

► COASY Protein-Associated Neurodegeneration (CoPAN),  
a Recently Described Disease

# NEURO DEGENERACIÓN

asociada a la proteína

# COASY (CoPAN),

una enfermedad  
recientemente descrita

Por:  Ana Cristina Hermosillo-Abundis · Erika Palacios-Rosas



Hermosillo-Abundis, A. C. y Palacios-Rosas, E. (2023). Neurodegeneración asociada a la proteína COASY (CoPAN), una enfermedad recientemente descrita. *Entorno UDLAP*, 19

➔ **Recibido:** 10 de agosto de 2022 ✓ **Aceptado:** 25 de noviembre de 2022

► COASY Protein-Associated Neurodegeneration (CoPAN),  
a Recently Described Disease

# NEURO DEGENERACIÓN

asociada a la proteína

# COASY (CoPAN),

una enfermedad  
recientemente descrita

Por:  Ana Cristina Hermosillo-Abundis · Erika Palacios-Rosas



Hermosillo-Abundis, A. C. y Palacios-Rosas, E. (2023). Neurodegeneración asociada a la proteína COASY (CoPAN), una enfermedad recientemente descrita. *Entorno UDLAP*, 19

➔ **Recibido:** 10 de agosto de 2022 ✓ **Aceptado:** 25 de noviembre de 2022



## ◆◆ RESUMEN

Dentro del grupo de enfermedades neurodegenerativas por acumulación de hierro en el cerebro, la patología asociada a la proteína coenzima A sintasa (CoPAN) es la más reciente en haber sido descrita. Es una enfermedad autosómica recesiva en la cual se deposita hierro en cantidades anormales en los ganglios basales. La mutación del gen *COASY* afecta a la CoA sintasa provocando cambios en el metabolismo celular. Sus efectos principales son los trastornos extrapiramidales y alteraciones cognitivas variables, que inician en la infancia y son de carácter progresivo. Debido a que es mucho lo que se desconoce sobre esta patología, las diversas aproximaciones y los avances en ciencia y tecnología nos ofrecen información relevante que debe ser activamente transmitida a profesionales de la

salud y población general para lograr adelantos en la detección, el manejo, la toma de decisiones y el desarrollo de futuros tratamientos.

## ◆◆ PALABRAS CLAVE:

**Hierro · Neurodegeneración · COASY · Enfermedades raras · Coenzima A**

## ◆◆ ABSTRACT

Among the group of neurodegenerative diseases caused by brain iron accumulation, the coenzyme A synthase protein-associated neurodegeneration (CoPAN) is the most recent to have been described. It is an autosomal recessive pathology in which iron deposits abnormally in the basal ganglia. Mutation in *COASY* gene affects CoA synthase provoking cellular metabolism imbalances that express mainly as extra-

pyramidal disorders and variable cognitive decline of progressive character starting in early childhood. Since much is unknown about this pathology, the diverse approaches and advances in science and technology offer us relevant information that must be transmitted to healthcare professionals and the general population to improve the detection, management, decision-making, and development of future treatments.

#### ◆ KEYWORDS:

**Iron · Neurodegeneration · COASY · Rare diseases · Coenzyme A**

#### ◆ INTRODUCCIÓN

La neurodegeneración asociada a la proteína coenzima A sintasa es conocida como CoPAN (del inglés *coenzyme A synthase protein-associated neurodegeneration*). Se trata de una enfermedad muy poco común del sistema nervioso central y forma parte de un grupo de trastornos neurodegenerativos caracterizados por la acumulación de hierro en el cerebro (NBIA, por sus siglas en inglés). Los NBIA incluyen diez patologías causadas por mutaciones en los genes PANK2, PLA2G6, FA2H, COASY, CP, DCAF17, ATP13A2, C19ORF12, FTL1 y WDR45 (Hinarejos *et al.*, 2020). Las características comunes de los NBIA son la presencia de trastornos extrapiramidales del movimiento, la acumulación de hierro, principalmente en zonas profundas del cerebro como los ganglios basales, y un grado variable de alteraciones cognitivas y neuropsiquiátricas. Los NBIA comparten también el hecho de ser heredables (Di Meo *et al.*, 2019; Hayflick *et al.*, 2018; Tello *et al.*, 2018). A pesar de los avances en el diagnóstico, aún existen pacientes que presentan patologías con hallazgos concordantes con NBIA que no obtienen un diagnóstico y esto puede deberse a



**LAS CARACTERÍSTICAS COMUNES DE LOS NBIA SON LA PRESENCIA DE TRASTORNOS EXTRAPIRAMIDALES DEL MOVIMIENTO, LA ACUMULACIÓN DE HIERRO, PRINCIPALMENTE EN ZONAS PROFUNDAS DEL CEREBRO COMO LOS GANGLIOS BASALES, Y UN GRADO VARIABLE DE ALTERACIONES COGNITIVAS Y NEUROPSIQUIÁTRICAS.**

que todavía quedan genes asociados a NBIA por identificar (Hinarejos *et al.*, 2020).

Hasta el 2014, la CoPAN no se había descrito y, por lo tanto, no formaba parte de los trastornos NBIA. Fue un amplio grupo de investigadores (Dusi *et al.*, 2014) el que describió por primera vez la existencia de una mutación en el gen COASY en dos pacientes con características asociadas a NBIA. Actualmente se sabe que es causada por una mutación en el gen COASY que codifica una enzima mitocondrial bifuncional encargada de catalizar los dos últimos pasos de la biosíntesis de coenzima A (CoA) (Di Meo *et al.*, 2019; Dusì *et al.*, 2014; Hayflick *et al.*, 2018;

Hogarth, 2015). A partir de ese momento, se denominó como COASY o CoPAN a la enfermedad neurodegenerativa derivada de mutaciones en dicho gen y se agregó a los trastornos NBIA.

A la fecha, se ha elucidado poco respecto a su patogenia y epidemiología. Sin embargo, se cuenta con modelos *in vivo* en pez cebra y en levaduras que intentan aportar al acervo relacionado con las bases moleculares y celulares de esta patología neurodegenerativa, lo cual ha resultado muy valioso al ofrecer pautas de investigación, pues delimitan la búsqueda de respuestas a mecanismos específicos (Arber *et al.*, 2016; Levi y Tiranti, 2019).

### Epidemiología

Poco se sabe sobre la epidemiología de los NBIA debido a la imposibilidad para realizar estudios poblacionales a gran escala. Con los estudios epidemiológicos típicos se ha determinado que los NBIA se consideren como patologías raras y algunos de ellos como ultrararas, dado que su incidencia es de una en un millón. De este porcentaje, menos del 1 % corresponde a CoPAN (Hogarth, 2015).

En febrero de 2022 Kolarova y colaboradores publicaron sus hallazgos con respecto al riesgo desde una aproximación genómica, estudiaron la frecuencia de los alelos de las NBIA autosómicas recesivas en colecciones de exomas y genomas, y encontraron que el riesgo (combinado) de padecer una NBIA está en un rango entre 0.88 y 0.90 por cada cien mil personas; mientras que el riesgo específico para COASY se considera  $> 0.15$  por cada cien mil y es uno de los más altos entre los NBIA estudiados (Kolarova *et al.*, 2022). Estos datos contrastan con los hallazgos epidemiológicos obtenidos de forma tradicional y muestran que la incidencia podría ser mucho mayor a la que se ha considerado hasta ahora.

Aunque la neurodegeneración por acumulación de hierro siempre se manifiesta en la primera década de vida, aún no se tiene información suficiente para identificar si afecta por igual a hombres y mujeres (Hogarth, 2015). Además, debido a los requerimientos tecnológicos para realizar el diagnóstico de estas enfermedades, es muy probable que antiguamente no se pudiera determinar su etiología, por lo que podría esperarse un aumento en la prevalencia al nacimiento en años próximos, ofreciendo la posibilidad de aumentar la sobrevivencia y de una mejora en la calidad de vida al conjuntarse los avances en la atención temprana y la mayor facilidad de detección.

### Etiología

El riesgo de presentar esta patología neurodegenerativa es sumamente bajo no sólo por la baja incidencia de mutaciones en el gen COASY, sino porque se trata de un padecimiento recesivo autosómico, es decir, que ambos padres deben heredar una copia del gen mutado a la progenie y únicamente aquellos que hereden ambas copias mutadas expresarán la enfermedad (Hayflick *et al.*, 2018).

La CoA sintasa es una enzima principalmente localizada en la matriz mitocondrial y esto le confiere un papel crucial para el metabolismo celular; es posible que la baja incidencia de CoPAN se deba a que las mutaciones que deriven en la disfunción total de CoA sintasa resultarían letales, ya que se han descrito experimentos en peces cebra *knockout* para COASY en los que las alteraciones son muy severas cuando la expresión de CoA sintasa se reduce y la sobrevivencia es nula a las 72 horas posfertilización (Di Meo *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2019). En este sentido, también se han descrito mutaciones de COASY completamente inviables, por lo que se sugiere

que, en las mutaciones viables, la enzima mantiene algún grado de actividad residual (Levi y Tiranti, 2019; Wang *et al.*, 2019).

#### **Manifestaciones clínicas**

Esta patología suele debutar con alteraciones como espasticidad, distonía y retrocesos en las habilidades cognitivas, y a medida que el deterioro avanza se presenta comportamiento obsesivo compulsivo, parkinsonismo, disartria, arreflexia de los miembros inferiores y las habilidades intelectuales merman de forma muy agresiva (Dusi *et al.*, 2014; Hayflick *et al.*, 2018; Hogarth, 2015; Wang *et al.*, 2019). Se ha reportado que se puede detectar un aumento de carnitina y una disminución de la acil-carnitina en muestras sanguíneas de los pacientes (Evers *et al.*, 2017).

#### **Diagnóstico**

CoPAN, como el resto de las enfermedades NBIA, presenta alteraciones del movimiento acompañadas de manifestaciones de deterioro cognitivo que llevan al paciente a buscar atención neurológica. Esta valoración debe ir acompañada de una historia clínica detallada con énfasis en la historia familiar, así como de una resonancia magnética funcional que típicamente mostrará una acumulación inusual de hierro en diferentes zonas de los ganglios basales; en particular se sugiere que CoPAN presenta una señal hipointensa en el globo pálido, pero también se tiene registro de que puede observarse hiperintensidad e inflamación en el núcleo caudado, putamen y tálamo (Di Meo *et al.*, 2019; Dusí *et al.*, 2014; Hayflick *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2019). Además de estos primeros estudios, se debe confirmar el defecto genético que presenta el paciente para poder diferenciar entre los diez posibles trastornos NBIA. Esto cobra especial relevancia al ser clínica y radiológicamente idéntica en su presentación a otra de las NBIA,

la denominada neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa (PKAN) con la que comparte una vía de señalización (Apostolakis y Kypraiou, 2017). Por lo tanto se recomienda hacer un análisis en búsqueda de mutaciones en el gen COASY que codifica para la coenzima A sintasa (Hayflick *et al.*, 2018).

#### **Patogenia**

La neurodegeneración asociada a la proteína COASY (CoPAN) es una forma autosómica recesiva rara de aparición temprana de NBIA debida a mutaciones en un gen que se encuentra localizado en el cromosoma humano 17q2124, y que codifica para la adeniltransferasa bifuncional 4'-fosfopanteteína adeniltransferasa/defosfo-CoA quinasa (PPAT/DPCK), también conocida como CoA sintasa, y que cataliza los dos últimos pasos de la biosíntesis de CoA (Di Meo y Tiranti, 2018). La CoA sintasa es una enzima mitocondrial que se localiza de forma principal en la matriz de la mitocondria, pero está descrito que una fracción podría estar anclada en la membrana mitocondrial externa. Esto sugiere un rol indispensable de la CoA sintasa en el funcionamiento mitocondrial (Di Meo y Tiranti, 2018; Levi y Tiranti, 2019; Wang *et al.*, 2019). Aunado a esto, cuando la disfunción mitocondrial se presenta, el estrés oxidativo que se produce puede ser tal que conduzca a neuroinflamación (Hinarejos *et al.*, 2020).

El término COASY (CoA sintasa) se utiliza para designar a las enzimas que participan directamente en la biosíntesis de la coenzima A (CoA) que, al funcionar como portadora de alta energía de acetilos y acilos, representa un cofactor metabólico central que interviene en la producción de energía y en el metabolismo de los ácidos grasos (Di Meo y Tiranti, 2018). Su papel como cofactor metabólico central define la patogenia de CoPAN, la enfermedad neurodegenerativa asociada a la proteína COASY. En modelos

# COASY

(CoA sintasa)

se utiliza para designar a las enzimas que participan directamente en la biosíntesis de la coenzima A (CoA) que, al funcionar como portador de alta energía de acetilos y acilos, representa un cofactor metabólico central que interviene en la producción de energía y en el metabolismo de los ácidos grasos (Di Meo y Tiranti, 2018).



SE RECOMIENDA HACER UN ANÁLISIS EN BÚSQUEDA DE MUTACIONES EN EL GEN COASY QUE CODIFICA PARA LA COENZIMA A SINTASA (HAYFLICK *ET AL.*, 2018).

experimentales con levaduras se ha identificado que las mutaciones en el gen COASY llevan a la reducción de la CoA sintasa, y que a consecuencia de ello se genera un decremento en el consumo de oxígeno y en las actividades de los complejos respiratorios mitocondriales, además de un aumento en el contenido de hierro, aumento en la sensibilidad al estrés oxidativo y, dado que se altera el metabolismo de los lípidos, una menor cantidad de gotículas de éstos (Ceccatelli *et al.*, 2015) incluidos los esfingolípidos requeridos para el correcto funcionamiento de la vaina de mielina (Arber *et al.*, 2016). En modelos con pez cebra cuyo gen COASY tiene un alto nivel de identidad de secuencia con el ortólogo humano, se ha identificado que la abolición de su expresión genera elevada letalidad en las primeras etapas del desarrollo y que la regulación negativa del gen mediante el uso de morfolino (a dosis bajas), perturba la neurogé-

nesis y la formación de la arborización vascular además de que reduce la señalización de la vía BMP (implicada en la formación ósea) y aumenta la muerte celular (Wang *et al.*, 2019).

El aumento de hierro se ha conferido a posibles alteraciones en su metabolismo y es que de los genes relacionados con NBIA únicamente COASY muestra un elemento de respuesta al hierro (IRE, por sus siglas en inglés) que podría estabilizar el ARNm de COASY en presencia de hierro y, por lo tanto, la expresión de este gen estaría relacionada con la disponibilidad de hierro en la célula (Arber *et al.*, 2016). Por lo tanto, la mutación causante de CoPAN altera el funcionamiento mitocondrial, la señalización de BMP, la neurogénesis, la arborización vascular, el consumo de oxígeno, la sensibilidad a especies reactivas de oxígeno (ROS), el metabolismo de los lípidos que a su vez lleva a un remodelamiento de la membrana, y aumenta el contenido de hierro al interior de la mitocondria generando una retroalimentación positiva que incrementa el daño y que puede conducir a la neuroinflamación (ver figura 1).

#### Tratamientos

No existe a la fecha un tratamiento específico para CoPAN, por lo que se aborda el manejo de cada paciente de acuerdo con los síntomas particulares que presenta y la intensidad de éstos (Hayflick *et al.*, 2018; Tonekaboni y Mollamohammadi, 2014).

Se puede dar tratamiento farmacológico para la espasticidad o convulsiones, fármacos comúnmente utilizados son los anticolinérgicos, neurolépticos, L-DOPA, se emplea baclofeno oral e incluso intratecal cuando la distonía es significativa, pero si se trata de distonía focal se prefiere el uso de toxina botulínica. En algunos casos de NAHC se ha dado L-DOPA con buena respuesta inicial, pero con pérdida de la efica-



**NO EXISTE A LA FECHA UN TRATAMIENTO ESPECÍFICO PARA COPAN, POR LO QUE SE ABORDA EL MANEJO DE CADA PACIENTE DE ACUERDO CON LOS SÍNTOMAS PARTICULARES QUE PRESENTA Y LA INTENSIDAD DE ÉSTOS (HAYFLICK ET AL., 2018; TONEKABONI Y MOLLAMOHAMMADI, 2014).**

cia al paso del tiempo. Quienes presentan síntomas neuropsiquiátricos se pueden beneficiar de fármacos dirigidos a los síntomas específicos como los comportamientos obsesivo-compulsivos (Gregory y Hayflick, 2019; Tonekaboni y Mollamohammadi, 2014).

Se ha intentado implementar otro tipo de tratamientos como la estimulación cerebral profunda (ECP), que provoca una leve mejoría en la gravedad de la distonía; los agentes quelantes de hierro, que no han conseguido resultados definitivos (deferiprona, por ejemplo) en los ensayos clínicos (Tonekaboni y Mollamohammadi, 2014), y la suplementación con CoA, que se hidroliza en el suero humano convirtién-



dose en el precursor 4'-fosfopanteteína y, por lo tanto, no se obtiene ningún beneficio (Iankova *et al.*, 2021).

También se requiere de apoyos para la marcha, andadores o sillas de ruedas conforme la neurodegeneración avanza y comienzan a presentarse anomalías de la marcha, y cuando las alteraciones motoras interfieren con la deglución, será requerido el uso de sondas para la alimentación sin riesgo de neumonía por aspiración (Gregory y Hayflick, 2019). De la misma forma, es usual en los padecimientos asociados a la pérdida de la movilidad el uso de fibra como suplemento de la dieta para reblandecer las heces, dado que se presenta estreñimiento importante (Gregory y Hayflick, 2019).

### **Pronóstico**

El pronóstico de los NBIA puede ser variable dependiendo de la edad de inicio y de la agresividad con que se presente el desorden de movimiento específico. Es común para este tipo de patologías la ocurrencia de periodos con un deterioro muy rápido, seguidos de una relativa estabilidad de duración variable (Gregory y Hayflick, 2019). La rapidez de la progresión o tasa de progresión tiene una estrecha relación con la edad de inicio y, aunque casi todas comienzan en la infancia, algunas de estas patologías pueden iniciar en la adultez con una mayor expectativa de vida y en general mejor pronóstico (Gregory *et al.*, 2008). A pesar de ello, todos los NBIA tendrán como desenlace la muerte prematura, casi siempre por complicaciones secundarias. Como ejemplo común está la aparición de neumonía por aspiración debida a la espasticidad que incapacita la adecuada deglución.

Por supuesto, no se tienen datos sólidos del pronóstico para CoPAN debido a su reciente descubrimiento y al limitado número de pacientes

que cursan con la enfermedad, dada la naturaleza progresiva característica de los NBIA. Se espera que los pacientes pierdan considerablemente la movilidad para la tercera década de vida, limitándolos al uso de silla de ruedas y haciendo necesarios cuidados especiales relacionados con la deglución (Evers *et al.*, 2017; Gregory *et al.*, 2008; Hayflick *et al.*, 2018). A la fecha no se encontraron datos de la expectativa de vida en la literatura. Se ha identificado que para sus cuidados se requiere de un equipo multidisciplinario que puede incluir manejo neurológico, psiquiátrico, manejo del dolor, nutricional, ortopédico, gastrointestinal, fisioterapéutico, psicológico, e incluso terapias ocupacionales y del lenguaje (Csányi *et al.*, 2015).

### **Discusión de resultados**

Aunque la frecuencia de esta enfermedad en la población es muy baja (Csányi *et al.*, 2015; Kolarova *et al.*, 2022), los avances en ciencia y tecnología nos permiten identificar que posiblemente se encuentra un riesgo poblacional mayor al que se había determinado originalmente. Sin embargo, esto no necesariamente se verá reflejado en los estudios poblacionales observacionales por distintas causas. Primero, a través de modelos animales se ha identificado que los defectos provocados por la patología pueden ser no compatibles con la vida, y el número de personas nacidas con la enfermedad no sería un buen reflejo del riesgo poblacional (Kolarova *et al.*, 2022; Van Dijk *et al.*, 2018). Segundo, los avances en la facilidad de diagnóstico, la ampliación de los paneles neonatales y la mejora en el acceso a la salud pueden generar un aumento en el número de personas que presentan la patología, ya que sin dichos avances no habrían sido identificados como portadores de la

No se tienen  
datos sólidos del  
pronóstico para

# CoPAN

debido a la naturaleza progresiva característica de los NBIA. Se espera que los pacientes pierdan considerablemente la movilidad para la tercera década de vida, limitándolos al uso de silla de ruedas y haciendo necesarios cuidados especiales relacionados con la deglución (Evers *et al.*, 2017; Gregory *et al.*, 2008; Hayflick *et al.*, 2018).



**AUNQUE LA FRECUENCIA DE ESTA ENFERMEDAD EN LA POBLACIÓN ES MUY BAJA, LOS AVANCES EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA NOS PERMITEN IDENTIFICAR QUE POSIBLEMENTE SE ENCUENTRA UN RIESGO POBLACIONAL MAYOR AL QUE SE HABÍA DETERMINADO ORIGINALMENTE.**

mutación en COASY (Evers *et al.*, 2017; Hogarth, 2015; Reale *et al.*, 2018; Stander *et al.*, 2022).

De los mecanismos fisiopatológicos propuestos para CoPAN, la alteración en el metabolismo de los lípidos es de especial importancia debido a que altera la síntesis y remodelamiento de las bicapas lipídicas incluyendo las vesículas necesarias para el desecho de proteínas que tienen hierro, la bicapa de las mitocondrias, e incluso se altera la producción de esfingolípidos que son vitales en la formación de la mielina (Arber *et al.*, 2016).

Aunque es claro que la suma de los eventos relacionados con el papel de la CoA sintasa derivará en neurodegeneración a través de más de una vía (Di Meo y Tiranti, 2018; Levi y Tiranti, 2019), es probable que el papel del metabolismo de los lípidos cobre mayor relevancia a me-

didada que se investiguen más a fondo modelos animales y/o celulares relacionados con las patologías NBIA y específicamente de CoPAN, pero también es probable que esto permita el modelado de nuevos fármacos con dianas en este metabolismo. Sobre esta línea de pensamiento, vale la pena agregar que, de acuerdo con la revisión realizada, los avances en la secuenciación de próxima generación han permitido que se identifiquen nuevas formas de NBIA como CoPAN, que se puedan diagnosticar con precisión y, además, juegan un papel importante en la búsqueda de terapias efectivas para enfermedades en donde los fármacos comunes han probado ser inefectivos (Dusi *et al.*, 2014; Evers *et al.*, 2017; Iankova *et al.*, 2021; Kolarova *et al.*, 2022; Tello *et al.*, 2018).

## ◆◆ CONCLUSIONES

Las enfermedades ultrarraras se benefician de forma importante del avance tecnológico y científico que permite su detección o diagnóstico temprano, la creación de fármacos y tratamientos antes casi inexistentes y, sobre todo, abre la apuesta a la innovación en el manejo de la enfermedad para lograr, primero, una mayor esperanza de vida y, más importante aún, un aumento en la calidad de vida de quienes padecen este tipo de mutaciones y lidian con sus consecuencias no sólo a nivel biológico.

En este sentido, los modelos animales son una pieza fundamental en el estudio de enfermedades raras, dado que ofrecen la posibilidad de identificar mecanismos prescindiendo de los pacientes. En particular, los peces cebra, al presentar un gen ortólogo tan similar al del humano y dadas sus características de mantenimiento en laboratorio, son una excelente opción para seguir estudiando esta patología. Además, las aproximaciones genotípicas permiten inferir datos de la enfermedad que no pueden obtenerse de otro modo y que nos colocan en una posición ventajosa para la detección, manejo y toma de decisiones que inciden en la calidad de vida de los pacientes.

Conforme se logren elucidar más a profundidad los mecanismos moleculares de la fisiopatología de CoPAN será más sencillo instaurar un tratamiento en etapas tempranas para ralentizar el deterioro que ocasiona e incidir positivamente en la vida de quienes se ven afectados por ella.

Por último, la información que se puede obtener sobre la mutación del gen COASY es aún escasa y se requieren esfuerzos avocados a la generación de información, a la facilitación de la información para profesionales y a la difusión, para dar a conocer a la sociedad la existencia de estas enfermedades. Por lo tanto, revisiones como la presente, que presenta el primer artículo en español dedicado a CoPAN, siguen siendo necesarias con la finalidad de promover el conocimiento sobre la patología, la actualización de profesionales en el área de la salud y la participación de todos los sectores involucrados en la atención y cuidado de quienes la padecen.



### ◆ Ana Cristina Hermosillo-Abundis

Licenciada en Biología y en Psicología por la Universidad de las Américas Puebla (UDLAP). Obtuvo su maestría en Diagnóstico y

Rehabilitación Neuropsicológica por la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP). Forma parte de la Red Latinoamericana de Ciencias del Comportamiento. Actualmente estudia el doctorado en Biomedicina Molecular en la UDLAP.

[anac.hermosilloas@udlap.mx](mailto:anac.hermosilloas@udlap.mx)



### ◆ Erika Palacios-Rosas

Doctora en Farmacología y Fisiología por la Universidad Autónoma de Madrid. Personal investigador en el Department of Biomedical Sciences, University of Copenhagen y en el ECCPS, Justus-Liebig Universität

Giessen, Alemania. Desde 2013 se desempeña como profesora de tiempo completo en el Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de las Américas Puebla. [erika.palacios@udlap.mx](mailto:erika.palacios@udlap.mx)

◆◆ REFERENCIAS

- Apostolakis, S. y Kypraiou, A.-M. (2017). Iron in neurodegenerative disorders: Being in the wrong place at the wrong time? *Reviews in the Neurosciences*, 28(8), 893-911. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0020>
- Arber, C. E., Li, A., Houlden, H. y Wray, S. (2016). Review: Insights into molecular mechanisms of disease in neurodegeneration with brain iron accumulation: unifying theories: Mechanisms of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 42(3), 220-241. <https://doi.org/10.1111/nan.12242>
- Ceccatelli, C., Dallabona, C., Lazzaretti, M., Dusi, S., Tosi, E., Tiranti, V., Goffrini, P. y Unit of Molecular Neurogenetics - Pierfranco and Luisa Mariani Center for the study of Mitochondrial Disorders in Children, IRCCS Foundation Neurological Institute «C. Besta», Milan, Italy. (2015). Modeling human Coenzyme A synthase mutation in yeast reveals altered mitochondrial function, lipid content and iron metabolism. *Microbial Cell*, 2(4), 126-135. <https://doi.org/10.15698/mic2015.04.196>
- Csányi, B., Papandreou, A., Cuka, S., Rahim, A., Chong, W. y Kurian, M. (2015). Update in Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Advances in Molecular Diagnosis and Treatment Strategies. *Journal of Pediatric Neurology*, 13(04), 155-167. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1558861>
- Di Meo, I. y Tiranti, V. (2018). Classification and molecular pathogenesis of NBIA syndromes. *European Journal of Paediatric Neurology*, 22(2), 272-284. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.01.008>
- Di Meo, I., Carecchio, M. y Tiranti, V. (2019). Inborn errors of coenzyme A metabolism and neurodegeneration. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 42(1), 49-56. <https://doi.org/10.1002/jimd.12026>
- Dusi, S., Valletta, L., Haack, T. B., Tsuchiya, Y., Venco, P., Pasqualato, S., Goffrini, P., Tigano, M., Demchenko, N., Wieland, T., Schwarzmayer, T., Strom, T. M., Invernizzi, F., Garavaglia, B., Gregory, A., Sanford, L., Hamada, J., Bettencourt, C., Houlden, H., ... Tiranti, V. (2014). Exome Sequence Reveals Mutations in CoA Synthase as a Cause of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation. *The American Journal of Human Genetics*, 94(1), 11-22. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.11.008>
- Evers, C., Seitz, A., Assmann, B., Opladen, T., Karch, S., Hinderhofer, K., Granzow, M., Paramasivam, N., Eils, R., Diessl, N., Bartram, C. R. y Moog, U. (2017). Diagnosis of CoPAN by whole exome sequencing: Waking up a sleeping tiger's eye. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 173(7), 1878-1886. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38252>
- Gregory, A. y Hayflick, S. (2019). *Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders Overview*. 16.
- Gregory, A., Polster, B. J. y Hayflick, S. J. (2008). Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Journal of Medical Genetics*, 46(2), 73-80. <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.061929>
- Hayflick, S. J., Kurian, M. A. y Hogarth, P. (2018). Neurodegeneration with brain iron accumulation. En *Handbook of Clinical Neurology*, 147, 293-305. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00019-1>
- Hinarejos, I., Machuca, C., Sancho, P. y Espinós, C. (2020). Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress and Neuroinflammation in Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA). *Antioxidants*, 9(10), 1020. <https://doi.org/10.3390/antiox9101020>
- Hogarth, P. (2015). Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Diagnosis and Management. *Journal of Movement Disorders*, 8(1), 1-13. <https://doi.org/10.14802/jmd.14034>
- Iankova, V., Karin, I., Klopstock, T. y Schneider, S. A. (2021). Emerging Disease-Modifying Therapies in Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation (NBIA) Disorders. *Frontiers in Neurology*, 12, 629414. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.629414>
- Kolarova, H., Tan, J., Strom, T. M., Meitinger, T., Wagner, M. y Klopstock, T. (2022). Lifetime risk of autosomal recessive neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) disorders calculated from genetic databases. *EBioMedicine*, 77, 103869. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103869>
- Levi, S. y Tiranti, V. (2019). Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders: Valuable Models Aimed at Understanding the Pathogenesis of Iron Deposition. *Pharmaceuticals*, 12(1), 27. <https://doi.org/10.3390/ph12010027>
- Reale, C., Panteghini, C., Carecchio, M. y Garavaglia, B. (2018). The relevance of gene panels in movement disorders diagnosis: A lab perspective. *European Journal of Paediatric Neurology*, 22(2), 285-291. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.01.013>
- Stander, Z., Rosati, J., Johnson, J., Lee, B. H., Fong, C.-T., Bailey, D., Tortorelli, S., White, A., Morrissey, M. y Rinaldo, P. (2022). eP033: COASY-associated pontocerebellar hypoplasia - A possible additional secondary target detectable by expanded newborn screening? *Genetics in Medicine*, 24(3), S22. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.01.071>
- Tello, C., Darling, A., Lupo, V., Pérez-Dueñas, B. y Espinós, C. (2018). On the complexity of clinical and molecular bases of neurodegeneration with brain iron accumulation: Tello *et al. Clinical Genetics*, 93(4), 731-740. <https://doi.org/10.1111/cge.13057>
- Tonekaboni, S. H. y Mollamohammadi, M. (2014). *Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: An Overview*. 8(4), 8.
- Van Dijk, T., Ferdinandusse, S., Ruiters, J. P. N., Alders, M., Matthijssen, I. B., Parboosingh, J. S., Innes, A. M., Meijers-Heijboer, H., Poll-The, B. T., Bernier, F. P., Wanders, R. J. A., Lamont, R. E. y Baas, F. (2018). Biallelic loss of function variants in COASY cause prenatal onset pontocerebellar hypoplasia, microcephaly, and arthrogyposis. *European Journal of Human Genetics*, 26(12), 1752-1758. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0233-0>
- Wang, Z.-B., Liu, J.-Y., Xu, X.-J., Mao, X.-Y., Zhang, W., Zhou, H.-H. y Liu, Z.-Q. (2019). Neurodegeneration with brain iron accumulation: Insights into the mitochondria dysregulation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 118, 109068. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109068>