Descargado el: 26-04-2024 ISSN 1727-897X

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

El metabolismo del cobre. Sus consecuencias para la salud humana

Metabolism of copper. Its consequences for human health

Liudmila Feoktistova Victorava[1] Yulia Clark Feoktistova[1]

[1] Universidad de Guantánamo, Guantánamo, Cuba

Cómo citar este artículo:
Feoktistova-Victorava L, Clark-Feoktistova Y. El metabolismo del cobre. Sus consecuencias para la salud humana. **Medisur** [revista en Internet]. 2018 [citado 2024 Apr 26]; 16(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3918

Resumen

Diversas enfermedades que constituyen problemas para la salud humana a nivel mundial, son el resultado de fallos en la homeostasis del cobre en la célula. El mecanismo de transporte del cobre no está completamente dilucidado; de ahí la necesidad de continuar profundizando en este tema. La presente revisión bibliográfica, sustentada en el análisis de 40 artículos científicos, describe los procesos de captación, distribución y eliminación del cobre en la célula; se refiere además a las enfermedades relacionadas con alteraciones en el metabolismo de dicho elemento y a su tratamiento, tales como, la enfermedad de Menkes y la de Wilson; y por último, a los estudios moleculares realizados en pacientes cubanos. Se concluye que el trabajo aporta información relevante que contribuye a la actualización y preparación del personal médico, respecto a estas afecciones a nivel molecular, celular y de organismo.

Palabras clave: Cobre, metabolismo, mutación, errores innatos del metabolismo, síndrome de menkes, enfermedad de wilson

Abstract

Several diseases which constitute a health problem for humans worldwide result from failure of copper cellular homeostasis. The mechanism of copper transportation in not completely defined therefore it is necessary to continue deepening on the topic. The present bibliographical review, based on the analysis of 40 scientific articles, describes the processes of copper catchment, distribution and elimination of copper in the cell; it refers, in addition to the diseases related to the metabolic disturbances of this element and its treatment, such as Menkes and Wilson diseases and lastly the molecular studies performed in Cuban patients. It is concluded that this work offers a significant information which contribute to the updating and preparation of the medical personnel regarding these illnesses at the molecular, cellular levels so as in the organism.

Key words: Copper, metabolism, mutation, metabolism, inborn errors, menkes kinky hair syndrome, hepatolenticular degeneration

Aprobado: 2018-06-11 15:24:36

Correspondencia: Liudmila Feoktistova Victorava. Universidad de Guantánamo liudmilafv@cug.co.cu

INTRODUCCIÓN

El símbolo del cobre en la tabla periódica de Mendeléyev es Cu y su número atómico es 29. Es un metal de transición que se caracteriza por ser uno de los mejores conductores de la electricidad. Por su elevada conductividad eléctrica, ductilidad y maleabilidad, es uno de los materiales más utilizados en la fabricación de cables eléctricos. Es un elemento que se encuentra en la naturaleza en su estado nativo. Utensilios de cobre pertenecientes al 7000 a.c., hallados en un lugar que pertenece hoy a Turquía, constatan su uso en la antigüedad.

Además de sus propiedades químicas y físicas, el cobre tiene una importancia biológica vital en las células humanas, de ahí la necesidad de conocer su mecanismo de acción y qué ocurre en los humanos cuando hay deficiencia o acúmulo de este elemento en el organismo.

El cobre es un elemento traza elemental que existe en diferentes estados de oxidación (Cu^{+} y Cu^{2+}). Diversas proteínas, como la tirosinasa (EC 1.14.18.1) y la ceruloplasmina (EC 1.16.3.1), necesitan este elemento como cofactor. El cobre actúa como intermediario en la transferencia de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial por la citocromo C oxidasa (EC 1.9.3.1); en la protección frente a los radicales libres por la superóxido dismutasa (EC 1.15.1.1), entre otras.

El cobre es un micronutriente esencial y se encuentra en diversos órganos que tienen elevada actividad metabólica, tales como, el hígado, el cerebro, los riñones y el corazón. El transporte de este elemento es fundamental en la célula. Problemas en la homeostasis del cobre a consecuencia de las mutaciones en los transportadores de este elemento, causan trastornos, tales como, la enfermedad de Menkes y de Wilson.

Funciones del cobre en la célula[1]

- Formación de tejido conectivo: la enzima lisil-oxidasa es una proteína cobre dependiente, fundamental para la interacción del colágeno y la elastina, elementos esenciales en la formación del tejido conectivo. Esta enzima participa en la integridad del tejido conectivo en el corazón y vasos, y en el desarrollo de huesos y músculos.
- Antioxidante: la enzima superóxido dismutasa (SOD) funciona como un antioxidante al catalizar la conversión de radicales superóxido (radicales libres) a peróxido de hidrógeno. La ceruloplasmina, proteína transportadora de Cu^{+} y Fe^{2+} al unir estos elementos, previene que los iones libres catalicen el daño oxidativo.
- Participa en el metabolismo del hierro: la ceruloplasmina y la ferroxidasa II son enzimas cobre dependientes presentes en el plasma, permiten el transporte de hierro en la célula.
- Producción de energía: la citocromo C oxidasa tiene un rol fundamental en la producción de energía en las células en forma de trifosfato de adenosina (ATP).
- Formación de la mielina: la mielina es una capa protectora de los nervios formada por fosfolípidos; es fundamental para el correcto funcionamiento del sistema nervioso, y en cuya síntesis interviene la enzima citocromo C oxidasa, que es una enzima cobre dependiente.
- Formación de la melanina: la melanina es un pigmento formado en los melanocitos, fundamental en la pigmentación del cabello, piel y ojos. La enzima tirosinasa es una proteína cobre dependiente e interviene en la formación de la melanina.
- Mantener el buen funcionamiento de la glándula tiroides: participa en la producción de la hormona tiroidea, tiroxina (T4).
- Influye en el mantenimiento del sistema inmune, es esencial para el desarrollo y funcionamiento apropiado de las defensas del organismo.
- Favorece la cicatrización de heridas, debido a su rol en la formación de colágeno.

Independientemente de todas las funciones descritas, el cobre es altamente tóxico, pues en su estado oxidado (Cu^{2+}) participa en reacciones en las que se producen radicales hidroxilo libres (OH), además del anión superóxido (O_2^{2-}) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Estas especies reactivas de oxígeno (ROS) atacan a las biomembranas a través del proceso peroxidación lipídica, desestabilizan su estructura y afectan sus funciones celulares. También pueden oxidar directamente a las proteínas y desnaturalizar el ADN y el ARN, lo que puede provocar daños que contribuyen al desarrollo de diversas enfermedades como el cáncer, las enfermedades neurodegenerativas y al envejecimiento celular.[2]

Debido a la dualidad del cobre como elemento esencial y tóxico, existen mecanismos

destoxificadores específicos que impiden su acumulación por encima de niveles fisiológicos necesarios. La homeostasis del cobre implica pues, la consecución de un balance o equilibrio entre su captación, distribución y eliminación. Es dentro de su homeostasis que funcionan tres transportadores de cobre: Ctr1, ATP7A y ATP7B; los dos últimos, responsables de dos desórdenes genéticos, del metabolismo de cobre, la enfermedad de Menkes y Wilson, respectivamente.

El mecanismo de transporte del cobre, aún en nuestros días, no está completamente dilucidado. Se describieron, por ejemplo, en el año 2012, dos nuevos defectos asociados a problemas de su metabolismo: los síndromes Huppke–Brendel[3] y MEDNIK.[4] Así mismo, otros estudios se refieren a su influencia en la patogénesis de las enfermedades de Alzheimer's y Parkinson´s, respectivamente.[5-9] Todo lo anterior evidencia el interés que reviste el estudio y profundización en el tema del metabolismo del cobre, y en particular, de las consecuencias de este para la salud humana, pasando por su vinculación con algunas enfermedades genéticas; y fundamenta la presente revisión bibliográfica que tiene como objetivo aportar información actualizada partir de investigaciones recientes.

DESARROLLO

La búsqueda bibliográfica se realizó en bases de datos accesibles a través de la red de Infomed, como LILACS, Hinari, Scielo, Medline y PubMed; y se tomaron como descriptores para localizar la información los siguientes: cobre; metabolismo; mutación; errores innatos del metabolismo; síndrome de menkes; enfermedad de Wilson. Según estos criterios, se obtuvieron 40 fuentes bibliográficas sobre la temática objeto de estudio, de las cuales, más del 85 % fue publicado en los últimos cinco años. Se revisó la información y se resumieron los elementos necesarios. Aquellos artículos que por su trascendencia fueron considerados como referentes en el tema, se incluyeron independientemente de su fecha de su publicación.

Mecanismos de captación, distribución y eliminación del cobre en la célula

La primera etapa involucra la reducción del cobre en la membrana plasmática y la entrada del Cu^{+} a la célula, y se realiza a través del transportador Ctr1. En *Saccharomyces cerevisiae*, la reducción de Cu^{2+} a Cu^{+}, necesaria para su transporte, es realizada por la proteína reductasa, FRE1. El transportador Ctr1 presenta un elevado grado de conservación evolutiva, desde las levaduras hasta los humanos. El hCtr1 en humanos es altamente glicosilado, presenta tres segmentos de transmembranas, que forman un poro. En la captura y transferencia del Cu^{+} por Ctr1, intervienen motivos de metionina (MXXM, MXM), que se localizan en el extremo N-terminal y en el segundo segmento de transmembrana (TM2).[10] El transporte de Cu^{+} mediado por Ctr1, no requiere ATP. La proteína Ctr1 se recicla constitutivamente entre la membrana plasmática y los endosomas. Su endocitosis es dependiente de clatrina. Una vez dentro de la célula, el Cu^{+} se distribuye entre las cuproenzimas y las proteínas estructurales que lo necesiten, además participan chaperonas específicas, por tres vías con destinos distintos: vía CCS - Cu/Zn superóxido dismutasa (SOD1), vía COX17/COX11 - citocromo C oxidasa (COX 1) y vía ATOX1-ATP7A/ATP7B. A continuación, se describen detalladamente:

1. La chaperona llamada CCS (siglas del inglés *Carbon Capture and Storage,* equivalente a captura y almacenamiento de carbono) cede el cobre a la Cu/Zn superóxido C dismutasa. En mamíferos, la chaperona CCS de 29 kDa cede el Cu+ a la SOD1. La CCS tiene tres dominios altamente conservados: un dominio homólogo al N-terminal de la proteína ATOX1 con un motivo MXCXXC que une al Cu+, un dominio homólogo a la proteína SOD1, necesario para interaccionar con esta, y un dominio, C-terminal con el motivo CXC que participa en la transferencia del Cu+ a la proteína SOD1. La localización de la proteína SOD1 en el citoplasma, núcleo y espacio intermembrana de la mitocondria, refleja la importancia de su actividad protectora en la célula. Esta actividad se realiza a través de la catálisis y dismutación del radical superóxido (O2 2-).
2. Las chaperonas COX17 y COX11, abren las vías que conducen a los centros Cu A y Cu B de citocromo C oxidasa mitocondrial. La proteína COX1 se localiza en la membrana mitocondrial

interna, formada por 13 subunidades. Funciona en la mitocondria como una oxidasa terminal en la cadena transportadora de electrones. Contiene cuatro grupos prostéticos: un grupo hemo A, un hemo A3, un centro diatómico Cu A en la subunidad I y un sitio de unión a cobre, Cu B en la subunidad II. Los sitios Cu A y Cu B unen cuatro y dos iones de Cu^{+} respectivamente. En la adquisición de Cu^{+} desde el citoplasma, y en su incorporación a los dos centros de cobre de COX (Cu A, Cu B), participan cuatro proteínas: COX17, SCO1, SCO2 y COX11. La proteína citoplasmática COX17 contiene abundantes residuos cisteína, necesarios en la formación del complejo citocromo C oxidasa, une Cu^{+} con gran afinidad. Las proteínas SCO1 y SCO2, están insertadas en la membrana mitocondrial interna con su dominio N-terminal orientado hacia la matriz mitocondrial y el C-terminal al espacio intermembrana. La COX17 transfiere el Cu^{2+} a SCO1, y la proteína SCO1 y SCO2 cooperan en la inserción del ión en los centros Cu A de la subunidad COX II. El suministro de cobre al centro Cu B es a través de la vía COX17/COX11. La COX11 es una chaperona insertada en la membrana mitocondrial interna con la misma polaridad que las SCO1 y SCO2. El Cu^{+} se une a la COX11 a través de tres cisteínas conservadas, y su dominio C-terminal forma un dímero que coordina un único Cu^{+} por monómero.

3. La ATOX1 cede el cobre a los transportadores ATP7A y ATP7B, que permiten su tráfico a través del aparato de Golgi y la membrana plasmática. La chaperona ATOX1 (también llamada HAH1) cede el Cu^{+}, a los transportadores de cobre ATP7A y ATP7B, pertenecientes a la familia de ATPasas de tipo P. Ambas proteínas tienen una doble función:[11] a) suministrar el cobre que necesitan las cuproenzimas, como la tirosinasa y la ceruloplasmina, que tras ser sintetizadas son transportadas a través de la vía secretora; b) eliminar el exceso del cobre por la bilis, vía exocitosis. Las proteínas ATP7A y ATP7B utilizan la energía procedente de la hidrólisis del ATP para translocar el cobre (Cu^{+}), a través de las membranas celulares. Es característico de esta familia, el acoplamiento entre su fosforilación cíclica y su función transportadora, fosforilación que resulta de la transferencia del fosfato-γ del ATP, al residuo aspártico del motivo de los aminoácidos DKTG. Los transportadores ATP7A y ATP7B presentan una serie de motivos localizados en dos de sus tres bucles citosólicos, implicados en la unión e hidrólisis del ATP, así como en los cambios conformacionales que acompañan a estos procesos. De esta manera, los motivos TGEA, DKTG y TGDN están implicados en su desfosforilación, fosforilación y unión de ATP respectivamente; existe además una secuencia conservada, MXGDGXNDXP, que conecta el dominio TGDN al segmento transmembrana. Independientemente de la analogía estructural, existen diferencias entre ambos transportadores. ATP7A tiene una masa molecular de 180 kDa y, a diferencia de ATP7B cuya masa molecular es de 165kDa, se glucosila en el aparato de Golgi.

Cualquier exceso de cobre es neutralizado por las *metalotioneínas* (MT), que son proteínas con un 30 % de cisteínas, cuya función es eliminar el exceso de los metales libres (Zn^{2+}, Cu^{+}, Cu^{2+}), y contribuye a la detoxificación celular. El glutatión reducido (GSH) es importante en la transferencia de los metales. El Cu+ tras su entrada en la célula, interactúa con GSH y después se transfiere a las MT.

Los alimentos ricos en cobre son el hígado, las semillas, los crustáceos y las leguminosas, el

chocolate, la yema del huevo, el pescado, entre otros. Se estima que en los humanos, el cobre que se ingiere por la dieta oscila entre 1,3 -2 mg/día en adultos, y 0,6-1 mg/día en niños. El 15 % del cobre ingerido, se retiene en los tejidos, mientras que el 85 % restante se excreta en gran medida por la bilis y en menor cantidad por la orina. Este elemento proveniente de la dieta, se absorbe en el intestino por la proteína Ctr1 (MIM 603 085). La biomolécula Ctr1 transfiere y capta el cobre con alta afinidad en hepatocitos en los humanos, aunque presenta baja afinidad por los iones Fe^{2+}, Zn^{2+} y Mn^{2+}.

Enfermedad de Menkes

La enfermedad de Menkes (EM, MIM 309 400), es una de las que se relaciona con alteraciones en el metabolismo del cobre. Está dada por un error innato en el metabolismo del cobre, que presenta un patrón de herencia ligada al cromosoma X con carácter recesivo. Se caracteriza por un déficit generalizado del cobre. La causa son las mutaciones en el gen *atp7a* localizado en el cromosoma Xq13.3 que codifica la proteína ATP7A de 1 500 aminoácidos. Además, el gen *atp7b* está asociado a otras enfermedades, como el síndrome del cuerno occipital. Un defecto de la proteína ATP7A conduce a deficiencias en el transporte del cobre desde el intestino a la circulación y al sistema nervioso central, así como en el aparato de Golgi para la incorporación en las enzimas cobre dependientes. Como consecuencias de ello, existe deficiencia de cobre sistémico y actividad reducida de varias enzimas, que a su vez constituyen criterios diagnósticos de la enfermedad.[12]

La EM tiene una baja incidencia, por lo general 1: 100 000-250 000 nacimientos, por lo que se considera una enfermedad rara.[1-3] Los síntomas son diversos e incluyen anormalidades en el cabello, retraso del crecimiento intrauterino y deterioro neurológico progresivo, con aparición de hipotonía axial, espasticidad, convulsiones e hipotermia, que aparecen durante los primeros meses de vida.[2,12]

Su tratamiento se orienta a cuatro objetivos principales:

1. Iniciarlo precozmente.
2. Evitar la absorción intestinal.
3. Asegurar que el cobre llegue al tejido cerebral.
4. Tener en cuenta que el cobre debe estar disponible para las funciones celulares.

Por lo general, el tratamiento es con histidinato de cobre. Si se administra temprano puede prevenir los signos neurológicos y se prolonga la supervivencia del paciente. El éxito de la terapia es variable, probablemente depende del tipo de mutación. Sin tratamiento la expectativa de vida es de tres años como máximo.

Enfermedad de Wilson

En cuanto a la enfermedad de Wilson (EW, MIM 277 900), también derivada de las mismas alteraciones, es un trastorno hereditario, con un patrón de herencia autosómico recesivo, aunque su presencia en dos o más generaciones de la misma familia, sugiere una posible pseudo dominancia.[13,14]

La incidencia estimada a nivel mundial, es de 1/30 000; pero existe variabilidad de 1/5 000 a 1/100 000 en las diversas poblaciones estudiadas.[15] Sin embargo, en algunas poblaciones se recoge mayor incidencia, tales como, Islas Canarias,[16] Cerdeña[17] e Inglaterra.[18] En Cuba no existen datos registrados al respecto.

La causa molecular de la EW son las mutaciones en el gen *atp7b*, localizado en el cromosoma 13, región q14.3-q21 y con longitud de 80 kb aproximadamente. Presenta un ARNm de 7,5 kb que codifica para la proteína transportadora de cobre, ATP7B, que presenta 1 465 aminoácidos.

Las sintomatologías en la EW son muy diversas, incluso en la misma familia, lo que conlleva a dificultades en el diagnóstico clínico. Los pacientes presentan manifestaciones hepáticas, tales como, hepatomegalia, cirrosis hepática y hepatitis; manifestaciones neurológicas, como distonía, trastornos en el habla, rigidez; y trastornos psiquiátricos como, por ejemplo: depresión, alucinaciones y, cambios de personalidad, entre otros.[19-23]

El tratamiento se encamina principalmente a eliminar los depósitos tóxicos de Cu y prevenir la reacumulación. Los medicamentos que se utilizan son diversos: la D-penicilamina, los acetatos de Zn, la trientina y el tetratiomolibdato de amonio.[24,25]

Las células madres embrionarias humanas se han usado como fuente de células en los pacientes con la EW.[26] En los últimos años se realizan investigaciones para el empleo de la

terapia génica.[21,27]

Semejanzas entre la enfermedad de Menkes y la enfermedad de Wilson

Ambas son consecuencias de fallos en el metabolismo del cobre. Las proteínas involucradas, la ATP7A y la ATP7B, presentan ocho segmentos de transmembranas y un 54 % de homología entre sus secuencias. Estas proteínas pertenecen a la familia de ATPasas de tipo P y es característico el acoplamiento entre su fosforilación cíclica y su función transportadora, fosforilación que resulta de la transferencia del fosfato-γ del ATP, al residuo aspártico del motivo DKTG, que se localiza en el dominio P. Poseen seis dominios de unión al cobre en su N-terminal, con una secuencia consenso con los aminoácidos GMTCXXC.[28,29]

Mutaciones en la enfermedad de Menkes y en la enfermedad de Wilson

En la EM se han descrito más de 311 mutaciones en el gen *atp7a*.[30,31] Los pacientes que presentan las mutaciones p.G666R y p.G727R presentan algunas mejorías con un tratamiento precoz.[32] Se reconocen más de 700 mutaciones en el gen *atp7b*, las cuales se encuentran en una base de datos en la universidad de Alberta, Canadá.[33] La mutación más común en Europa es la variante p.H1069Q.[34,35]

Estudios moleculares realizados en pacientes cubanos

En Cuba se han realizado varios estudios moleculares en pacientes con diagnóstico presuntivo de la EW,[36-40] que van dirigidos al establecimiento de la estrategia molecular; sin embargo, en la EM no se informa ningún estudio molecular. El diagnóstico molecular constituye una herramienta para el asesoramiento genético de familias donde haya individuos que padezcan dichas enfermedades.

Estudios recientes sobre nuevas enfermedades relacionadas con el metabolismo del cobre

El síndrome de Huppke-Brendel presenta un patrón de herencia autosómico recesivo. Se caracteriza por cataratas congénitas, bajos niveles de cobre y ceruloplasmina. La causa son las mutaciones en el gen *slc33a1*. En estudios recientes se informa un niño de siete meses de edad con la enfermedad. Este presentó como mutación la deleción c.542_543 del TG en el exón 1 del gen *slc33a1*.[41]

El síndrome MEDNIK se caracteriza por retraso mental, manifestaciones hepáticas y neuropatías. Es causado por las mutaciones en el gen *AP1S1* que codifica para la subunidad σ1A de la proteína AP-1.[4]

Deficiencia de cobre

La deficiencia de cobre es poco frecuente, pero los casos recogidos por la literatura permiten hablar de síntomas característicos, tales como:

- Anemia: inducida por deficiencia de hierro (existe un defecto en la movilización del hierro hacia la sangre debido a una deficiencia de la enzima ceruloplasmina, dependiente de cobre para su funcionamiento).
- Neutropenia: existe un número disminuido de glóbulos blancos (neutrófilos), lo que conduce a una mayor susceptibilidad a infecciones.
- Osteoporosis.
- Ruptura de vasos sanguíneos.
- Problemas articulares.
- Alteraciones en el sistema nervioso.
- Pérdida de pigmentación en cabellos y piel.
- Fatiga.
- Debilidad.
- Arritmia cardíaca.
- Retardo en el crecimiento en edad pediátrica.

Como situaciones de mayor riesgo para padecer el déficit de cobre, se plantean:

- Infantes prematuros con bajo peso al nacer.
- Infantes con diarrea crónica.
- Infantes con malnutrición.
- Individuos con síndromes de mal absorción: enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino corto.
- Individuos con nutrición parenteral.
- Pacientes con fibrosis quística.

Acumulación de cobre en la célula

La toxicidad con cobre es rara en la población a nivel mundial. Se ha observado una toxicidad aguda por contaminación de las bebidas que se almacenaron en contenedores con cobre en su estructura. También por el suministro de agua contaminada y la ingestión accidental de soluciones de cobre o nitrato de sulfato de cobre. El envenenamiento crónico por cobre mediante la ingesta de alimentos es también muy poco

común, pues el hígado posee gran capacidad para excretar exceso de cobre.

Algunos síntomas de toxicidad aguda por cobre, pueden ser:

- Dolor abdominal
- Calambres estomacales.
- Náusea y vómitos
- Diarreas.
- Daño hepático severo.
- Fallo renal.

CONCLUSIONES

Se concluye que el cobre es esencial, y en dependencia de las dosis, puede ser tóxico. Se han expuesto algunos aspectos para la mejor comprensión de las causas del déficit y de la toxicidad por cobre, así como cuestiones importantes de las enfermedades genéticas asociadas con el metabolismo del cobre en humanos. Es fundamental adquirir todo el conocimiento posible acerca del metabolismo del cobre y de las causas de las enfermedades asociadas a él. En los momentos actuales, cuando se habla de la medicina de precisión, es necesario ampliar la preparación del personal médico sobre este tema, a nivel celular y molecular. La comprensión de los mecanismos causales de las enfermedades, permitirá el mejor a abordaje desde la práctica médica. Los pacientes con enfermedades causadas por el metabolismo erróneo del cobre, deben ser tratados por un equipo multidisciplinario de especialistas, que interactúen de forma dinámica, solo así se obtendrán resultados satisfactorios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vashchenko G, MacGillivray R. Multi-copper oxidases and iron metabollism. Nutrients. 2013 ; 5 (7): 2289-2313.

2. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Oxid Med Cell Longev. 2017 ; 2017: 8416763.

3. Huppke P, Brendel C, Korenke G, Marquardt I, Donsante A, Yi L, et al. Molecular and biochemical characterization of a unique mutation in CCS, the human copper chaperone to superoxide dismutase. Hum Mutat. 2012 ; 33 (4): 1207-15.

4. Martinelli D, Travaglini L, Drouin CA, Ceballos I, Rizza T, Bertini E, et al. MEDNIK syndrome: a novel defect of copper metabolism treatable by zinc acetate therapy. Brain. 2013 ; 136(Pt 3): 872-81.

5. Montes S, Rivera S, Díaz A, Tristan L, Rios C. Copper and Copper Proteins in Parkinson's Disease. Oxid Med Cell Longev. 2014 ; 2014: 147251.

6. Pal A, Siotto M, Prasad R, Squitti R. Towards a Unified Vision of Copper Involvement in Alzheimer's Disease: A Review Connecting Basic, Experimental, and Clinical Research. J Alzheimers Dis. 2015 ; 44 (2): 343-54.

7. Hamulakova S, Poprac P, Jomova K, Brezova V, Lauro P, Drostinova L. Targeting copper(II)-induced oxidative stress and the acetylcholinesterase systemin Alzheimer's disease using multifunctional tacrine-coumarin hybrid molecules. J Inorg Biochem. 2016 ; 161: 52-62.

8. Gangania M, Batra J, Kushwaha S, Agarwal R. Role of Iron and Copper in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. Indian J Clin Biochem. 2017 ; 32 (3): 353-6.

9. Mathys ZK, White AR. Copper and Alzheimer's disease. Adv Neurobiol. 2017 ; 18: 199-216.

10. Levy A, Nissim M, Mendelman N, Chill J, Ruthstein S. Ctr1 Intracellular Loop Is Involved in the Copper Transfer Mechanism to the Atox1 Metallochaperone. J Phys Chem B. 2016 ; 120 (48): 12334-45.

11. Polishchuk E, Concilli M, Iacobacci S, Chesi G, Pastore N, Piccolo P, et al. Wilson disease protein ATP7B utilized lysosomal exocytosis to maintain copper homeostasis. Dev Cell. 2014 ; 29 (6): 686-700.

12. Ojha R, Prasad A. Menkes disease: what a multidisciplinary approach can do. J Multidiscip Healthc. 2016 ; 9: 371-85.

13. Gu YH, Kodama H, Shiga K, Nakata S, Yanagawa Y, Ozawa H. A survey of Japanese patients with MD from 1990 to 2003: incidence and early signs before typical symptomatic onset, pointing the way to earlier diagnosis. J Inherit Metab Dis. 2005 ; 28 (4): 473-78.

14. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's

disease and other neurological copper disorders. Lancet Neurol. 2015 ; 14 (1): 103-13.

15. Cheng N, Wang K, Hu W, Sun D, Wang X, Hu J, et al. Wilson disease in the South Chinese Han population. Can J Neurol Sci. 2014 ; 41 (3): 363-7.

16. García L, Daniels S, Shaw SH, Cotton D, Galvin M, Geskes J, et al. High prevalence of the very rare Wilson disease gene mutation Leu708Pro in the Island of Gran Canaria (Canary Islands. Spain): a genetic and clinical study. Hepatology. 2000 ; 32 (6): 1329-36.

17. Zappu A, Magli O, Lepori M, Dessı V, Diana S, Incollu S, et al. High incidence and allelic homogeneity of Wilson disease in 2 isolated populations: A prerequisite for efficient disease prevention programs. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008 ; 47 (3): 334-8.

18. Coffey AJ, Durkie M, Hague S, McLay K, Emmerson J, Lo C, et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. Brain. 2013 ; 136(Pt 5): 1476-87.

19. Patil M, Sheth K, Krishnamurthy A, Devarbhavi H. A review and current perspective on Wilson´s disease. J Clin Exp Hepatol. 2013 ; 3 (4): 321-36.

20. Kumar M, Kumar V, Singh P. Wilson's disease with neurological presentation, without hepatic involvement in two siblings. J Clin Diagn Res. 2013 ; 7 (7): 1476-78.

21. Hedera P. Update on the clinical management of Wilson's disease. Appl Clin Genet. 2017 ; 10: 9-19.

22. Zimbrean PC, Schilsky ML. Psychiatric aspects of Wilson disease: A review. Gen Hosp Psychiatry. 2014 ; 36 (1): 53-62.

23. Braiterman L, Murthy A, Jayakanthan S, Nyasae L, Tzeng E, Gromadzka G, et al. Distinct phenotype of a Wilson disease mutation reveals a novel trafficking determinant in the copper transporter ATP7B. Proc Natl Acad Sci USA. 2014 ; 111 (14): E1364-73.

24. Tomić A, Dobricić V, Novaković I, Svetel M, Pekmezović T, Kresojević N, et al. Mutational analysis of ATP7B gene and the genotype-phenotype correlation in patients with Wilson's disease in Serbia. Vojnosanit Pregl. 2013 ; 70 (5): 457-62.

25. Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, Schafer M, Teufel U, Wiegand F, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 ; 11 (8): 1028-35.

26. Gupta S. Cell therapy to remove excess copper in Wilson's disease. Ann N Y Acad Sci. 2014 ; 1315: 70-80.

27. Murillo O, Luqui D, Gazquez C, Martinez D, Navarro I, Monreal J, et al. Long-term metabolic correction of Wilson's disease in a murine model by gene therapy. J Hepatol. 2016 ; 64 (2): 419-26.

28. Telianidis J, Hui Y, Materia S and La Fontaine SL. Role of the P-Type ATPases, ATP7B and ATP7A in brain copper homeostasis. Front Aging Neurosci. 2013 ; 5: 44.

29. Wu F, Wan J, Pu C, Qiao L, Jiang C. Wilson's disease: A comprehensive review of the molecular mechanisms. Int J Mol Sci. 2015 ; 16: 6419-31.

30. Stenson PD, Mort M, Ball EV, Howells K, Phillips AD, Thomas NS, et al. The human gene mutation database: 2008 update. Genome Med. 2009 ; 1 (1): 13.

31. Kaler SG. Inborn errors of copper metabolism. Handb Clin Neurol. 2013 ; 113: 1745-54.

32. Tumer Z. An overview and update of ATP7A mutations leading to Menkes disease and occipital horn syndrome. Hum Mutat. 2013 ; 34 (3): 417-29.

33. Department of Medical Genetics. Wilson Disease Mutation Database [Internet]. Edmonton: University of Alberta; 2010. [cited 30 Ene 2018] Available from: http://www.wilsondisease.med.ualberta.ca/.

34. Ljubić H, Kalauz M, Telarović S, Ferenci P, Ostojić R, Noli MC, et al. ATP7B gene mutations in Croatians patients with Wilson´s disease. Genet Test Mol Biomarkers. 2016 ; 20 (3): 112-7.

35. Gomes A, Dedoussis G. Geographic distribution of ATP7B mutations in Wilson´s disease. Ann Hum Biol. 2016 ; 43 (1): 1-8.

36. Clark Y, Ruenes C, García E, Collazo T, Robaina Z, Castañeda C, et al. Identificación del polimorfismo K832R en pacientes con diagnóstico clínico de la enfermedad de Wilson.

Rev Haban Cienc Méd [revista en Internet]. 2013 [cited 18 Ene 2017] ; 12 (2): [aprox. 10p]. Available from: http://www.bvs.sld.cu/revistas/rhab/vol_12_2_13/rhcm06213.htm.

37. Clark Y, Ruenes C, García E, Collazo T, Robaina Z, Roblejo H. Identificación del polimorfismo c.2448-25G>A en pacientes con diagnóstico clínico de la enfermedad de Wilson. Medisur [revista en Internet]. 2015 [cited 18 Ene 2017] ; 13 (5): [aprox. 8p]. Available from: http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3030/1919.

38. Clark Y, Ruenes C, García E, Roblejo H, Robaina Z, Morales E. Análisis de polimorfismo p. K832R y p. T991T en pacientes cubanos con diagnóstico de enfermedad de Wilson. Rev Haban Cienc Méd [revista en Internet]. 2017 [cited 11 Dic 2018] ; 16 (2): [aprox. 17p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000200004&lng=en&nrm=i&tlng=es.

39. Clark Y, Ruenes C, García E, Collazo T, Roblejo H, Estela M, et al. Detección del polimorfismo T991T en familias cubanas con diagnóstico clínico de enfermedad de Wilson. Medisur [revista en Internet]. 2017 [cited 11 Dic 2018] ; 15 (1): [aprox. 12p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2017000100006.

40. Clark Y, Collazo T, Ruenes C, García E, Robaina Z, Fragoso T, et al. Detección de cambios conformacionales y mutaciones en el exón 8 del gen ATP7B en pacientes cubanos con la enfermedad de Wilson. Biotecnol [revista en Internet]. 2011 [cited 11 Dic 2018] ; 8: [aprox. 6p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522011000200004.

41. Chiplunkar S, Bindu P, Nagappa M, Bineesh C, Govindaraj P, Gayathri N, et al. Huppke-Brendel syndrome in a seven months old boy with a novel 2-bp deletion in SLC33A1. Metab Brain Dis. 2016 ; 31 (5): 1195-98.