



Se conocen más de 500 enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) definidas hasta el momento. En su conjunto estas enfermedades tienen un gran impacto sobre la salud en términos de seguridad reproductiva, morbilidad y mortalidad en el periodo perinatal, infantil y en la edad adulta.

* Artículo cedido por la Biblioteca Ben-Rosch de divulgación científica y tecnológica.

Autora:

MAGDALENA UGARTE Pérez
Catedrática del Departamento de Biología Molecular.
Directora del Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares.

La definición académica de *enfermedad molecular* sería la pérdida, más o menos grave, de la salud causada por un defecto en una molécula.

Si esa molécula es el **ADN** estaríamos definiendo una enfermedad genética en origen, si esta molécula de ADN contiene una secuencia que se traduce en una proteína, **cualquier enfermedad cuya causa sea la alteración de una proteína sería también una enfermedad molecular.**

Si una mutación o cualquier otro tipo de alteración de la molécula de ADN tuviera **suficiente entidad como para desequilibrar el conjunto**, se producirá una alteración del fenotipo y se manifestará, entonces, la enfermedad.

La severidad de la afección es muy variable y dependerá de varios factores, fundamentalmente del grado de incapacidad de la nueva proteína sintetizada, y en general de la pérdida o ganancia de función de esa proteína y su efecto sobre la homeostasis celular.

La función de la proteína afectada es la que va a definir los diferentes tipos de enfermedades moleculares, enzimopatía si la proteína actúa como un enzima, receptorpatía si es un receptor, defectos de transporte si tiene funciones de transportador de membrana celular o interorganulos, defectos de señalización, cáncer, etc.

En general, el origen de cualquier enfermedad está en la **disfunción de una o más moléculas**, lo que en definitiva se indica con el término "**enfermedad molecular**" es el nivel de estudio y de conocimiento que se tiene de una patología determinada.

Las proteínas implicadas en el metabolismo celular cuando se alteran dan lugar a las **enfermedades metabólicas**. Si en esa alteración de los genes responsables de proteínas que intervienen en el metabolismo existe un **patrón de herencia mendeliano** se definen como enfermedades metabólicas hereditarias.

Sin embargo existen enfermedades metabólicas que no tienen un patrón claro de herencia mendeliana como son las distintas formas de diabetes en las que intervienen otros fac-



Fig. 1. Secuencias de nucleótidos. La ilustración trata de evocar artísticamente la posibilidad de distorsiones en las secuencias.

tores genéticos y ambientales, a estas **enfermedades en las que intervienen varios genes** y otros factores se les denominan “**enfermedades complejas**”.

El concepto de enfermedad metabólica hereditaria (**inborn error of metabolism**) lo desarrolló **A. Garrod** a principios del siglo XX con sus estudios sobre la alcaptonuria.

Garrod observó que los pacientes con esta enfermedad excretaban grandes cantidades de ácido homogentísico y que la herencia de la enfermedad se podía explicar según las leyes de Mendel.

Tras años de estudio Garrod definió el concepto de que determinadas enfermedades se producen debido al **fallo o ausencia de una enzima que cataliza un paso específico en una ruta metabólica**.

En el caso de la alcaptonuria atribuyó la acumulación de ácido homogentísico a un defecto en el metabolismo de la tirosina.

Medio siglo después se comprobó la hipótesis de Garrod demostrándose el defecto de la homogentísico dioxigenasa, una de las seis enzimas implicadas en el catabolismo de fenilalanina y tirosina, en el hígado de un paciente con alcaptonuria.

El estudio molecular de esta enfermedad prototípica se consolidó a finales de los años 90, con el **clonaje del gen de la homogentísico dioxigenasa** y la caracterización de mutaciones en pacientes por los investigadores españoles, **Miguel Ángel Peñalva y Santiago Rodríguez de Córdoba**.

Concretamente, estos pacientes habían sido estudiados previamente en base a los síntomas clínicos y diagnosticados por las alteraciones bioquímicas que encontramos.

En pocos años se elucidaron las bases moleculares de la relación entre los genes y sus productos, las proteínas.

En 1953 **Watson y Crick** marcaron un hito en la ciencia con el descubrimiento de la estructura de doble hélice del ADN. En las siguientes décadas, se definió el mecanismo de síntesis

de proteínas, se descifró el código genético, y se desarrollaron las técnicas básicas de ADN recombinante.

En 1977 se describieron los métodos para secuenciar el ADN y en 1985 se describió la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

En los años 90 se desarrollaron todos los métodos y estrategias para determinar la localización cromosómica de una enfermedad genética y para la identificación del gen o genes causantes de enfermedad.

En 1990 se inició el Proyecto Genoma Humano con el fin de descifrar la arquitectura genética del genoma humano y determinar la secuencia nucleotídica completa para identificar los genes codificados.

Tras las primeras secuencias del borrador hechas públicas en el año 2000, finalmente se ha completado una versión acabada que cubre un 99% de la secuencia del genoma humano con un **número estimado de genes de 22.500**.

Toda la información generada, que incluye la secuencia nucleotídica completa y las variantes polimórficas que son la base de la variabilidad genética, está depositada en bases públicas de datos (accesibles por internet) lo que facilita la rápida identificación y caracterización del gen o genes que directa o indirectamente causan una enfermedad.

Asimismo, al amparo del Proyecto Genoma Humano, se han desarrollado espectacularmente las técnicas bioinformáticas y moleculares mejorando la capacidad de diagnóstico genético y de investigación de las bases moleculares de las enfermedades genéticas, posibilitando la búsqueda y aplicación de nuevas medidas terapéuticas.

Tipos de enfermedades genéticas

Las enfermedades genéticas incluyen:

a) **Cromosomopatías**, en las que se pierden, duplican o sufren traslocaciones uno o más cromosomas.

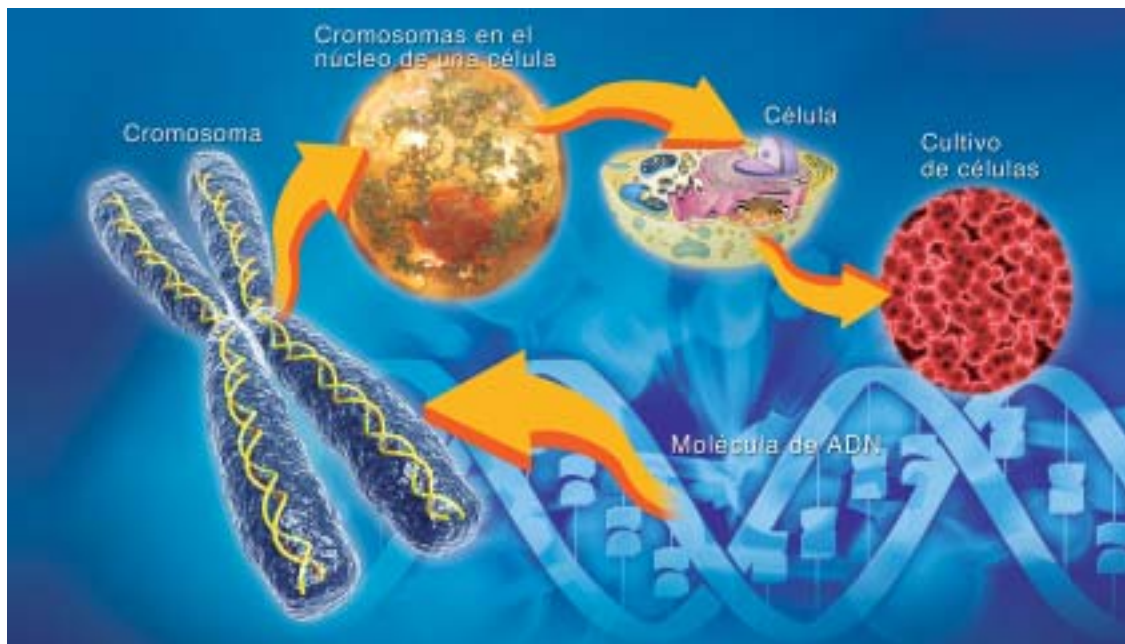


Fig. 2. Ilustración del flujo de la información genética desde el ADN a la célula.

b) **Enfermedades monogénicas o de herencia mendeliana**, en que el defecto está en un único gen.

c) **Enfermedades multifactoriales**, causadas por la interacción de varios genes defectuosos y de factores externos.

d) Enfermedades producidas por **expansión de tripletes inestables**.

e) Enfermedades de **ADN mitocondrial**.

f) Enfermedades producidas por **disomías uniparentales** implicando genes con impronta genética.

Dentro de las enfermedades monogénicas o mendelianas, podemos distinguir tres patrones de herencia: **autosómico dominante, autosómico recesivo y ligada al sexo**.

En muchas ocasiones, aunque el defecto sea monogénico, el fenotipo clínico y bioquímico puede ser modulado por multitud de factores externos genéticos y ambientales.

En las enfermedades en las que están implicados **genes codificados por el ADN mitocondrial** las mutaciones son heredadas vía materna exclusivamente. La razón es que sólo la célula materna, el óvulo, es la que contiene mitocondrias, el espermatozoide no.

Además, existen numerosas copias del genoma mitocondrial por célula, y unas copias pueden llevar la mutación y otras no, condición que se denomina heteroplasmia, lo que contribuye a la variabilidad fenotípica entre individuos con la misma mutación, variación específica

de tejido y variación dependiendo de la edad del individuo.

En las enfermedades causadas por la **expansión de trinucleótidos repetidos inestables**, mecanismo nuevo de enfermedad descubierto en 1991, el número de repeticiones de los tripletes adquiere un valor patológico por encima de un límite variable en cada enfermedad.

Así, por ejemplo, **en la ataxia de Friedrich y en el síndrome del X-frágil**, en individuos normales se observan de seis a cincuenta repeticiones de tres pares de bases y en individuos afectados el número asciende a más de 200.

Una característica de todas estas enfermedades es lo que se conoce como **anticipación**, la edad de aparición de la enfermedad y la severidad es peor en generaciones sucesivas, lo que se correlaciona con un aumento en el número de repeticiones.

En el síndrome del X-frágil y en la ataxia de Friedrich el número elevado de repeticiones **afecta a la transcripción del producto génico**, mientras que en otras enfermedades como Huntington o en la ataxia espinocerebelosa, las repeticiones CAG codifican para colas de poliglutamina que causan que la proteína se agregue matando las células.

Enfermedades metabólicas hereditarias

Las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) son la consecuencia de una alteración bioquímica de origen genético,

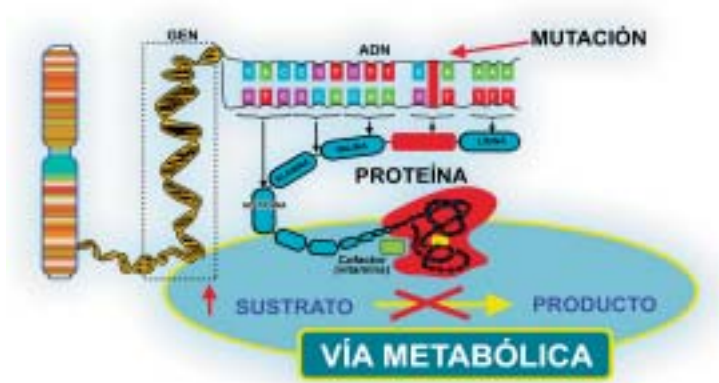


Fig. 3. Base molecular de la enfermedad molecular hereditaria.

debido a un defecto específico en la estructura y/o función de las moléculas de proteínas. Su origen es siempre una modificación -una mutación- en la secuencia del ADN (Figura 3).

La **sintomatología clínica** de las EMH es muy diversa, como diversos son los procesos metabólicos afectados. Pueden manifestarse como síntomas aislados o diferentes combinaciones que impliquen a diferentes órganos. En la Figura 4 se intentan resumir las principales manifestaciones clínicas, y su relación con los diferentes tipos de EMH acompañadas de algunos ejemplos representativos.

SINTOMATOLOGÍA		
SÍNTOMAS	ALTERACIÓN METABÓLICA	POSIBLE DEFECTO
Intoxicación aguda Intervalos libres de síntomas Relación con ingesta e intercurencia	Acumulación de metabolitos tóxicos	Aminoacidopatías Enf. ciclo de la urea Acidemias orgánicas Galactosemia
Hipotonia generalizada; Oxidación de Miopatía; Cardiomiopatía; Hipoglucemia; Acidosis Láctica	Defecto en la producción o utilización de energía	Def. β -oxidación ácidos grasos Glicogenosis ALC (PC: PDH) Def. Cadena
Progresivos Independientes de ingesta e intercurencia Dismorfias	Síntesis y/o degradación moléculas complejas	Enf. Lisosomales Enf. Peroxisomales Síndrome CDG

Figura 4. Presentación clínica de las EMH.

El tipo de herencia genética de las EMH es, en el 95% de los casos, de la forma **autosómica recesiva**.

Los heterocigotos, portadores del gen mutante, presentan un fenotipo normal.

En este tipo de herencia, los padres de los individuos afectados tienen que ser, necesariamente, portadores ambos del gen mutante.

En cada nuevo embarazo que se produzca entre dos portadores tendrán el 25% de probabilidades de tener un hijo afectado, un 25% de que sea absolutamente normal y un 50% de que sea portador, igual que los padres (Figura 5).

En aquellas EMH en los que el modo de herencia sea **recesivo ligado al cromosoma X**, si la madre es portadora, cada hijo varón tendrá un riesgo del 50% de padecer la enfermedad y, como promedio, la mitad de los hijos serán portadores.

Por último, en aquellos que se heredan con carácter dominante, el 50% de los hijos de un enfermo padecen también la enfermedad.

La **frecuencia de las EMH** es baja por lo que entran dentro del grupo que se consideran como **enfermedades raras**.

Según la definición de la Unión Europea, enfermedades raras son aquellas que tienen una frecuencia menor de cinco casos en 10.000 habitantes.

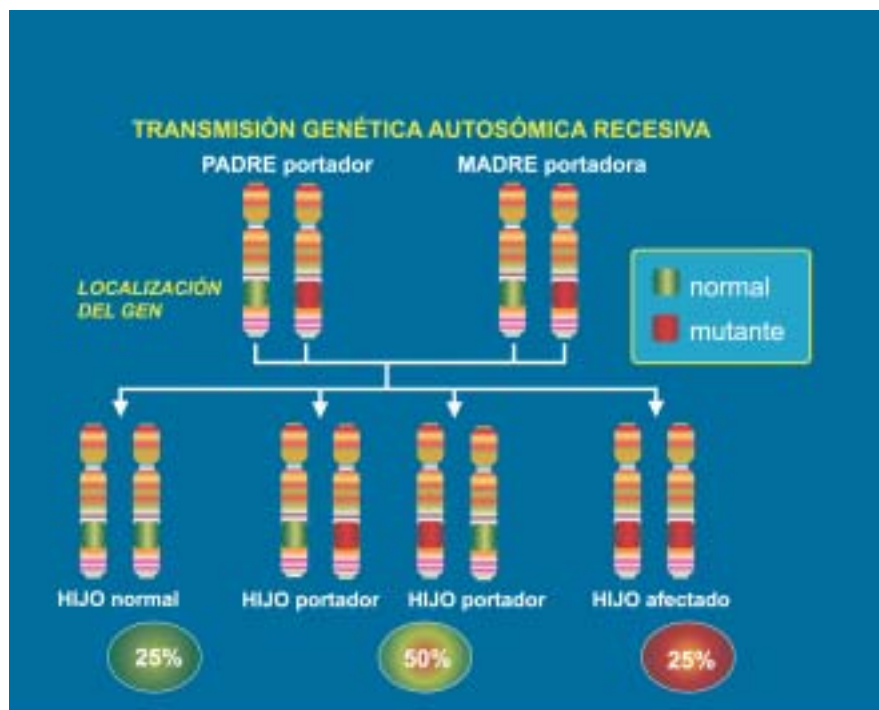


Figura 5. Tipo de herencia autosómica recesiva en EMH.

Sin embargo, aunque poco frecuentes, son muy numerosas, se conocen más de 500 EMH definidas hasta el momento.

En su conjunto estas enfermedades tienen un gran impacto sobre la salud en términos de seguridad reproductiva, morbilidad y mortalidad en el periodo perinatal, infantil y en la edad adulta. En la Figura 6 se relata la frecuencia de algunas EMH en relación con el tipo de herencia.

Diagnóstico precoz (prueba del talón)

Existen varios niveles en el diagnóstico de las EMH pero el primero y más efectivo es la **medida de los metabolitos** que se acumulan en los fluidos biológicos (orina, sangre, líquido cefalorraquídeo, sudor, etc.), como consecuencia del defecto enzimático.

Cuando una EMH tiene un tratamiento efectivo que evita la aparición de las alteraciones neurológicas propias de la enfermedad, como es el caso de la fenilcetonuria, **esa prueba se debe hacer a todos los recién nacidos en la primera semana de vida.**

En estos programas que se llaman de **cribado neonatal** o **"prueba del talón"**, se utiliza una gota de sangre impregnada en papel, concretamente extraída del talón, de ahí el nombre con la que se conoce a este tipo de análisis (Figura 7).

El programa español para la detección precoz de fenilcetonuria y otras aminoacidopatías tratables se inició en Granada en 1968, por iniciativa y con el asesoramiento científico del **Profesor Mayor Zaragoza y dirigido por Magdalena Ugarte.** Posteriormente, como consecuencia de la aplicación del **Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad (1976-1983)** se fueron dotando los centros necesarios para la recogida de muestras y análisis de todos los recién nacidos del país.

Con la creación del Estado de las Autonomías en 1985, la responsabilidad de estos programas recayó sobre las distintas consejerías de Salud que configuran el mapa de centros de la Figura 8.

El grupo pionero, iniciador en Granada de la detección neonatal masiva de fenilcetonuria en 1968, se trasladó a la Universidad Autónoma de Madrid en 1973, creando el **Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM)**, (1) que continuó con el programa neonatal, implantó el diagnóstico selectivo, basado en la sospecha clínica de los pediatras (Figura 9) y continuó con la investigación sobre las bases moleculares de las EMH.

En 1985, el programa neonatal fue transferido al Hospital Gregorio Marañón de la Comunidad de Madrid.

(1) Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM). <http://www2.cbm.uam.es/cedem>.

FRECUENCIA DE ALGUNAS EMH Y TIPO DE HERENCIA			
Autosómica dominante	Hipercolesterolemia familiar	1:500	
	Huntington	1:5.000	
	Síndrome de Marfan	1:20.000	
Autosómica recesiva	Fibrosis quística (población caucásica)	1:2.500	
	Enfermedad de Tay-Sachs (Judíos Ashkenazi)	1:3.000	
	Deficiencia de acil-CoA (población caucásica)	1:10.000	
	Deshidrogenasa de cadena media (población española)	1:10.000	
	Fenilcetonuria	1:10.000	
	Enfermedad de Canavan (Judíos Ashkenazi)	1:14.000	
	Mucopolisacaridosis	1:25.000	
	Jarabe de Arce (población española)	1:40.000	
		(población general)	1:226.000
	Acidemia Metilmalónica	1:48.000	
Glucogenosis (todos los tipos)	1:50.000		
Galactosemia	1:62.000		
Deficiencia en Biotinidasa	1:110.000		
Ligados al X	Distrofia muscular de Duchenne	1:3.000	
	Adrenoleucodistrofia	1:20.000	
	Síndrome de Lesch-Nyhan (población canadiense)	1:380.000	
	Enfermedad de Hunter	1:111.000	

Figura 6. Frecuencia y tipo de herencia de algunas EMH.

En la actualidad existen 22 laboratorios (Figura 7) que realizan la prueba del talón para el diagnóstico a toda la población recién nacida de al menos dos enfermedades **fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito**, aunque esta última no se considera una EMH, si se incluye en los programas de detección masiva neonatal por las posibilidades de tratamiento y prevención del daño neurológico que ocasiona la falta de hormona tiroidea durante el desarrollo.

Los avances metodológicos de la última década han contribuido a aumentar de forma espectacular el número de EMH detectables con la muestra de sangre impregnada en papel usada en estos programas de cribado neonatal, de forma que ya son muchos los países que utilizan la espectrometría de masas en tandem para la detección precoz de más de 30 enfermedades metabólicas.

La mayoría de estas enfermedades son tratables en el sentido de que el conocimiento precoz de la existencia de la enfermedad permite adoptar medidas que pueden mejorar el curso de su evolución favorablemente. Es verdad que en algunas de ellas no se tienen datos suficientes de la eficacia del tratamiento porque de la forma con la que se diagnostican ahora, en base a la aparición de los síntomas, es a veces demasiado tarde, ya se han producido daños neurológicos irreversibles y por tanto los resultados no son tan buenos como serían deseables.

En España, tres de estos grupos, el de Galicia en el Hospital General, el de Murcia en el Hospital Virgen de la Arrixaca y el

de Sevilla en el Hospital Virgen del Rocío han incorporado la nueva metodología de espectrometría de masas en tandem a su sistema de cribado neonatal.



Figura 7. Toma de muestra de sangre para la "prueba del talón".



Figura 8. Centros de cribado neonatal en España

Es previsible y deseable que en breve el resto de los grupos españoles se unan a la iniciativa. Una sola de las enfermedades que detecta este nuevo método, un defecto de la oxidación de ácidos grasos de cadena media, puede ocasionar la muerte súbita, es tan frecuente como la fenilcetonuria y el tratamiento es enormemente eficaz y fácil de aplicar.

El resto de las EMH se detecta con la aparición de los síntomas, y son los pediatras los que tienen que sospechar en base

a la sintomatología clínica, antecedentes familiares y datos de laboratorio básico, la posible existencia de una EMH.

El diagnóstico bioquímico en estos casos se realiza en centros especializados de referencia, en base a los niveles de metabolitos elevados en fluidos biológicos. En la Figura 9 se esquematiza los distintos niveles de estudio hasta llegar al diagnóstico y consecuente tratamiento por parte del pediatra y seguimiento tanto clínico como bioquímico de los pacientes.



Figura 9. Niveles de estudio de EMH en un centro especializado.



Figura 10. Causa y consecuencias patológicas de la fenilcetonuria.

La fenilcetonuria como ejemplo de enfermedad molecular

Como ejemplo de los beneficios derivados de la aplicación de los avances tecnológicos al conocimiento de una enfermedad molecular la fenilcetonuria es paradigmática.

Según **Charles Scriver**, editor del libro más completo sobre enfermedades metabólicas hereditarias: "Los conocimientos adquiridos en el estudio de la fenilcetonuria son un compendio de Ciencia y Medicina. Enseñan cómo la investigación en diferentes campos de la ciencia como la clínica, la bioquímica y la genética, han aportado conocimientos que benefician a individuos, familias y en definitiva a la sociedad".

La historia científica de la fenilcetonuria (PKU) comienza en 1934 cuando Folling, médico y químico, puso de manifiesto la presencia de ácido fenilpirúvico en la orina de dos hermanos con profundo retraso mental. Relacionó ambos hallazgos y la denominó "idiotia fenilpiruvica" hereditaria. Pasaron dos décadas hasta que la metodología bioquímica permitiera la localización del defecto enzimático causante de la enfermedad, la proteína fenilalanina hidroxilasa (PAH), componente principal del sistema hidroxilante que convierte el aminoácido fenilalanina en tirosina en su vía degradativa (Figura 10).

Las aportaciones de **Woolf** y **Bickel** sobre la prevención del daño neurológico en la fenilcetonuria mediante la restricción del aminoácido fenilalanina de la dieta, cuanto antes después del nacimiento hizo que el diagnóstico precoz de la PKU fuera el primer problema a resolver con vistas a la prevención.

Los portadores obligados de la enfermedad, los padres, no presentaban ninguna anomalía visible, ni siquiera a nivel bioquímico, puesto que aunque su capacidad para metabolizar la fenilalanina estaba disminuida al 50%, la cantidad de PAH que poseen tiene actividad enzimática suficiente para que sus niveles de fenilalanina plasmáticos se mantengan dentro de la normalidad.

Era necesario, por tanto, analizar a todos los recién nacidos **para seleccionar aquellos con niveles plasmáticos elevados.**

Con este fin se organizaron, durante la década de los 60, programas de detección precoz masiva en los países más desarrollados.

Hoy son millares los fenilcetonúricos que se han podido detectar y tratar precozmente, evitando el daño neurológico en la gran mayoría de ellos.