a D. (s.d.). *TEMA 3. Aminoacidopatías y defectos del ciclo de la urea*. Curso “on line” de cribado neonatal. <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.seqc.es/download/tema/6/2964/7982539/1342391/cms/tema-03.aminoacidopatias-y-defectos-ciclo-urea.pdf/>

Canal Salut. (s.d.). *Malalties minoritàries*. <https://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/m/malalties-minoritaris/index.html>

Chica, M. (2020). *Enfermedades hereditarias, descubre algunos ejemplo*. Cuestión de genes, Veritas. <https://www.veritasint.com/blog/es/enfermedades-hereditarias-descubre-algunos-ejemplos/>

Clínica Universidad de Navarra. (2023). Homocisteína. Diccionario médico. <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/homocisteina>

DelNutrienteDieta.com. (2016). Capítulo 5. Módulo 5.2 Fisiopatología relacionada con el consumo de las proteínas. <http://delnutrientealadieta.com/2016/02/05/modulo-5-2-fisiopatologia-relacionada-con-el-consumo-de-las-proteinas/49/>

De Luís, D.A., Fernández, N., Aller, R. (2004). *Homocisteina, metabolismo y determinantes higienicodietéticos*. Endocrinología y Nutrición, Elsevier. <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S1575092204746471&r=12>

Demcsko, M. (2024). Homocistinuria. Trastornos metabólicos hereditarios, Manual MSD. <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/salud-infantil/trastornos-metab%C3%B3licos-hereditarios/homocistinuria>

Domingo, A. (s.d.). Introducció al metabolisme. Metabolisme. Biologia.
<https://selectivitatbiologia.weebly.com/>

Durantez, Á. (2020). *Homocisteína: el 'detective de la sangre' hasta ahora marginado*. Más años más vida, Alimento.
https://blogs.alimento.elconfidencial.com/mas-anos-mas-vida/2020-10-19/doctor-durantez-homocisteina-biomarcador_2787075/

El Profe de Bio. (2025). Mutacions. Genètica i evolució.
<https://elprofedebio.com/sabers/mutacions/#afectada>

El Racó de la Ciència. (s.d.). *Les proteïnes*. Tema 4.
chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://elracodelaciencia.wordpress.com/wp-content/uploads/2019/12/proteines_1_aminoacids_peptids.pdf

Garrammone, S. (s.d.). Homocisteina. Infobioquímica.
<https://www.infobioquimica.com/wrapper/CDInterpretacion/ac/12.htm>

Grence, T., Sagristà, A., et al. (2022). *Biologia I Batxillerat*. Grup promotor Santillana.

HiperPhysics. (2000). Aminoàcids. Georgia State University.
<http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbasees/Organic/amino.html#c1>

HRSA. (2025). Información sobre las enfermedades. Homocistinuria.
<https://newbornscreening.hrsa.gov/es/enfermedades/homocystinuria>

Khan Academy. (s.d.). *Órdenes de la estructura de la proteína*.
<https://es.khanacademy.org/science/biology/macromolecules/proteins-and-amino-acids/a/orders-of-protein-structure>

Mario, R., Vilma, G. et al. (2015). *Homocistinúria, una enfermedad metabòlica de diagnóstico tardío en el Perú*. Revista Neuropsiquiatria.
<chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://www.scielo.org.pe/pdf/rnp/v78n4/a07v78n4.pdf>

Medline Plus. (2023). Aminoacidos. Enciclopèdia mèdica.
<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002222.htm>

Medline Plus. (2023). Enzim. Enciclopèdia mèdica.
<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002353.htm>

Medline Plus. (2011). Gen CBS. Genètica. <https://medlineplus.gov/genetics/gene/cbs/#conditions>

Medline Plus. (2023). Homocistinuria. Enciclopedia médica.
<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001199.htm>

Medline Plus. (2021). ¿Que son las proteínas y que es lo que hacen? Como funcionan los genes.
<https://medlineplus.gov/spanish/genetica/entender/comofuncionangen/proteina/>

Mendelics. (2021). *Detección de portadores de mutaciones de enfermedades recesivas*.
<https://mendelics.com.br/es/deteccion-de-portadores-de-mutaciones-de-enfermedades-recesivas/>

Ministerio de Sanidad. (2024). Homocistinuria. Programas de cribado.
<https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/cribadoNeonatal/enfermedadesEndocrinoMetabolicas/homocistinuria.htm>

National Human Genome Research Institute. (2025). Enzima. About genomics.
<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Enzima>

National Human Genome Research Institute. (2025). Gen.
<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Gen>

National Library of Medicine. (2025). CBS-cystathionine beta-synthase. Gene.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/gene/875/>

Newbornscreening. (2023). CBS. Enfermedades relacionadas con los aminoácidos. Homocistinuria.
<https://www.newbornscreening.info/es/cbs-homocystinemia-cystathionine-beta-synthase-deficiencia-2/>

Olivar Roldán, J. Fernández Martínez, A., et al. (2012). *Caso clínico. Homocistinuria; curso clínico y tratamiento dietético; a propósito de dos casos*. Nutrición Hospitalaria, Scielo.
https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112012000600046

Ortega, M., Sotelo, V. Navarro, S. Algarra, C. (2021). *Com és l'herència autosòmica recessiva*. InviTRA.

<https://invitra.cat/quan-sha-de-fer-un-test-de-compatibilitat-genetica/esquema-herencia-recessiva/>

Protein Data Bank. (2001). 1JBQ. <https://www.rcsb.org/structure/1JBQ>

Recordade Rare Diseases. (2021.). *Living with Classical Homocystinuria: The basics*. <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.cystadane.com/wp-content/uploads/Living-with-Classical-Homocystinuria-short-version.pdf>

re- Computing Science. (2023). *PYMOL: Aprende a medir distancias, angulos i diedros de 3 formas distintas*. <https://www.youtube.com/watch?v=6fHidJIIPtw&list=LL&index=2&t=111s>

Riera, M. (2023). *¿Qué son los genes y cómo se expresan?* ADN Institut. <https://www.adninstitut.com/que-son-los-genes-como-se-expresan-n-66-es>

Sanjurjo, P., Baldellou, A., et al. (2014). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. (4a edició). Ergon.

Scientia. (2024). *La prova del taló: programa de cribratge neonatal de Catalunya*. Gencat. <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/9342.2>

Sebastián, J. (2011). *Caracterización bioquímica de la cistationina-β-sintasa: propiedades redox del hemo y ractividad de su producto, el sulfuro de hidrógeno*. <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/2662/1/fq30331.pdf>

Urreizti, R., Asteggiano, C., Bermudez, M., et al. (2011). *La mutación del gen p.T191M CBS es altamente prevalente entre los pacientes homocistinuricos de España, Portugal y América del Sur*. Guia Metabòlica, Sant Joan de Déu. <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/noticia/mutacion-gen-pt191m-cbs-es-altamente-prev alente-pacientes-homocistinuricos-espana-portugal>

Wikipedia. (2024). Metionina. <https://es.wikipedia.org/wiki/Metionina>

Xarxa Telemàtica Educativa de Catalunya. (s.d.). Tema 7: *Introducció al metabolisme*. Bloc I: Bioquímica. <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://blocs.xtec.cat/adultspremi/files/2012/10/1.07.Introducci%C3%B3almetabolisme.pdf>

ANNEXOS

1. Annex I: Tutorial per fer una anàlisi de la quantitat d'aminoàcids d'una mostra de sang, orina o líquid cefalorraquidi

Procediment

Les mostres de plasma, orina i líquid cefalorraquidi (LCR) s'analitzaran juntament amb la corba de calibratge i els dos controls interns. El control extern de qualitat s'analitzarà quan correspongui i la seva preparació és igual que la de determinació d'aminoàcids en plasma, sang seca, orina, LCR, les mostres dels pacients, calibradors i controls interns.

Quan s'analitza una mostra de sang seca, es prepara en paral·lel la corba de calibratge i els dos controls interns amb la preparació específica de sang seca.

1) Plasma, orina, calibrador i controls interns i externs de qualitat

En un tub eppendorf d'1,5 mL, addicionar:

-10 µL de mostra, solució de treball del calibrador, controls interns o externs

-10 µL de solució d'aminoàcids marcats

Agitar en vòrtex i afegir:

-60 µL de metanol + 0,1% àcid fòrmic.

Agitar i centrifugar 10 min a 12.000 g

En un vial de vidre del cromatògraf addicionar:

-35 µL de tampó Borat

-5 µl del sobrenedant

Agitar en vòrtex i afegir:

-10 µL del derivatitzant

Agitar en vòrtex i tapar amb el tap pretallat

Incubar 10 min a 55 °C a l'estufa

Injectar directament 2 µL en el cromatògraf

En cas de no tenir suficient quantitat de mostra ajustarem els volums a la quantitat de què disposem.

2) Líquid cefalorraquidi (LCR)

-10 µL d'LCR

-10 µL de solució d'aminoàcids marcats

Agitar en vòrtex.

En un vial de vidre del cromatògraf addicionar:

-35 µL de tampó Borat.

-5 µl de la solució anterior

Agitar en vòrtex i afegir:

-10 µL del derivatitzant.

Agitar en vòrtex i tapar amb el tap pretallat

Incubar 10 min a 55 °C a l'estufa

Injectar directament 2 µL en el cromatògraf

En cas de no tenir suficient quantitat de mostra ajustarem els volums a la quantitat de què disposem

2. Annex II: Entrevista a la P. C.

Bon dia, començarem aquesta entrevista amb la presentació d'un familiar de la V. Arellano, pacient amb homocistinúria clàssica; com es diu i quina relació té amb la V. A.?

Bon dia, jo em dic P. C. i soc la progenitora de la V. A. El meu home és en J. M. A. i tenim dos fills més a part de la V. La V. té 14 anys, mentre que els seus germans tenen 17 i 11 anys.

D'acord, perfecte. En aquesta entrevista ens centrarem en la malaltia de la V.A. Sabem que l'Homocistinúria és un trastorn relacionat amb el metabolisme de l'homocisteïna, provocant un augment d'aquesta molècula en orina i sang. Vostè n'havia escoltat mai a parlar d'aquesta malaltia abans de tenir a la seva filla?

La veritat és que no; jo desconeixia el món de les malalties genètiques i metabòliques, ja que en el meu entorn no hi havia cap familiar ni amiatat amb una malaltia minoritària. Com a molt et diria que en sabia alguna cosa de les malalties metabòliques més comunes, com la diabetis.

Per tant, tampoc coneixia els símptomes que provoca l'Homocistinúria, veritat?

Veritat.

Llavors, com va saber que la V. A. patia aquesta malaltia? Quins símptomes presentava al moment del diagnòstic?

Desconeixíem que la V. patís cap malaltia, però, als tres anys la vàrem portar al psicòleg perquè tenia un comportament d'extrems i com, manies. Abans havíem fet una consulta a la pediatra respecte possibles dificultats visuals, però era massa petita per col·laborar amb les proves i, es va decidir esperar una mica més. Per això, cap membre de la família es va adonar dels símptomes. La V. va passar els seus primers 3 ½ anys de vida sense cap problema greu, seguin les visites al pediatre sense cap sospita preocupant i anant a l'escola bressol igual que tots els altres nens i nenes.

Sí que és cert que tenia característiques físiques diferents de les meves o d'en J. M., com el color de cabells, ja que els seus eren rossos i molt rissats mentre que els nostres són negres i llisos. A més, la V. estava força grassoneta i amb un color de pell sempre rosat, a diferència de la seva germana gran. Els trets físics no van donar lloc a sospita perquè dins la meua família (materna) hi ha molta varietat, amb gent rossa i rissada.

A part, s'irritava i plorava amb facilitat, sobretot quan intentava relacionar-se amb altres infants o amb jocs de més precisió.

Cap mestre va fer referència a aquestes característiques com a part d'una malaltia, fins que va començar la primària, a l'escola Castellum. Al cap de poc d'haver començat, en una reunió, les tutores van comentar-nos a mi i en J.M. que la V. semblava no veure la profunditat, per exemple, quan baixava escales i, també, un dia a classe, mentre explicaven un conte, ella es va girar i va desconnectar, raó per la qual vàrem buscar un oftalmòleg especialitzat amb nens.

Quin oculista va visitar? Quines proves va fer i a quina conclusió va arribar?

El que ens va recomanar la mateixa escola va ser anar amb una oftalmòloga, l'E. Sales, qui recordo que deia que veia unes ombres dins els ulls de la V., però no podia fer-ne un diagnòstic, més perquè la V. col·laborava poc. Per això, l'E. Sales va demanar un altre estudi, per descartar possibles patologies relacionades.

I aquest segon cop, a quin oculista van? Els informa de novetats?

El segon cop vam visitar l'Institut Oftalmològic del Pilar (Barcelona), amb una optometrista que ens havia recomanat l'E. Sales, i que va trobar una magna miopia en els dos ulls i sospites que pogués haver-hi un problema en la formació de l'ull.

Fins i tot, ens varen parlar del recurs de l'ONCE (organització pels cecs). Per aquest motiu, ens van derivar a l'Hospital Sant Joan de Déu.

D'acord, per tant, en aquest moment estan a l'any 2015, ja conscients que la seva filla pot tenir una malaltia més greu del que esperaven i visitant les Urgències de l'Hospital Sant Joan de Déu.

Exactament. Arran de l'última visita, el 20 de febrer vàrem demanar visita urgent pagant a l'H. S.J. de D. i la Dra. Vidal de seguida va veure un desplaçament del cristal·lí i un moviment ràpid a la retina, i ens va dir que eren símptomes d'una malaltia i que hi podria haver altres òrgans afectats.

Ens va parlar de tres possibles malalties, una d'elles l'Homocistinúria i ens va dir que anéssim al servei d'urgències de l'H. S.J. de D. per fer proves, però a urgències no podien fer aquestes proves i ens van derivar a consultes externes.

Gràcies a un contacte vàrem aconseguir visita amb la neuròloga al cap de 15 dies i amb diverses proves com un estudi genètic, s'arriba a fer el diagnòstic de la malaltia.

Recordo molt la conversa amb l'oftalmòloga de l'H. que em va dir que el problema visual es podria solucionar operant i que el millor era el Dr. J. Català, i amb relació a la malaltia, va dir que saber és poder i potser amb tractament la V. experimentaria molt més benestar i això va ser molt important escoltar-ho.

Li fan una analítica a més de l'estudi genètic?

Sí, a l'H. S.J. de D. li van fer una analítica de sang a la V. i els resultats ja van indicar una Homocistinúria, ja que els valors d'homocisteïna eren de 220 i els de metionina, 256. Al mateix temps vam rebre els resultats de l'estudi genètic, que confirmen l'Homocistinúria clàssica, causada per dues mutacions provinents dels progenitors en heterozigosis afectant el gen CBS.

A partir d'aquí ens van recomanar fer analítiques als altres membres de la família per assegurar-se que ningú més té la malaltia. Per sort, cap dels germans pateix la malaltia, tot i que tenen un 50% de possibilitats de ser portadors d'una de les mutacions.

Un cop se us dona el diagnòstic, que ocorre? Hi ha un tractament? Si és que sí, quin és?

Resulta que no hi ha cap tractament definitiu per l'Homocistinúria, per tant, no existeix una cura per aquesta malaltia. Tot i això, sí que hi ha tractaments majoritàriament relacionats amb l'alimentació, per exemple, la primera pauta dietètica nutricional que ens van proposar per la V. restringia les racions de làctics a 0 per dia, de carns, peixos i ou a 1 ració per dia, de fècules a 1 ració per dia i, en canvi, 2 o 3 racions de verdures i fruites per dia, com a mínim. En un primer moment, la restricció va ser progressiva i menjava una mica de carn, peix o ous per evitar que la V. entres en un xoc pel canvi tan radical d'alimentació.

A més, li recepten 2 brics de Cooler HCU al dia en dies alterns, com a suplement, ja que deixa d'ingerir molta quantitat de proteïna. El Cooler és un preparat bevable amb totes les proteïnes menys les quals no pot processar perquè pugui créixer adequadament.

La idea era que la proteïna més rica, no s'ingerís i la mitjanament rica, de forma pautaada. En canvi, podia menjar sense restriccions verdura, fruita i tubercles.

I per tractar la luxació de cristal·lí dels dos ulls?

Doncs el mateix any 2015 també la van operar al S.J. de D., el Dr. Català, qui li va posar lents intraoculars.

Tot i això, a causa de la pèrdua de visió que havia tingut i el pànic a la majoria de coses que es mouen que havia desenvolupat la V. Arellano, la vam apuntar a hípica, perquè estigues en

contacte amb animals, sense necessitat de veure'ls. A causa d'això, se li va moure una lent i l'any 2017 la van haver de tornar a operar, limitant-nos els tipus d'esport que podia fer (trotar no era recomanable per l'impacte).

Va notar canvis en les característiques que comentava anteriorment de la V. un cop va iniciar el tractament?

Sí, cada dos o tres mesos anàvem a fer analítiques i, ens va alegrar molt saber que el setembre de 2015 els valors d'homocisteïna de la V. eren de 37,64 i els de metionina, de 55 i, tot i que l'ideal en una persona normal seria menys de 7,5 i menys de 37 $\mu\text{mol/L}$, però en la V. era de menys de 50. Això significava que el tractament estava funcionant i aconseguir que els valors d'aquestes partícules baixessin, sent així menys tòxiques.

En l'àmbit emocional, de seguida va estar més tranquil·la i amb benestar. Va ser un canvi total; al cap de poc, també es van veure canvis físics, com l'enfosquiment dels cabells i la pell molt més bonica i hidratada.

A causa de la malaltia, molts pacients tenen problemes relacionats amb el sistema nerviós, fet que pot provocar trastorns mentals com brots psicòtics, estrès o ansietat. Com ho va portar la seva filla?

El desembre del 2015 vam visitar un psicòleg de l'Hospital S.J. de D. En aquell moment ja feia uns mesos que seguia el tractament dietètic i farmacològic, amb bons resultats fins al moment.

Li fan tests com el de Vineland, que mesura la maduresa social, el test de Kaufman i el de Wechsler, que mesuren la intel·ligència, arribant a la conclusió que la V. presenta un funcionament adaptatiu adequat, però que les proves no permeten realitzar una estimació adequada de la capacitat intel·lectual global donades les diferències en el rendiment de diferents tasques.

Més tard, l'any 2017, la psiquiatra D. Polo torna a fer les proves, aquest cop concloent que la V. presenta dificultats a nivell atencional que podrien interferir en el rendiment de diverses tasques i en el funcionament adaptatiu de la nena en diferents entorns.

A més, es recomana que més endavant es faci un altre control per descartar un augment d'aquestes dificultats.

Tot i això, la toxicitat pròpia de la malaltia no va causar-li afectació a nivell de trastorns mentals i en aquest sentit està molt bé. Potser per la malaltia, ha desenvolupat una resiliència important i paciència, aspectes que l'ajuden molt en el seu desenvolupament.

Aquest control es fa? Quan? I quins són els resultats?

L'any 2022 vam portar a la V. al servei de Neuropsicologia de l'H. S.J. de D. perquè li fessin un nou estudi i va resultar que la V. té dislèxia i discalculia (lleu).

A part, l'any 2023 en ple inici de l'adolescència i com és propi d'aquesta etapa de voler provar coses “prohibides” o noves, va menjar alguns productes amb proteïna (iogurts de fruita, formatge, xocolata), donant lloc a uns nivells d'homocisteïna en sang massa elevats i actualment la dieta és el màxim restrictiu que pot ser.

Molt bé, ara enfocant-se en el present, hi ha hagut canvis en el tractament que segueix la V. Arellano?

Sí, el tractament que segueix varia segons l'edat. Per això, a part de seguir amb la restricció alimentària, la qual ara està més limitada, ja que ja no menja llegums o patates, també pren una gran quantitat de suplementos.

Amb suplementos es refereix als Coolers?

No, els Coolers els segueix prenent i, actualment en pren 5 al dia, però a més, també pren una medicina a base de betaïna i un còctel de vitamines, com la B6, la B12, la C i àcid fòlic. I darrerament un suplement alimentari com el seleni. Amb això, es busca suplir la manca de funcionament del gen i que els processos metabòlics puguin donar-se; es busca que la cisteïna augmenti i estigui dins dels paràmetres pel bon funcionament de l'organisme.

Per últim, en els últims anys, s'ha fet alguna prova més o s'ha afegit alguna cosa al diagnòstic inicial?

Sí, l'any 2019 vam anar al podòleg, a la Clínica del Peu. Allà ens van explicar que, com que l'Homocistinúria provoca una hiperlaxitud, la V. tenia hiperlaxitud lligamentosa, és a dir, pronació, i com a tractament, actualment porta un suport plantar.

Hi ha alguna cosa més que considera rellevant per espantar en l'entrevista?

No, com a màxim comentar-te que des de fa ja uns 5 o 6 anys, visitem l'Hospital S.J. de D. dos o tres cops a l'any per fer controls amb la nutricionista, la neuròloga i per fer analítiques. A més, cada 5 anys es fa una revisió del cor i els vasos, tot i que fins no ha tingut cap afectació funcional, es fa per protocol.

La V. porta una vida molt normal on ella mateixa a vegades comenta que no recorda que tingui una malaltia i com a família, no hem deixat de viatjar i fer coses adaptant-nos al tema de l'alimentació, per exemple, portem els seus aliments, “tuppers” i sempre busquem llocs per poder cuinar.

Els aliments baixos en proteïna es compren a una botigueta gestionada per l'associació PKU, que compra productes baixos en proteïna (pastes, arròs, xocolata, etc.) i els ven al mateix hospital Sant Joan de Déu. És complicat, però gent trempada busca solucions.

3. Annex III: Tutorials per utilitzar l'eina digital PyMOL

Tutorial PyMOL

1. Instal·lació de PyMOL

Primer de tot, has de descarregar PyMOL. Accedeix a la pàgina oficial: <https://pymol.org>

Descarrega la versió corresponent al teu sistema operatiu (Windows o Mac).

2. Carregar l'estructura de la proteïna

Busca al teu ordinador l'arxiu 1jbq.pdb1, que hauries rebut com a adjunt en el correu. Per exemple, pot estar a: [CopiarEditar; Descargas/1jbq.pdb1](#)

Obre PyMOL i selecciona: [rust; CopiarEditar; File; Open; Descargas/1jbq.pdb1](#)

Apareixerà l'estructura de la proteïna. Aquesta proteïna és un homodímer, és a dir, està formada per dues cadenes idèntiques.

3. Utilitzar el “command line”

Per continuar amb el tutorial, farem servir el **command line** de PyMOL.

Aquí és on has d'introduir cada comanda escrita en vermell en aquest tutorial i prémer enter.

Veuràs que et va realitzant diferents accions que estan explicades en aquest document:

4. Estructures de la proteïna

- Estructura primària: La seqüència d'aminoàcids de la proteïna.

Per visualitzar-la: **set seq_view, on**

Podràs veure que sota la **command line** s'activa una vista amb la seqüència de les cadenes A i B.

- Estructura secundària: Fixa't en les formes dins la proteïna:
 - Hèlix: estructura alfa-hèlix
 - Fletxa: làmina beta
 - Fils: loops o regions desordenades
- Estructura terciària: És el plegament tridimensional d'una única cadena de la proteïna.
- Estructura quaternària: Forma de la proteïna quan té més d'una cadena. Per destacar-ho, pintem les cadenes: **color cyan, chain A**

Això et permet distingir les dues cadenes per color i entendre millor la seva estructura quaternària.

5. Visualitzar els substrats (l·ligands)

Moltes proteïnes interaccionen amb substrats per dur a terme la seva funció. En aquesta part ens centrarem en la visualització dels substrats:

En aquest cas tenim dos substrats: HEM i PLP que són essencials per la funció de la proteïna:

select my_heme, resn HEM

select my_plp, resn PLP

create heme_obj, my_heme create plp_obj, my_plp

hide cartoon, my_heme

hide cartoon, my_plp

util.cbag heme_obj

orient heme_obj

Ara veuràs el substrat HEM amb els àtoms pintats segons el tipus (C = verd, N = blau, Fe = taronja, O = vermell).

Anem ara a representar el segon substrat PLP:

util.cbag my_plp

oreint my_plp

Ara veuràs PLP amb la mateixa codificació de colors.

6. Visualitzar residus d'interès (mutacions)

Per tal de visualitzar-ho correctament juga amb la rodeta del ratolí mentre prems el botó dret per allunyar i apropar la imatge. També juga amb la rodeta del ratolí tot sol per visualitzar més o menys parts de la proteïna.

- Thr 257

select thr257_res, 1jbq and chain A and resi 257

hide cartoon, thr257_res

show sticks, thr257_res

color yellow, thr257_res

orient thr257_res

- CYS103 en rosa

select cys103_res, 1jbq and chain A and resi 103

hide cartoon, cys103_res

show sticks, cys103_res

color pink, cys103_res

- GLY347 en tronja

```
select gly347_res, 1jbq and chain A and resi 347  
hide cartoon, gly347_res  
show sticks, gly347_res  
color orange, gly347_res
```

- ARG379 en blanc

```
select arg379_res, 1jbq and chain A and resi 379  
hide cartoon, arg379_res  
show sticks, arg379_res  
color orange, arg379_res
```

- THR191 en lila

```
select thr191_res, 1jbq and chain A and resi 191  
hide cartoon, thr191_res  
show sticks, thr191_res  
color purple, thr191_res
```

- TYR233 en marró

```
select tyr233_res, 1jbq and chain A and resi 233  
hide cartoon, tyr233_res  
show sticks, tyr233_res  
color brown, tyr233_res
```

7. Introducció de mutacions en una proteïna

Identifica el residu que volem mutar, en aquest cas Thr257:

```
select thr257, resi 257 and chain A  
show sticks, thr257  
color red, thr257  
zoom thr257, 10
```

Obre el panell de mutagènesis: [Wizard](#); [Mutagenesis](#); [Protein](#)

Segueix la instrucció que apareix sota la seqüència: [pick a residue...](#)

Selecciona la Thr257 de la seqüència primària (la veuràs en vermell).

Un cop seleccionada, apareixerà: [Select a rotamer for 1jbq/A/THR*257 or pick a new residue](#)

Mantén premut el botó dret del ratolí sobre [No mutation](#) al panell de mutagènesis.

Selecciona MET, l'aminoàcid que vols introduir i prem [Apply](#).

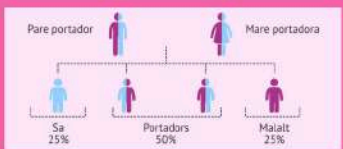
4. Annex IV: Document del tríptic sobre l'homocistinúria

COM S'HERETA?

L'homocistinúria és causada per una mutació al gen CBS.



Es una malaltia **autosòmica**, és a dir, que no afecta els gens sexuals (XX i XY). A més, és **recessiva**, per tant, perquè la malaltia es pugui expressar, la persona ha de tenir els dos **allels** mutats. Si només en té un de mutat, la persona tindrà la mutació, però no la malaltia.



GLOSSARI

Allel
Cadascuna de les formes alternatives que pot presentar un gen i que expressa diferentment un mateix caràcter.

Aminoàcid
Molècula amb un grup amino i un carboxil, que s'uneix amb altres per formar les proteïnes.

Enzim
Biocatalitzadors, la major part d'estructura proteica, que augmenten la velocitat de reaccions químiques específiques.

Gen
Fragments d'ADN que contenen la informació biològica d'un organisme.

Homocisteïna
Es produeix a partir de la degradació de la metionina, un aminoàcid essencial. Forma la cistationina que, posteriorment serà, cisteïna

L'HOMO CISTI NÚRIA

Treball de Recerca
Olivia Arellano Camps
INS Brugulat

QUÈ ÉS?

L'homocistinúria és una malaltia minoritària, és a dir, que només la pateix una petita part de la població, que afecta el processament de les proteïnes, com la carn i el peix.

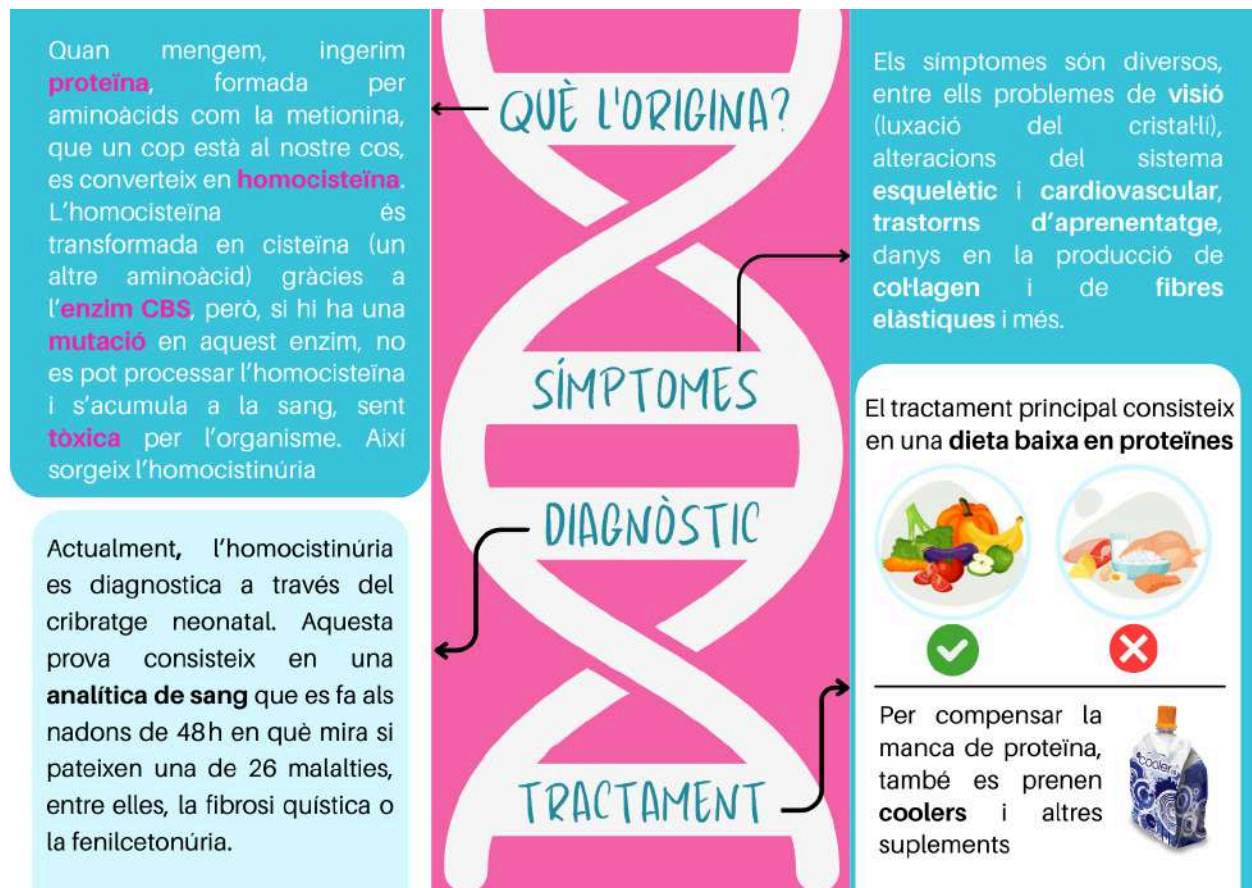


Figura 47. Document ampliat del tríptic i QR que enllaça al tríptic (Font pròpia, 2025).

5. Annex V: Índex de figures

Figura 1. Representació gràfica de l'herència d'una malaltia autosòmica recessiva (Ortega, M., 2021).

Figura 2. Representació dels aminoàcids d'una proteïna (Riera, M., 2023).

Figura 3. 4 nivells estructurals que conformen les proteïnes (Khan Academy, s.d.).

Figura 4. Mecanisme d'activitat d'un enzim amb només un substrat (Domingo, A., s.d.).

Figura 5. Classificació dels 20 aminoàcids universals segons si tenen càrrega o no (Bioninja, s.d.).

Figura 6. Estructura de la metionina (Wikipedia, 2024).

Figura 7. Metabolisme de l'homocisteïna (Sebastián, J., 2011).

Figura 8. Senyalització de la localització del gen CBS dins el cromosoma 21 (PDB, s.d.).

Figura 9. Representació 3D de l'enzim cistationina- β -sintasa (PDB, 2001).

Figura 10. Reacció que catalitza l'enzim CBS (Sebastián, J.; 2011).

Figura 11. A l'esquerra hi ha la representació 3D del PLP, i a la dreta, de l'HEM (PDB, 2001).

Figura 12. Herència del gen mutat CBS (Mendelics, 2021).

Figura 13. Comparació entre la capacitat de produir cisteïna d'una persona amb homocistinúria i sense (Newbornscreening.info, s.d.).

Figura 14. Taula d'aliments prohibits, controlats o que pot menjar amb llibertat una persona amb homocistinúria. (DelNutrienteDieta, 2016).

Figura 15. Imatge de diferents tipus de "Cooler" (VitaFlo, s.d.).

Figura 16. Analitzador d'hematologia de l'hospital Sant Joan de Déu (Font pròpia, 2025).

Figura 17. Cromatògraf de gasos de l'hospital Sant Joan de Déu (Font pròpia, 2025).

Figura 18. Fotografia de la V. A. amb 3 anys, juntament amb la P. C. on es veu els cabells rossos i rissats de la menor (P. C., 2014).

Figura 19. Fotografia de la V. A. amb 4 anys, al moment de l'inici del tractament, poc després d'haver estat operada al Sant Joan de Déu (P. C., 2015).

Figura 20. Fotografia de la V. A. amb 8 anys, on es mostra el canvi provocat pel tractament (P. C., 2019).

Figura 21. Pàgina principal de la web PyMOL (Font pròpia, 2025).

Figura 22. Procés de descàrrega del programa PyMOL 3.1 (Font pròpia, 2025).

Figura 23. Selecció de l'arxiu 1JBQ (Font pròpia, 2025).

Figura 24. Representació de la CBS amb el programa PyMOL (Font pròpia, 2025).

Figura 25. Alineació de la seqüència d'un Homo sapiens amb la de múltiples seqüències (PolyPhen-2, 2025).

Figura 26. Diferenciació de les dues cadenes que conformen l'estructura quaternària de la CBS (Font pròpia, 2025).

Figura 27. Fragment de l'estructura primària de la CBS (Font pròpia, 2025).-

Figura 28. Fragment d'estructura secundària de tipus alfa-hèlix de la CBS, en color verd (Font pròpia, 2025).

Figura 29. Fragment d'estructura secundària de tipus làmina beta de la CBS, de color blau fosc (Font pròpia, 2025).

Figura 30. Fragment d'estructura secundària de tipus "loop" de la CBS, de color taronja (Font pròpia, 2025).

Figura 31. Imatge dels lligands HEM i PLP de la CBS (Font pròpia, 2025).

Figura 32. Representació en color groc de l'aminoàcid treonina a la posició 191 de la CBS (Font pròpia, 2025).

Figura 33. Representació de la proteïna CBS mutada amb la senyalització de la mutació amb color blau (Font pròpia, 2025).

Figura 34. Representació en color gris de l'aminoàcid cisteïna a la posició 103 de la CBS (Font pròpia, 2025).

Figura 35. Representació d'una mutació encerclada amb blau que afecta la proteïna CBS (Font pròpia, 2025).

Figura 36. Representació en color taronja de l'aminoàcid glicina a la posició 347 de la CBS (Font pròpia, 2025).

Figura 37. Representació de la CBS amb l'aminoàcid serina mutat a la posició 347 (Font pròpia, 2025).

Figura 38. Representació en color marró de l'aminoàcid tirosina de la CBS (Font pròpia, 2025).

Figura 39. Representació de la CBS amb el lligand HEM de colors verd, blau i taronja i, al costat, l'aminoàcid àcid aspàrtic mutat (Font pròpia, 2025).

Figura 40. Valor de patogenicitat de la mutació T257M (Font pròpia, 2025).

Figura 41. Valor de patogenicitat de la mutació C103R (Font pròpia, 2025).

Figura 42. Valor de patogenicitat de la mutació G347S (Font pròpia, 2025).

Figura 43. Valor de patogenicitat de la mutació Y233D (Font pròpia, 2025).

Figura 44. Estructura 3D de l'enzim CBS amb la mutació T257M de color vermell i blau (Font pròpia, 2025).

Figura 45. Esborrany en paper del tríptic sobre l'homocistinúria (Font pròpia, 2025).

Figura 46. Imatge de mostra del tríptic sobre les mutacions (Font pròpia, 2025).

Figura 47. Document ampliat del tríptic i QR que enllaça al tríptic (Font pròpia, 2025).