



Ponencias

XIV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santiago de Compostela, 15-17 de diciembre de 2021

MESA REDONDA 1. PRESENTE Y FUTURO DE LA NUTRICIÓN EN LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

AMINOÁCIDOS COMPETIDORES EN AMINOACIDOPATÍAS: ESTRATEGIA NUTRICIONAL EN EIM. PERSPECTIVAS FUTURAS

Isidro Vitoria Miñana, Patricia Correcher Medina

Unidad de Nutrición y Metabolopatías, Hospital Universitario La Fe, Valencia. Grupo de Trabajo de Nutrición de la AECOM.

Introducción

El tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (EIM) en los que hay determinados aminoácidos (AA) implicados (fenilalanina en la fenilcetonuria (PKU); tirosina en la tirosinemia I; metionina, treonina, valina e isoleucina en las acidemias metilmalónica (AMM) y propiónica (AP); leucina, valina e isoleucina en la enfermedad de orina de jarabe de arce (MSUD) así como lisina y triptófano en la acidemia glutárica I (AG-I)) incluye una dieta restringida en estos aminoácidos que son sustrato de la reacción química en la que hay una deficiencia enzimática así como suplementos del producto deficitario (como la tirosina en la PKU). Esta estrategia terapéutica se basa en el aporte de fórmulas con AA en los que están exentos los AA que deben limitarse junto con proteínas naturales que contienen el/los AA con el objetivo final de evitar el catabolismo y mantener el anabolismo proteico de modo que haya un crecimiento y desarrollo adecuados¹.

Junto con este abordaje nutricional de las aminoacidopatías, en los últimos años se vienen contemplando otras estrategias entre las que destaca la competición del transporte de unos AA con otros en unos transportadores presentes a nivel intestinal y de la barrera hemato-encefálica (BHE).

Recuerdo fisiológico: transportadores

A nivel de la BHE se han descrito transportadores que consiguen salvar el sellado de uniones fuertes entre las células a nivel de la parte celular abluminal cerebral (*tight-junctions*) en las células endoteliales. De los transportadores, 5 son sodio-independientes: LAT-1, y+/CAT1, Xc-, Xg, n. De ellos, los dos primeros (LAT1 y CAT1/y+) están

presentes en las dos caras de las células cerebrales endoteliales². LAT-1 está implicado en la PKU, la tirosinemia, el MSUD, AMM y AP) y el sistema y+/CAT1 en la AG-I.

Conclusiones

El empleo de AA competidores en transportadores a nivel cerebral e intestinal puede ser una interesante y complementaria estrategia del tratamiento nutricional de determinados EIM.

A nivel del transportador LAT-1 y en el caso de PKU, el empleo de LNAA impediría la entrada de mayor Phe y facilitaría la entrada de LNAA-no Phe, precursores de neurotransmisores³. En la tirosinemia I, un mayor aporte de Phe frenaría la entrada de Tyr a nivel cerebral⁴. En la AMM y AP, un menor aporte de Leu procedente sobre todo de fórmulas AA haría que los valores de Val e Ile no fuesen bajos y el crecimiento fuera insuficiente⁵. En las cuatro patologías, probar una mayor tolerancia proteica natural tendría el efecto pretendido. Además, en AMM y AP se propone disminuir el contenido en Leu de las fórmulas especiales. Finalmente, en el caso de MSUD, también a nivel del transportador intestinal de LAT-1, el aporte de Ileu y Val produciría un mayor anabolismo proteico junto a la Leu mientras que el uso de fórmulas con 6 LNAA mantendría niveles cerebrales normales de AA sin elevar la Leu⁶.

A nivel del transportador LCAT/y+ debe haber mayor experiencia para aprovechar la competencia entre Lys y Arg demostrada a nivel experimental a nivel de la BHE⁷.

Bibliografía

- Gambello MJ, Li H. Current strategies for the treatment of inborn errors of metabolism. *J Genet Genomics*. 2018;45:61-70.
- Zaragoza R. Transport of Amino Acids Across the Blood-Brain Barrier. *Front Physiol*. 2020;11:973.
- van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:162.
- van Ginkel WG, van Vliet D, Burgerhof JGM, de Blaauw P, Rubio Gozalbo ME, Heiner-Fokkema MR et al. Presumptive brain influx of large neutral amino acids and the effect of phenylalanine supplementation in patients with Tyrosinemia type 1. *PLoS One*. 2017;12:e0185342.
- Molema F, Gleich F, Burgard P, van der Ploeg AT, Summar ML, Chapman KA, et al. Evaluation of dietary treatment and amino acid supplementation in organic acidurias and urea-cycle disorders: On the basis of information from a European multicenter registry. *J Inher Metab Dis*. 2019;42:1162-75.
- Strauss KA, Carson VJ, Soltys K, Young ME, Bowser LE, Puffenberger EG et al. Branched-chain α -ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes. *Mol Genet Metab*. 2020;129:193-206.

7. Zinnanti WJ, Lazovic J. Mouse model of encephalopathy and novel treatment strategies with substrate competition in glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab*. 2010;100 Suppl 1:S88-91.

MICROBIOTA E INMUNOMETABOLISMO - NUEVAS FRONTERAS PARA EL TRATAMIENTO DE EIM

Paula Sánchez Pintos

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. C.S.U.R. de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders (MetabERN). Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).

La microbiota humana es la colección de microorganismos incluyendo bacterias, virus, protozoos y hongos, que cohabitan múltiples ecosistemas en el cuerpo humano, su genoma y los metabolitos que producen. Estos microorganismos interactúan entre sí y con el microambiente del huésped, así como con los metabolitos resultantes de todos los procesos metabólicos.

La microbiota intestinal presenta rasgos distintivos a lo largo de las diferentes etapas de la vida, caracterizándose en los lactantes por tener una composición simple dominada por bifidobacterias, permaneciendo en continuo cambio hasta la edad de tres años, cuando adquiere un patrón adulto que es relativamente estable en el tiempo. En condiciones normales la microbiota intestinal humana está compuesta por una colección permanente y transitoria de más de 17 familias bacterianas con predominio de Firmicutes (> 70%) y Bacteroidetes (> 30%).

Las comunidades microbianas proporcionan la maquinaria enzimática y las vías metabólicas que contribuyen a la digestión de los alimentos, el metabolismo xenobiótico y la producción de una variedad de moléculas bioactivas que incluyen vitaminas, aminoácidos, ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) y metabolitos, que son esenciales para la glucólisis, el ciclo de Krebs, la fosforilación oxidativa y el metabolismo de los ácidos grasos¹. Proporciona los aminoácidos de cadena ramificada y particularmente la glicina, necesaria para la síntesis de glutatión, el principal antioxidante intracelular. Entre los metabolitos derivados de la microbiota con propiedades inmunomoduladoras destacan los SCFAs (propionato, butirato y acetato), cuya producción es el resultado de la fermentación bacteriana anaeróbica de la fibra dietética a nivel fundamentalmente colónico y que son generados por Bacteroidetes (acetato y propionato) y por Firmicutes (butirato)². La microbiota, igualmente, juega un papel fundamental y dinámico en el sistema inmunológico³ y detecta, además, diversas señales ambientales, incluyendo las hormonas y los nutrientes del huésped, y responde a ellas mediante regulación diferencial de genes y adaptación del nicho.

La dieta es uno de los factores clave que influyen en la composición y la función de la microbiota intestinal, de modo que en todas las enfermedades que requieren de un tratamiento dietético específico, como muchas enfermedades del metabolismo intermediario, pueden conllevar su alteración, lo cual puede a su vez modular tanto la sintomatología como la progresión de la enfermedad³. El estudio de la microbiota y su influencia en el inmunometabolismo en los errores innatos del metabolismo representa un desafío, pudiendo contribuir al conocimiento de su patogenia y al establecimiento de nuevas estrategias terapéuticas^{4,5} que busquen favorecer una microbiota "saludable" con terapias que ya se han probado en otras enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2.

El conocimiento de la microbiota en las enfermedades metabólicas congénitas es aún limitado, habiéndose documentado disbiosis en pacientes con fenilcetonuria (PKU)^{6,7}, glucogenosis (GSD) hepática^{8,9} y homocistinuria¹⁰. En las acidemias propiónica y metilmalónica la microbiota intestinal influye de forma destacada en la producción de ácido propiónico¹¹.

Los microbiota intestinal de los pacientes fenilcetonúricos pediátricos y adultos, pese a seguir una dieta con mayor contenido de vegetales y fibra, difiere de la objetivada en individuos sanos con dieta rica en fibra y baja en proteínas; concretamente presentan una reducción de microorganismos beneficiosos como el *Faecalibacterium*, considerado como un marcador de estado saludable^{6,7}. Además se ha demostrado una respuesta diferente en la familia de Firmicutes entre pacientes con PKU y con hiperfenilalaninemia benigna en función del índice glucémico, mayor en pacientes PKU⁷.

Los pacientes con GSD presentan menor diversidad de microbiota fecal⁸, una relativa abundancia de Enterobacterias y Veillonellaceae y una marcada disminución de géneros beneficiosos como *Faecalibacterium* y *Oscillospira*⁹. La riqueza microbiana se correlacionó negativamente en pacientes con GSD con la ingesta total de hidratos de carbono, observándose también marcada influencia del pH fecal⁸. El tratamiento con probióticos en pacientes con GSD la puede disminuir la sintomatología inflamatoria intestinal⁵.

En las últimas dos décadas el progreso tecnológico han permitido profundizar en el conocimiento de la composición de la microbiota, su influencia inmunológica y en el metabolismo y en la conexión bidireccional entre la microbiota y el cerebro, el conocido como eje intestino-cerebral. Este se fundamenta en que varios de los sistemas receptores y los neurotransmisores claves para el funcionamiento del sistema nervioso central (SNC) como el GABAérgico, serotoninérgico, dopaminérgico, histaminérgico o colinérgico son dualmente activos tanto en el tracto gastrointestinal como en el SNC y en el nervio vago que actúa como puente entre ambos. Del mismo modo que en los últimos años se ha establecido la influencia de la microbiota en enfermedades neurológicas como el Alzheimer o el Parkinson, también se ha demostrado disbiosis en enfermedades metabólicas con afectación gastrointestinal y neurológica como la enfermedad de Wilson¹², especulándose con su posible influencia en la expresividad clínica.

A modo de conclusión destacar que el conocimiento aún incipiente de la microbiota específica en las enfermedades metabólicas congénitas permite vislumbrar su papel destacado en la terapéutica futura de estas entidades.

Bibliografía

1. Belizário JE, Faintuch J, Garay-Malpartida M. Gut Microbiome Dysbiosis and Immunometabolism: New Frontiers for Treatment of Metabolic Diseases. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:2037838.
2. Caffaratti C, Plazy C, Mery G, Tidjani AR, Fiorini F, Thiroux S, et al. What We Know So Far about the Metabolite-Mediated Microbiota-Intestinal Immunity Dialogue and How to Hear the Sound of This Crosstalk. *Metabolites*. 2021;11(6):406.
3. Kirby TO, Ochoa-Reparaz J, Roulet JB, Gibson KM. Dysbiosis of the intestinal microbiome as a component of pathophysiology in the inborn errors of metabolism. *Mol Genet Metab*. 2021;132(1):1-10.
4. Dow DE, Seed PC. Clostridium difficile cure with fecal microbiota transplantation in a child with Pompe disease: a case report. *J Med Case Rep*. 2018;12(1):112.
5. Carnero-Gregorio M, Molares-Vila A, Corbalán-Rivas A, Villaverde-Taboada C, Rodríguez- Cerdeira C. Effect of VSL#3 Probiotic in a Patient with Glycogen Storage Disease Type Ia and Irritable Bowel Disease-like Disease. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2019;11:143-9.
6. Mancilla VJ, Mann AE, Zhang Y, Allen MS. The Adult Phenylketonuria (PKU) Gut Microbiome Microorganisms. 2021;9(3):530.
7. Bassanini G, Ceccarani C, Borgo F, Severgnini M, Rovelli V, Morace G, et al. Phenylketonuria Diet Promotes Shifts in Firmicutes Populations. *Front Cell Infect Microbiol* 2019;9:101.



Ponencias

XIV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santiago de Compostela, 15-17 de diciembre de 2021

MESA REDONDA 2. CRIBADO NEONATAL. NUEVAS ESTRATEGIAS Y CONTROVERSIAS

ESTRATEGIAS PARA DISMINUIR EL NÚMERO DE FALSOS POSITIVOS EN EL CRIBADO NEONATAL

Giancarlo la Marca

Department of Experimental and Clinical Biomedical Sciences,
University of Florence. Newborn Screening, Clinical Chemistry and
Pharmacology Laboratory, Meyer Children's Hospital, Florence, Italy.

The spread of national newborn screening (NBS) programmes has provided significant benefits in the diagnosis and early treatment of several rare, heritable conditions, preventing adverse health outcomes for most affected infants. New technological developments have enabled the implementation of testing panel covering over 50 disorders. Consequently, the increment of false positive rate has led to a high number of healthy infants recalled for expensive and often invasive additional testing, opening a debate about the harm-benefit ratio of the expanded newborn screening. The false-positive rate represents a challenge for healthcare providers working in NBS systems. We report on the most commonly used strategies¹⁻⁴ for decreasing the adverse effects due to inconclusive screening results. The focus is on NBS performance improvement through the implementation of analytical methods, the application of new and more informative biomarkers, and by using post-analytical interpretive tools. These strategies, used as part of the NBS process, can to enhance the positive predictive value of the test and reduce the parental anxiety and healthcare costs related to the unnecessary tests and procedures.

References

1. la Marca G, Malvagía S, Pasquini E, Innocenti M, Donati MA, Zammarchi E. Rapid 2nd-Tier Test for measurement of 3-OH-propionic and methylmalonic acids on dried blood spots: reducing the false-positive rate for propionylcarnitine during expanded newborn screening by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 2007;53:1364-9.
2. Ombrone D, Giocaliere E, Forni G, Malvagía S, la Marca G. Expanded Newborn Screening by Mass Spectrometry: new tests, future perspectives. *Mass Spectrom Rev*. 2016;35(1):71-84.
3. Malvagía S, Haynes CA, Grisotto L, Ombrone D, Funghini S, Moretti E, et al. Heptadecanoylcarnitine (C17) a novel candidate biomarker for newborn screening of propionic and methylmalonic acidemias. *Clin Chim Acta. Clin Chim Acta*. 2015;450:342-8.
4. la Marca G. The Newborn Screening Program in Italy: Comparison with Europe and other Countries. *Rev Esp Salud Publica*. 2021;95:e202101007.

CONTROVERSIAS EN EL CRIBADO NEONATAL DE LAS ENFERMEDADES LISOSOMALES

Mireia del Toro Riera

Unidad de Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario
Vall d'Hebron, Barcelona.

Las enfermedades lisosomales presentan algunas características que las convierte en buenas candidatas a un programa de cribado neonatal. Son unas 70 enfermedades de baja incidencia individual, pero con una acumulada de 1:7.000 recién nacidos. Cada año un mayor número de ellas disponen de tratamientos que cambian de forma significativa el curso de la enfermedad y cuyo efecto en el pronóstico va a depender, en la mayoría de los casos, del inicio precoz del mismo. A pesar de ello presenta unos retos que no están resueltos como son: la poca experiencia en el cribado de muchas enfermedades, la falta de estudios de historia natural y la dispar evolución de algunas de ellas, la posibilidad de diagnosticar formas de presentación tardía, el manejo de pacientes con formas neuropáticas, las dudas que pueden las pseudodeficiencias y la falta de marcadores de efectividad de las terapias para algunas enfermedades.

Para la implantación de programas de cribado neonatal lisosomal, al igual que para otras patologías, es necesario un circuito bien estudiado y planeado que incluya los protocolos de manejo en los pacientes positivos y asegure su correcta derivación y tratamiento en centros de referencia. Estos deben ser capaces de confirmar el diagnóstico y deben contar con los recursos y el soporte adecuados para indicar un tratamiento en el caso de que sea necesario. Los costes y recursos para asegurar la terapia pueden suponer una barrera que debe ser bien resuelta antes de plantear el programa.

En cuanto al diagnóstico se pueden plantear algunas dificultades, no tanto en la tecnología como en la interpretación. Las tecnologías utilizadas en los diferentes programas que ya funcionan, en algunas regiones de Italia, Taiwán y EEUU entre otros, son diversas y están en continua evolución generalmente por técnicas de espectrometría de masas en tándem con paneles para varias enfermedades o por fluorometría. En el caso de las MPS se utilizan los GAG como segundo marcador, pero se plantea su papel como primer paso de screening en algunas regiones. La confirmación se realiza con estudios genéticos. Los resultados del diagnóstico enzimático deben tener en cuenta la posibilidad de pseudodeficiencias o de falsos positivos en heterocigotos. En el diagnóstico genético las variantes de significado incierto, la falta de correlación genotipo-fenotipo o la posibilidad de diagnosticar formas tardías pueden generar dificultades.

Los centros de referencia deben disponer del soporte para indicar el tratamiento cuando el diagnóstico se confirme con la seguridad de que se iniciará de forma temprana en el lugar más apropiado para conciliación familiar. Además, deben contar con la organización para el seguimiento de los pacientes lo que incluye un plan de controles y acompañamiento de las familias en caso de enfermedades de presentación tardía. En el caso de la inclusión de enfermedades con posible evolución neuropática deben clarificarse con los padres los beneficios del tratamiento y las condiciones de posible retirada en función de la evolución.

Es difícil establecer unas recomendaciones únicas para todos los países de la UE dadas las diferencias económicas, culturales y de criterios de evaluación, pero si debiera consensuarse el programa a nivel nacional para no crear diferencias entre las comunidades y siempre en contacto con las asociaciones de pacientes.

Bibliografía

1. Peake RW, Bodamer OA. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *J Pediatr Genet*. 2017;6:51-60.
2. Anderson S. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *J Pediatr Health Care*. 2018;32:285-94.
3. Wilcken B. Newborn screening for lysosomal disease: mission creep and a taste of things to come? *Int J Neonatal Screen*. 2018 27;4:21-5.
4. Donati MA, Pasquini E, Spada M, Polo G, Burlina A. Newborn screening in mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*. 2018;44(Suppl 2):126-34.
5. Fuller M. Laboratory diagnosis of lysosomal diseases: newborn screening to treatment. *Clin Biochem Rev*. 2020;41:53-66.
6. Lisi EC, Mc Candless SE. Newborn screening for lysosomal storage disorders: views of genetic healthcare providers. *J Genet Couns*. 2016;25:373-84.

LA ACREDITACIÓN DE LABORATORIOS DE CRIBADO NEONATAL

Ana Belén Aguado Sevilla

Técnico de Sector del Departamento de Sanidad. Entidad Nacional de Acreditación (ENAC).

Los laboratorios de cribado neonatal realizan los ensayos de detección precoz de enfermedades metabólicas congénitas en los recién nacidos, coloquialmente conocida como la prueba del talón porque el análisis se realiza a partir de una muestra de sangre obtenida por punción en el talón del neonato.

El objetivo es la detección temprana de los recién nacidos afectados de una enfermedad endocrino-metabólica, ya que la rápida intervención médica en estos casos evita el daño cerebral, reduce la morbilidad y las posibles discapacidades asociadas a estas enfermedades.

Tanto los padres como los profesionales sanitarios deben tener plena confianza en que estos resultados han sido obtenidos en un laboratorio que cuente con personal competente, que utilice métodos y procedimientos técnicamente válidos y controlados, realizados con la destreza y con los equipos e instalaciones requeridos, proporcione el asesoramiento necesario en la elección de pruebas y en la interpretación del resultado, y elabore informes claros, completos y exactos. La acreditación de acuerdo a la norma internacional UNE-EN ISO 15189 es la herramienta que a nivel global se ha establecido para aportar al sector sanitario la confianza en la competencia técnica de los laboratorios clínicos.

Esta norma abarca todo el proceso, desde que se realiza la petición de las pruebas hasta que se emite el informe de resultados, y desarrolla los criterios de acreditación en dos grandes apartados: requisitos de gestión y requisitos técnicos que incluye los recursos (personal, instalaciones, equipos, procedimientos, sistemas de la información y aseguramiento de la calidad) y el control de los procesos claves: pre-analíticos, analíticos y posanalíticos.

De esta forma, esta norma permite demostrar de manera objetiva e independiente el compromiso del laboratorio con el rigor y con la competencia técnica en el ejercicio de sus actividades, ofreciendo una garantía sobre el funcionamiento del laboratorio, el control que este ejerce sobre sus procesos, así como la capacidad para satisfacer los requisitos técnicos necesarios para asegurar una información fiable para el diagnóstico clínico.

Por todo ello, cada vez más laboratorios de este ámbito confían en la acreditación como instrumento de seguridad y control de las etapas de los ensayos para la detección de las enfermedades incluidas en el programa poblacional de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud (Orden SSI/2065/2014 de 31 de octubre de los servicios sanitarios. En España, la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC), el organismo de acreditación nacional designado por el Gobierno ha concedido la acreditación a 7 laboratorios encargados de la realización de estos ensayos en sus respectivas Comunidades Autónomas.

Bibliografía

1. UNE-EN ISO 15189:2013. Laboratorios clínicos. Requisitos particulares para la calidad y la competencia.
2. Entidad Nacional de Acreditación. Buscador de acreditados [Internet]. [Consultado 24 Sep 2021]. Disponible en: <https://www.enac.es/web/enac/entidades-acreditadas/buscador-de-acreditados>
3. Ministerio de Sanidad. Prevención y Promoción: Programas de Cribado. [Internet]. [Consultado 24 Sep 2021]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/cribadoNeonatal.htm>



Ponencias

XIV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santiago de Compostela, 15-17 de diciembre de 2021

MESA REDONDA 3. NUEVAS TERAPIAS AVANZADAS EN ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

TERAPIA GÉNICA EN GLUCOGENOSIS

Miguel Ángel Martínez Olmos

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas (CSUR), Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS) y Universidad de Santiago de Compostela (USC). CiberObn. Instituto de Salud Carlos III.

Las enfermedades por almacenamiento de glucógeno (GSD por sus siglas en inglés) se deben a la deficiencia de enzimas específicas involucradas en el almacenamiento y obtención de glucosa que llevan a la acumulación de glucógeno en diversos tejidos y a la presencia de anomalías metabólicas.

Las GSD se pueden dividir en aquellas que afectan al hígado (por ejemplo, la deficiencia de glucosa-6-fosfatasa -G6Pasa- en la GSD tipo Ia), a los músculos (deficiencia de #-glucosidasa ácida -GAA- en la GSD II) o a ambos.

La falta de tratamiento específico para las GSD ha impulsado los esfuerzos para desarrollar nuevas terapias para estas afecciones. La terapia génica busca reemplazar las enzimas deficientes en los tejidos diana¹.

La terapia génica a través de vectores de virus adenoasociados (AAV) ha demostrado un tropismo apropiado para los tejidos diana, incluyendo el hígado, el corazón y el músculo esquelético en modelos animales de GSD. Los vectores AAV han demostrado transducción en hígado y riñón en GSD Ia² y músculo estriado en ratones con GSD II^{3,4} consiguiendo reemplazar la enzima deficiente en cada enfermedad.

Además, la terapia génica está avanzando con ensayos clínicos que tratan de obtener la sustitución de G6Pasa en GSD Ia (enfermedad de von Gierke) y GAA en GSD II (enfermedad de Pompe). Otros GSD están en estudio de prueba de concepto, incluidos GSD III⁵, IV y V.

Como ejemplo, en los pacientes con GSD Ia el manejo habitual incluye la administración frecuente de almidón de maíz durante el día y la noche para evitar la aparición de hipoglucemias graves. Sin embargo, esto no evita la presencia otras anomalías metabólicas asociadas (hiperlactacidemia, hiperuricemia, hipertrigliceridemia, hiperinsulinismo, inestabilidad glucémica), ni el desarrollo de adenomas hepáticos o afectación renal entre otras complicaciones. Los objetivos de la terapia génica en este caso son disminuir el riesgo de hipoglu-

cemias, conseguir una mayor estabilidad metabólica, disminuir la cantidad de almidón de maíz y la frecuencia de las tomas a administrar⁶. En definitiva, se intenta conseguir una mejora en la calidad de vida y en el nivel de salud. Otra cuestión importante es la seguridad de los pacientes.

A falta de conocer nuevos resultados, el desarrollo de la terapia génica parece prometer una terapia más eficaz para las GSD en el futuro.

Bibliografía

1. Kishnani PS, Sun B, Koeberl DD. Gene therapy for glycogen storage diseases. Hum Mol Genet. 2019;28(R1):R31-R41.
2. Chou JY, Kim GY, Cho JH. Recent development and gene therapy for glycogen storage disease type Ia. Liver Res. 2017;1(3):174-80.
3. Colella P, Mingozzi F. Gene Therapy for Pompe Disease: The Time is now. Hum Gene Ther. 2019;30(10):1245-62.
4. Kiang A, Amalfitano A. Progress and problems when considering gene therapy for GSD-II. Acta Myol. 2007;26(1):49-52.
5. Lim JA, Choi SJ, Gao F, Kishnani PS, Sun B. A Novel Gene Therapy Approach for GSD III Using an AAV Vector Encoding a Bacterial Glycogen Debranching Enzyme. Mol Ther Methods Clin Dev. 2020;18:240-9.
6. Arnaoutova I, Zhang L, Chen HD, Mansfield BC, Chou JY. Correction of metabolic abnormalities in a mouse model of glycogen storage disease type Ia by CRISPR/Cas9-based gene editing. Mol Ther. 2021;29(4):1602-10.

UN NUEVO ENFOQUE PARA EL TRATAMIENTO DE LA ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO I Y LA EPILEPSIA DEPENDIENTE DE PIRIDOXINA

Antonia Ribes Rubió

Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona.

La aciduria glutárica tipo I (GA1) y la epilepsia dependiente de piridoxina (PDE) son enfermedades raras del catabolismo de la lisina con un fenotipo neurológico severo. GA1 se caracteriza por un trastorno severo del movimiento y daño cerebral irreversible. GA1 ahora se incluye en los programas de cribado neonatal en casi todo el mundo. Sin embargo, a pesar de las indudables mejoras logradas mediante la implementación de programas de detección precoz neonatal y el desarrollo de una terapia de reducción de sustrato basada en la dieta (es decir, reducción de lisina), un tercio de los pacientes identificados durante el período neonatal aún desarrollan enfermedad neurológica irreversible. PDE se caracteriza por convulsiones neonatales intratables que responden a la terapia con piridoxina (vitamina B6). Sin embargo, a pesar de un control adecuado de las convulsiones, el 75% de los pacientes sufren una discapacidad del desarrollo intelectual. Por

lo tanto, existe la necesidad de desarrollar terapias más seguras y eficaces para ambas enfermedades.

Estas enfermedades están causadas por mutaciones en genes que codifican las proteínas enzimáticas GCDH y AASA para GA1 y PDE respectivamente. Una proteína enzimática facilita la conversión de un compuesto en otro. Si la proteína enzimática no funciona, el metabolismo se detendrá y se acumularán metabolitos tóxicos. En ambos casos, el aminoácido precursor es lisina. Se ha demostrado que una dieta baja en lisina puede disminuir la concentración de metabolitos tóxicos. Sin embargo, dado que la lisina es un aminoácido esencial, no se puede reducir su ingesta por debajo de los requisitos mínimos diarios para garantizar un desarrollo adecuado. En consecuencia, la ventana terapéutica es muy estrecha.

Nuestra hipótesis es que si se inhibiera la proteína AASS, que es el primer paso del metabolismo de la lisina, se evitaría la acumulación de metabolitos neurotóxicos, tanto en GA1 como en PDE, pero debido a dicha inhibición se produciría hiperlisinemia por inhibición de AASS, aunque se espera que no cause toxicidad, ya que la deficiencia de AASS en humanos produce un fenotipo benigno que causa síntomas leves o nulos. En base a esta hipótesis estamos desarrollando un proyecto a nivel Europeo, cuyo acrónimo es CHARLIE (CHanging Rare disorders of LysInE metabolism) en el que participamos tres grupos españoles como un único equipo: Cristina Fillat, IDIBAPS; Antonia Ribes, Hospital Clínic de Barcelona y Angels Garcia-Cazorla, Hospital Sant Joan de Déu.

El principal objetivo de este proyecto consiste en desarrollar un nuevo enfoque terapéutico basado en la inhibición del primer paso enzimático de la vía de la lisina, catalizada por la proteína AASS. Para alcanzar este objetivo, estamos generando modelos celulares de GA1 y PDE así como modelos animales GA1, PDE y el doble *knock out* de estas enfermedades para probar nuestra hipótesis con un conjunto de inhibidores de AASS tales como oligonucleótidos antisentido (aASOs), RNAi, y pequeñas moléculas inhibidoras de AASS.

Nuestra hipótesis de tratamiento es similar a la de la tirosinemia tipo I. En esta enfermedad, la administración de NTBC, un compuesto que inhibe el primer paso del metabolismo de la tirosina, ha logrado llevar a niveles de trazas la concentración de succinilacetona, metabolito tóxico de la enfermedad, causada por la deficiencia de la enzima fumarilacetacetasa, tres pasos posteriores del lugar de inhibición. De manera similar, nuestro proyecto pretende identificar terapias de inhibición de AASS que podrían aplicarse idealmente tanto a GA1 como a PDE.

NUEVAS TERAPIAS EN EL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

Domingo González Lamuña

Pediatría, Hospital Marqués de Valdecilla-Universidad de Cantabria, Santander.

En los últimos años disponemos de opciones terapéuticas específicas para trastornos genéticos o errores innatos del metabolismo (EIM) como el raquitismo hipofosfatémico (XLH) y la hipofosfatasa (HPP), que afectan directamente al equilibrio de calcio (Ca) y/o fósforo (P), al tiempo que se han incorporado tratamientos frente a la hipercalcemia de diferente origen. Por último, algunos vectores de nanopartículas de fosfato de calcio se señalan como vehículos de terapias específicas dirigidas al tejido óseo.

El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X o hipofosfatemia ligada a X (XLH) es la forma más frecuente de raquitismo hereditario. Está causada por mutaciones en el gen *PHEX*, que codifica para una endopeptidasa cuyo sustrato es el factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF-23). Como consecuencia de dichas mutaciones, los niveles de FGF-23 se mantienen elevados y se reduce la reabsorción de fósforo a nivel renal. El tratamiento clásico en niños con XLH consiste en la administración de fosfato oral y calcitriol. Aunque con numerosos efectos adversos de dolor abdominal y diarrea, corrige parcialmente las deformaciones en piernas, reduce el número de cirugías necesarias y mejora la estatura. Recientemente se ha aprobado el uso de burosumab, un anticuerpo monoclonal que se une e inhibe FGF23, indicado en el tratamiento de la XLH en niños y adolescentes de 1 a 17 años con signos radiográficos de enfermedad ósea, y en adultos.

La hipofosfatasa (HPP) es una enfermedad ultra-rara del metabolismo mineral óseo causada por un déficit de actividad de la isoenzima de fosfatasa alcalina (FA) no específico de tejido (TNSALP). Clínicamente, se caracteriza por el desarrollo de hipomineralización esquelética y dental, junto con otras manifestaciones extraesqueléticas. La presentación clínica es muy variable, desde formas neonatales con alta mortalidad, hasta variantes más leves del adulto con fracturas por fragilidad y osteomalacia. El diagnóstico bioquímico se basa en la determinación de valores séricos bajos de fosfatasa alcalina e incremento sérico o urinario de fosfoetanolamina, piridoxal 5'-fosfato y pirofosfato inorgánico. Actualmente, la administración de hormona paratiroidea en la hipofosfatasa del adulto y el tratamiento de sustitución enzimático, en el que se utiliza una forma soluble de fosfatasa alcalina recombinante humana en las formas clínicas más graves, constituyen las opciones de tratamiento. La disponibilidad de un tratamiento de reemplazo enzimático específico de la HPP determina la necesidad de un diagnóstico correcto en aras de un tratamiento precoz y adecuado.

Existen tratamientos eficaces en la disminución del calcio sérico inhibiendo la resorción ósea, aumentando la excreción urinaria de calcio o disminuyendo la absorción intestinal de calcio. La elección terapéutica varía según la causa y la gravedad de la hipercalcemia. En los últimos años se ha incorporado al arsenal terapéutico el uso de denosumab un inhibidor de la resorción ósea por inhibición de RANK, un activador del receptor para el ligando del factor nuclear factor kappa-B. Asimismo, se ha incorporado el uso de agentes calcimiméticos.

Por último, las nanopartículas de fosfato de calcio representan materiales prometedores para su uso como vectores no virales para la terapia génica en aplicaciones de ingeniería de tejidos óseos debido a sus muchas propiedades favorables, que incluyen biocompatibilidad y una fuerte afinidad por la unión a ácidos nucleicos.

Bibliografía

1. FT Crysvida. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvida-epar-product-information_es.pdf (Consultado septiembre de 2021).
2. González-Lamuña D. Hypophosphataemic Rickets: Diagnosis Algorithm-How Not to Make a Mistake. *Adv Ther.* 2020;37(Suppl 2):95-104.
3. Ruppe MD. X-Linked Hypophosphatemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
4. Shane E, Dinaz I. Hypercalcemia: Pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* (6th ed). American Society of Bone and Mineral Research 2006;179.



Ponencias

XIV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santiago de Compostela, 15-17 de diciembre de 2021

MESA REDONDA 4. LA VARIACIÓN GENÉTICA EN LOS CAMBIOS DE LA HOMEOSTASIS METABÓLICA Y EL PROCESO DE ENFERMAR

PROYECTO DE CRIBADO NEONATAL GENÉTICO, GENNATAL

Diana Salinas Chaparro¹, Mar Borregan Prats¹, Alba Pascual Rodríguez^{2,3}, Laura Ortega⁴, Natalia Castejón⁴, Judith Armstrong Morón^{1,2,3}, Dèlia Yubero Siles^{1,2,3}, Guerau Fernández Isern^{1,2,3}, Joan Maynou Fernández^{1,2,3}, Adrián Alcalá San Martín¹, Cristina Hernando Davalillo¹, María Victoria Domínguez Márquez⁵, Ana María Repullo Hidalgo⁵, Laura Mallén Pérez⁵, Federico Mayor Zaragoza⁶, Magdalena Ugarte⁴, Belén Pérez González^{3,4}, Francesc Palau Martínez^{1,2,3,7}

¹Departamento de Medicina Genética-IPER, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. ²Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Barcelona. ³CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Madrid. ⁴Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM), Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, IDIPAZ, Universidad Autónoma de Madrid.

⁵Departamentos de Obstetricia y Ginecología, BCNatal, y Enfermería, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. Fundación Cultura de Paz, Madrid. ⁶Hospital Clínic y Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona.

El cribado neonatal constituye una acción en salud pública de primera magnitud en el ámbito de la prevención secundaria de las enfermedades de debut en la época neonatal o lactancia. La cartera básica común del Programa de Cribado Neonatal (PCN) del SNS en España aborda 7 enfermedades metabólicas o endocrinológicas. En base a este programa común, las Comunidades Autónomas han establecido diferentes carteras complementarias que varían entre 2 y 28 enfermedades adicionales, las cuales abarcan trastornos metabólicos, endocrinológicos o hematológicos, mayoritariamente de base genética¹. La secuenciación genómica mediante la tecnología de NGS (*next generation sequencing*) permite el análisis genético del conjunto del genoma en el ámbito del diagnóstico genético en la práctica clínica, con especial incidencia en las enfermedades raras monogénicas. La realidad viene mostrando que es una tecnología apropiada y coste-eficiente para determinar la variación genética de los individuos y la confirmación de la variante patogénica que constituye la causa primera de estas enfermedades. El cribado neonatal es un procedimiento que se aplica de manera estandarizada a la población diana, en este

caso los recién nacidos, en el que la prueba biológica es fundamental. Actualmente, la prueba es de carácter bioquímico (metabolitos, hormonas, proteínas) depende de la detección de un biomarcador bioquímico en sangre periférica. Muchas de las enfermedades raras genéticas no tienen un biomarcador específico que pueda ser utilizado en un programa de cribado. Por otro lado, el número de enfermedades 'accionables o intervenibles', es decir, en las que una intervención precoz en el nacimiento o en la infancia temprana puede modificar el pronóstico y la acción terapéutica, va en aumento. Ello hace necesario buscar biomarcadores que permitan incorporar estas patologías en la cartera de cribado neonatal. La secuenciación genómica permite abordar la cuestión de disponer de un amplio abanico de biomarcadores específicos de enfermedad (los genes y sus variantes genéticas) y una tecnología única de aplicación a todas ellas (NGS), que sea, además, abordable desde el punto de vista coste-beneficio. En este sentido, hay proyectos de investigación sobre la aplicación de la secuenciación genómica en el recién nacido^{2,3}, como es el proyecto BabySeq de EE.UU.⁴⁻⁷, y la alianza europea de enfermedades raras EURORDIS ha elaborado unos principios sobre el cribado en recién nacidos que contemplan el cribado genético⁸. GenNatal es un proyecto piloto que pretende abordar los distintos aspectos y desafíos médicos, éticos y sociales^{1,9} que supone la incorporación de la secuenciación genómica en la atención médica neonatal y pediátrica, y conocer de primera mano qué representa este cambio cualitativo y cuantitativo en el ámbito de la medicina preventiva y la salud pública, incluyendo los programas de cribado neonatal, y de la medicina de precisión basada en la genómica¹⁰. La metodología incluye: (i) población diana, mujeres entre la semana 34 y 36 de embarazo (y sus hijos recién nacidos); (ii) sesión informativa, sesión pre-test y de reclutamiento; (iii) toma de muestras (sangre seca) de los recién nacidos sanos y extracción de DNA; (v) secuenciación del exoma completo y análisis de los genes seleccionados relacionados con enfermedades en función de edad de inicio pediátrica, accionabilidad y penetrancia elevada; y (vi) sesión postest y seguimiento. Con estos criterios, en el proceso de revisión de genes candidatos se han seleccionado 3.245 genes. El proceso de selección de la población se inició en octubre de 2020 y, en la actualidad, el cribado genético se ha propuesto a 60 mujeres/parejas, de las cuales se han reclutado con visita de asesoramiento genético 24 mujeres. En septiembre de 2021 han nacido 20 bebés y se están analizando los resultados genómicos de los primeros 10 niños. Se espera dar respuesta a preguntas de índole médico, preventivo, bioético y humano de lo que puede suponer la incorporación de la medicina genómica en el cribado neonatal en un contexto de salud pública.

Financiación: Fundación Ramón Areces, Madrid.

Bibliografía

1. Pérez González B (coord.), Mayor Zaragoza F, Medina JM, Couce ML, Ribes A, Palau F, et al. 50 años de cribado neonatal: cómo afrontamos el futuro. Madrid: Editorial Centro de Estudios Fundación Ramón Areces; 2021.
2. Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health (NSIGHT). Disponible en: <https://www.genome.gov/Funded-Programs-Projects/Newborn-Sequencing-in-Genomic-Medicine-and-Public-Health-NSIGHT>. Acceso 14 septiembre 2021.
3. Berg J, et al. Newborn sequencing in genomic medicine and public health. *Pediatrics* 2017;139:e20162252.
4. Holm IA et al. The BabySeq project: implementing genomic sequencing in newborns. *BMC Pediatr*. 2018;18:225.
5. Ceyhan-Birsoy O, et al. Interpretation of genomic Sequencing results in healthy and ill newborns: results from the BabySeq project. *Am J Hum Genet*. 2019;104:76-93.
6. Pereira S, et al. Perceived benefits, risks, and utility of newborn genomic sequencing in the BabySeq project. *Pediatrics*. 2019;143:S6.
7. Genetti CA, et al. Parental interest in genomic sequencing of newborns: enrollment experience from the BabySeq project. *Genet Med*. 2018;21:622-30.
8. EURORDIS. Claves principales sobre el cribado neonatal [Internet]. 2021. Disponible en: http://download2.eurordis.org/documents/pdf/eurordis_nbs_position_paper_es.pdf
9. Esquerda M, Palau F, Lorenzo D, Cambra FJ, Bofarull M, Cusí V, et al. Ethical questions concerning newborn genetic screening. *Clin Genet*. 2021;99:93-8.
10. Palau F. Medicina personalizada o de precisión: la homeostasis de la individualidad. *Rev Soc Esp Bioq Biol Mol*. 2020;203:8-14.

LA EXPRESIÓN FENOTÍPICA EN LA ENFERMEDAD METABÓLICA: MODIFICADORES GENÉTICOS

María Barreda-Sánchez¹, Juan Buendía-Martínez²,
M. Encarna Hernández-Contreras³, César Nebot Monferrer⁴,
Encarna Guillén-Navarro⁵

¹Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca)/ Universidad católica de Murcia (UCAM), Murcia. ²Servicio de Neurología, Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia. ³Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca/IMIB-Arrixaca/Universidad de Murcia. ⁴Departamento de Fundamentos del Análisis Económico, Universidad de Murcia. ⁵Sección de Genética Médica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca/Departamento de Cirugía, Pediatría y Obstetricia y Ginecología, Universidad de Murcia/IMIB-Arrixaca/CIBERER-ISCIII, Murcia.

Muchas enfermedades metabólicas clasificadas como trastornos monogénicos muestran un gran espectro fenotípico, con relación a la edad de inicio y/o gravedad, dando lugar a diversas presentaciones clínicas, incluso en portadores de las mismas variantes patogénicas y en la misma familia. Es el caso de la enfermedad de Gaucher¹, enfermedad de Wilson², hipofosfatasa³ o porfirias agudas^{4,5}, entre otras. Estas observaciones sugieren la existencia de factores modificadores, que modulan la penetrancia, expresividad, pleiotropía y la dominancia de los caracteres fenotípicos, y cuya identificación constituye un gran reto para la investigación⁶.

El concepto de variantes genéticas modificadoras de la enfermedad es conocido desde hace tiempo⁷, y aunque multitud de enfermedades se clasifican como trastornos mendelianos monogénicos, cada vez está más claro que esta definición es una simplificación. El escenario real apunta a un modelo poligénico en el que un gen tiene el mayor peso en la patogénesis pero otros muchos intervienen en la modulación de su expresión fenotípica. En la mayoría de casos, se desconoce la base genética de la expresión diferencial del fenotipo.

Las estrategias para identificar los modificadores genéticos van desde el análisis de ligamiento hasta los análisis de asociación genómica (GWAS). El análisis de ligamiento rastrea determinadas regiones genéticas que segregan con el fenotipo, pero requiere de datos genéticos familiares; es sólo valioso cuando existe heterogeneidad alélica y solo permite identificar variantes con gran impacto en el fenotipo, por ello a menudo fracasa en detectar variantes modificadoras. Los GWAS no requieren datos familiares y permiten identificar

variantes con efecto moderado en el fenotipo. Sin embargo, requieren un elevado número de pacientes para alcanzar poder estadístico.

Estas estrategias son limitantes en enfermedades metabólicas mendelianas, poco frecuentes o raras. En estos casos, la aproximación de dirigir la búsqueda a genes candidatos según su relevancia biológica en las rutas metabólicas implicadas puede ser útil. Esta es la estrategia iniciada en la porfiria aguda intermitente (PAI) por nuestro grupo. La PAI es una enfermedad del metabolismo del hemo que cursa con crisis neurovisceralas, esporádicas en la mayoría de los casos, estimándose su penetrancia del 10-50%. El reto actual es explicar por qué algunos pacientes expresan crisis y otros no, lo que permitiría estratificar el riesgo y personalizar su seguimiento.

Entre los modificadores candidatos, por su implicación biológica en la regulación de la biosíntesis del hemo y su destino final, se encuentran los genes CYP, codificantes de los citocromos. Analizando una población con PAI, que comparte una mutación causal fundadora, se ha evidenciado que hay un porcentaje menor de pacientes que expresan crisis entre los portadores de determinados alelos del gen CYP2D6 (*4,*5), que determinan una enzima no funcional (factor protector), frente a portadores de las versiones alélicas funcionales⁸. El estudio se ha extendido a otros potenciales genes moduladores.

Esta estrategia también tiene limitaciones cuando el número de pacientes es bajo y no permite explotar datos genómicos a gran escala. Se necesitan herramientas para analizar modelos poligénicos de expresión de las enfermedades mendelianas a partir de datos genómicos a gran escala. Aquí pueden jugar un papel importante, además de la bioinformática, los métodos de análisis matemático para la selección de posibles variantes genéticas modificadoras y la comprobación de hipótesis, aunque su relevancia está por demostrar.

Bibliografía

1. Davidson BA, Hassan S, Garcia EJ, Tayebi N, Sidransky E. Exploring genetic modifiers of Gaucher disease: The next horizon. *Hum Mutat*. 2018;39(12):1739-51.
2. Chang IJ, Hahn SH. The genetics of Wilson disease. *Handb Clin Neurol*. 2017;142:19-34.
3. Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism*. 2018;82:142-55.
4. Badminton MN, Elder GH. Molecular mechanisms of dominant expression in porphyria. *J Inher Metab Dis*. 2005;28(3):277-86.
5. Buendía-Martínez J, Barreda-Sánchez M, Rodríguez-Peña L, Ballesta-Martínez MJ, López-González V, Sánchez-Soler MJ, et al. Health impact of acute intermittent porphyria in latent and non-recurrent attacks patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):106.
6. Nadeau JH. Modifier genes in mice and humans. *Nat Rev Genet*. 2001;2(3):165-74.
7. Haldane J. The relative importance of principal and modifying genes in determining some human diseases. *J Genet*. 1941;41:149-57.
8. Barreda-Sánchez M, Buendía-Martínez J, Glover-López G, Carazo-Díaz C, Ballesta-Martínez MJ, López-González V, et al. High penetrance of acute intermittent porphyria in a Spanish founder mutation population and CYP2D6 genotype as a susceptibility factor. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):59.

RELACIÓN ENTRE EL BIOMARCADOR METABÓLICO Y LA VARIACIÓN GENÉTICA

Belén Pérez González

Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Centro de Biología Molecular, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERER, IdiPAZ, Madrid.

Actualmente hay descritas más de 1.500 enfermedades metabólicas hereditarias (EMH)¹ y aunque muchas de ellas son reconocidas bioquímicamente la identificación de los biomarcadores o variantes genéticas es la prueba definitiva para confirmar la sospecha clínica y/o bioquímica de una EMH. En varias de estas patologías la detección y caracterización de estos biomarcadores genéticos permite predecir el pronóstico y la evolución de la enfermedad, así como adecuar o proponer un tratamiento y gracias a la reciente variedad de terapias genéticas y farmacológicas basadas en el mecanismo molecular específico de los cambios en el DNA la aplicación de terapias personaliza-

das. Hay numerosos ejemplos que ilustran la importancia de conocer las variantes genómicas: la hiperfenilalaninemia, causada por defectos en PAH o en DNAJC12 dos fenocopias bioquímicas que requieren tratamientos diferentes o los casos con aciduria metilmalónica combinada con homocistinuria causado por defectos en el gen MMACHC o en genes que codifican para factores de transcripción. En cuanto a las aplicaciones terapéuticas un ejemplo reciente es la importancia de la detección inmediata en el gen MMUT de las variantes mut0 ya que su detección permite aplicar la terapia con RNA².

En la era de la medicina genómica de precisión resulta un verdadero desafío detectar de forma temprana un defecto genético. La genómica está preparada para acometer el reto de identificar biomarcadores genéticos (variantes) que permitan detectar en los primeros días de vida defectos tratables, presenten o no presenten un biomarcador bioquímico. Así la secuenciación del exoma (ES) o del genoma (GS) neonatal (nGS) podría ser un complemento al tradicional programa de cribado neonatal y un sistema para ampliar el cribado incluyendo patologías con relevancia pediátrica, penetración completa y accionabilidad³. Aunque es indudable que el nGS ofrece muchas oportunidades para mejorar la atención clínica de los pacientes, el desafío está en la interpretación del significado clínico de las variantes, interpretación que sin duda necesita de la información que aporta la metabolómica y la genómica funcional.

Para las EMH, la combinación del actual sistema bioquímico de cribado con el nGS puede mejorar la detección no solo de patologías sin biomarcadores sino también la de patologías que actualmente se detectan en el programa de cribado neonatal. La ventaja de combinar ambas tecnologías utilizando la misma muestra de sangre impregnada en papel está relacionada con el reto de interpretar el efecto de las

variantes, con la implementación de un tratamiento inmediato sin necesidad de pruebas bioquímicas adicionales de confirmación o diagnóstico diferencial y con la reducción de la tasa tanto de falsos positivos como de falsos negativos asociada a cada aproximación^{4,5}.

En resumen, la sospecha de la patología metabólica ya sea en los casos asintomáticos detectados en el cribado neonatal o en los casos con clínica, requiere la combinación de pruebas bioquímicas y genéticas. El nGS no pretende ni debe sustituir al actual y sensible sistema de cribado por espectrometría de masas ni pretende obviar las ventajas de la utilización de los biomarcadores bioquímicos. Sin duda, el uso simultáneo del análisis completo, genómico y metabolómico, supondrá un avance sin precedentes en el diagnóstico y tratamiento de los errores innatos del metabolismo detectables⁶.

Bibliografía

1. Ferreira CR, Rahman S, Keller M, Zschocke J. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(1):164-77.
2. An D, Schneller JL, Frassetto A, Liang S, Zhu X, Park JS, et al. Systemic Messenger RNA Therapy as a Treatment for Methylmalonic Acidemia. *Cell Rep*. 2018;24(9):2520.
3. Ceyhan-Birsoy O, Machini K, Lebo MS, Yu TW, Agrawal PB, Parad RB, et al. A curated gene list for reporting results of newborn genomic sequencing. *Genet Med*. 2017;19(7):809-18.
4. Wojcik MH, Zhang T, Ceyhan-Birsoy O, Genetti CA, Lebo MS, Yu TW, et al. Discordant results between conventional newborn screening and genomic sequencing in the BabySeq Project. *Genet Med*. 2021;23(7):1372-5.
5. Navarrete R, Leal F, Vega AI, Morais-Lopez A, Garcia-Silva MT, MartinHernandez E, et al. Value of genetic analysis for confirming inborn errors of metabolism detected through the Spanish neonatal screening program. *European journal of human genetics : EJHG*. 2019;27(4):556-62.
6. Wevers RA, Blau N. Think big-think omics. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(3):281-3.



Ponencias

XIV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santiago de Compostela, 15-17 de diciembre de 2021

MESA REDONDA 5. IMPORTANCIA DE LA CALIDAD EN LA ATENCIÓN A LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

ASPECTOS PSICOLÓGICOS EN RELACIÓN MÉDICO PACIENTE Y SU INFLUENCIA EN LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA

Jonatan-Abraham Levit Suris

Psicólogo General Sanitario. Centro Médico Teknon. Barcelona.
Subdirector de la Escuela de Cuidadores de la Fundació "la Caixa"-
Living Brain S.L.

Se exponen principalmente aspectos psicológicos y psicosociales de la relación médico-paciente y cómo estos inciden en la adherencia terapéutica.

La cuestión de la adherencia terapéutica es compleja y pluridimensional. Según la OMS¹, la adherencia terapéutica es un fenómeno multifactorial determinado por la acción recíproca de 5 conjuntos de factores: socioeconómicos, relacionados con el tratamiento, relacionados con el paciente, relacionados con la enfermedad y relacionados con el sistema o el equipo de asistencia sanitaria.

Se han ido adoptando diferentes definiciones que han evolucionado con el tiempo. Las más clásicas partían de una concepción plenamente paternalista y asimétrica de la relación médico-paciente. Osterberg et al.² definen la adherencia terapéutica como la medida en que el paciente asume las normas o consejos dados por el médico o el equipo de salud, tanto desde el punto de vista de los hábitos o el estilo de vida recomendados, como del propio tratamiento farmacológico. Otros autores, como Holguín et al.³, añaden el valor de la colaboración y participación activa y voluntaria del paciente con su tratamiento para mejorar su calidad de vida.

Siguiendo a Bermejo en sus trabajos sobre humanización de la salud, todo tratamiento debe partir del respeto a la unicidad y singularidad del individuo, confiriendo un protagonismo a la persona enferma y a sus familiares, ofreciéndoles información clara y precisa, así como la oportunidad de adoptar un rol activo en la toma de decisiones ante las diferentes opciones terapéuticas disponibles.⁴ Mostrar un interés genuino en conocer a la persona más allá de la enfermedad es esencial para garantizar un trato digno y humano.

Herbert Blumer sostenía en su teoría del interaccionismo simbólico que el ser humano orienta sus actos en función de lo que significan para él y que estos significados se manipulan y modifican mediante procesos interpretativos desarrollados en la interacción social con los

medios de su entorno⁵. La forma en que las personas viven el padecimiento de una enfermedad está cargada de simbolismos que inciden directamente en la responsabilidad de asumir y cooperar en las prácticas de salud recomendadas por los profesionales de salud que las asisten⁶.

Es menester de los sanitarios, investidos como autoridades profesionales poseedoras de conocimiento vital para el paciente, el reconocer e interactuar con los simbolismos creados por este y su entorno cuidador, con tal de realizar un abordaje rico en construcción de significados mutuos que guíen la acción de estos en pos de la adherencia terapéutica desde una posición más simétrica y colaborativa.

Según la OMS (2004)⁷, «las variables relacionadas con el modo en que los prestadores de asistencia sanitaria interactúan y se comunican con sus pacientes son determinantes clave de la adherencia y los resultados de salud de los pacientes».

Con tal de favorecer el proceso comunicativo, la vinculación y tener éxito en la construcción de significados comunes, el profesional sanitario dispone de un amplio abanico de herramientas, tales como la actitud empática terapéutica, el uso de un lenguaje cercano que favorezca la comprensión de la información, el uso de la escucha activa, la asertividad, el sentido del humor, la capacidad de sostener la emoción del otro (holding) o la atención a la comunicación no verbal (tono de voz, expresión facial, la mirada, calidez en el trato, etc.), entre otros.

Uno de los modelos actuales en la comprensión de la adhesión terapéutica es el modelo COM-B, desarrollado por Jackson et al.⁸, que la entiende como un continuo desde el inicio del tratamiento hasta su final, e incorpora variables relacionadas con la capacidad, la motivación y los elementos de oportunidad del paciente. Las variables de capacidad incluirían aquellas psíquicas (cognitivas, memoria, atención, capacidad de juicio, funciones ejecutivas, etc.) y físicas (realizar rutinas físicas, cambiar hábitos que impliquen actividad motriz, etc.); las de motivación se dividirían en reflexivas (percepción de enfermedad, creencias sobre el tratamiento, expectativas de resultados, autoeficacia, etc.) y automáticas (estado emocional, impulsos a la acción, disposición innata, etc.); y, finalmente, las variables de oportunidad pueden ser físicas (barreras en el acceso a la medicación, apoyo social, etc.) y sociales (creencias culturales o religiosas, etc.).

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. «Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. Ginebra: OMS; 2004 [consultado 6 Oct 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/WHO-Adherence-Long-Term-Therapies-Spa-2003.pdf>

2. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487-97.
3. Holguín L, Correa D, Arrivillaga M, Cáceres D, Varela M. Adherencia al tratamiento de hipertensión arterial: Efectividad de un programa de intervención biopsicosocial. *Univ Psychol.* 2006;5(3):535-47.
4. Bermejo JC. Humanizar la asistencia sanitaria, 2ª ed. Bilbao: Desclee de Brouwer; 2015.
5. Blumer H. El interaccionismo simbólico: perspectiva y método. Barcelona: HORA, S.A.; 1982.
6. Ibarra Mendoza X. El interaccionismo simbólico y los cuidados de enfermos crónicos en el ámbito comunitario. *Cult Cuid Rev Enferm Humanid.* 2008;(24): 94-106.
7. Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. Ginebra: OMS; 2004 [citado 6 Oct 2021]:3. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/WHO-Adherence-Long-Term-Therapies-Spa-2003.pdf>
8. Jackson C, Eliasson L, Barber N, Weinman J. Applying COM-B to medication adherence. *Eur Health Psychol.* 2014;16(1):7-17.

PAUTAS DE MEJORA DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DIETÉTICO-FARMACOLÓGICO Y METODOLOGÍA DE MEDICIÓN

Carlos Alcalde Martín

Pediatría, Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid.

La adherencia al tratamiento dietético y farmacológico es fundamental en el pronóstico y evolución del paciente con errores innatos del metabolismo. Un mal cumplimiento puede tener consecuencias y secuelas irreversibles para el paciente.

La adherencia al tratamiento, tomando como definición más adecuada la definida por la OMS en 2003 se define como: "El grado en que el comportamiento de una persona, tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria"¹.

Las actuaciones de mejora del cumplimiento y adherencia terapéutica es un proceso activo y dinámico, que evoluciona en el tiempo de la relación médico paciente. Siendo importantes que incorporemos a nuestra actividad médica diaria conceptos como la concordancia, que se relaciona con la aceptación y similitud de objetivos entre el médico y el paciente. El objetivo es conseguir un acuerdo de los objetivos terapéuticos y del mecanismo para conseguirlos.

Utilizar métodos de medida adecuados a cada patología y situación clínica del paciente, y establecer actuaciones para poder mejorar el porcentaje de adherencia de nuestros pacientes, debe constituir una parte de nuestra asistencia médica diaria.

En los errores innatos del metabolismo, existe amplia literatura sobre el cumplimiento en algunas enfermedades más prevalentes como la fenilcetonuria. La adherencia al tratamiento en fenilcetonuria es muy alta en período de la infancia y disminuye en la vida adulta a menos del 50%. Sobre todo, a partir de los 10 años de vida, donde el control familiar en la dieta disminuye aumenta el incumplimiento, ello implica que tomar medidas de educación e identificar las barreras y dificultades del paciente pediátrico, puede ayudar a mejorar el cumplimiento del paciente adulto².

En otras enfermedades, como la tirosinemia, con menor incidencia y de más complejo control se han publicado métodos de medición de metabolitos, como el nivel de nitisona, que indican un buen cumplimiento del tratamiento farmacológico, unido a otros test de

control farmacéutico de la administración de medicamento, como son el de Battle y Haynes³. Estudios similares deben adecuarse a cada error congénito del metabolismo, definiendo sus marcadores y objetivos adecuados.

Existen varias pruebas para evaluar el cumplimiento farmacológico, algunos de ellos se pueden adaptar a cada enfermedad metabólica, dependiendo de las características de las mismas, y a las peculiaridades de cada paciente⁴.

La adherencia al tratamiento dietético tiene unas dificultades y barreras añadidas al farmacológico. Hay factores que dificultan el buen cumplimiento, como la situación familiar, la financiación del tratamiento, el soporte socio familiar, la percepción del daño por el paciente entre otros. Las medidas potenciales de intervención deben aplicarse lo más precozmente posible, como se ha descrito en la fenilcetonuria, para mejorar el cumplimiento. Todas estas medidas cambian según las condiciones de sexo, edad y sociosanitarias entre otras características⁵.

En el mundo de los errores congénitos del metabolismo, los parámetros de buen control y las medidas a tomar, van a ser muy variables de unas enfermedades a otras y según cada paciente. Los factores principales son, necesidad de tratamiento dietético, de tratamiento farmacológico efectivo, la participación del propio paciente o hay barreras de comprensión inherentes al estado clínico.

No existen actualmente criterios de medida con suficiente evidencia en la mayoría de las distintas enfermedades metabólicas hereditarias. La mayor parte de los estudios publicados, donde si están descritos los factores que influyen a en el cumplimiento dietético, son los relativos a como fenilcetonuria, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, tirosinemia y el grupo de trastornos del ciclo de la urea son las más estudiadas⁶.

Por lo tanto, primero debemos acostumbrarnos a incluir mecanismos de medida adecuados a cada patología, conocer las herramientas que faciliten la adherencia al paciente, y medir los resultados de nuestras intervenciones en relación con la adherencia y la calidad de vida, en nuestra asistencia médica diaria.

Definir los rangos bioquímicos de buen control de cada una de las enfermedades, establecer las medidas más útiles a nivel dietético, manejarse con los test de cumplimiento farmacológico más adecuados, y establecer medidas de educación al paciente específicas para cada caso. Son los objetivos que se deben plantear en la asistencia del paciente metabólico, para mejorar el cumplimiento y adherencia terapéutica que lleve a un mejor control y pronóstico de los pacientes.

Bibliografía

1. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: acting of action. Evidence for action. Switzerland. World Health Organization. 2003.
2. Walkowiak D, et al. Therapy compliance in children with phenylketonuria younger than 5 years: A cohort study. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(10):1385-91.
3. González Lamuña, et al. Treatment adherence in tyrosinemia type 1 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:256.
4. Rodríguez Chamorro MA, et al. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria.* 2008;40(8):413-7.
5. Kemper RA, et al. Perspectives on Dietary Adherence among Women with Inborn Errors of Metabolism. *J Am Diet Assoc.* 2010;110:247-52.
6. McDonald, et al. Adherence Issues in Inherited Metabolic Disorders Treated by Low Natural Protein Diets. *Ann Nutr Metab.* 2012;61:289-95.



Ponencias

XIV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo

Santiago de Compostela, 15-17 de diciembre de 2021

MESA REDONDA 6. AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO, SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES LISOSOMALES

IMPORTÂNCIA DE LOS REGISTROS DINÁMICOS PARA MONITORAMENTO DE MPS VII Y OTRAS ENFERMEDADES LISOSOMALES

Roberto Giugliani

Professor Titular, Dep. Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

As enfermidades lisossômicas de depósito são condições raras. Embora estimativas indiquem que, considerando o conjunto das cerca de 60 diferentes enfermidades lisossômicas possam atingir 1 em cada 7.000 pessoas¹, cada condição é individualmente muito menos frequente. Isso leva à necessidade de esforços multicêntricos para compreender não só a história natural dessas enfermidades, como o efeito dos tratamentos específicos que estão se tornando crescentemente disponíveis. Os registros, de uma maneira geral, se situam na interface da pesquisa clínica e da atividade assistencial. Usualmente, não há procedimentos pré-definidos que devem ser feitos nem calendário de visitas que deva ser seguido, devendo os registros capturar os dados da vida real. Por outro lado, os registros são em geral conduzidos dentro de rigorosos padrões, que incluem aprovação pelo comitê de ética, assinatura pelo paciente de termo de consentimento informado, condução por equipe adequadamente treinada e controle de qualidade contínuo sobre a inclusão dos dados. Há vários exemplos de registros bem-sucedidos, alguns em operação há mais de 20 anos, como o Gaucher Registry (Sanofi)² e o Fabry Outcome Survey (Takeda)³, para citar dois exemplos. Para condições ultrarraras como a Mucopolissacaridose tipo VII⁴, com cerca de 200-300 pacientes estimados no mundo, os registros têm que ser desenhados para, a partir de um número pequeno de pacientes, capturar as informações mais relevantes de uma forma consistente e padronizada. As informações capturadas nos registros também são úteis para o desenvolvimento de novas terapias para doenças ultrarraras, nas quais o desenvolvimento de um ensaio clínico tradicional controlado por placebo não é viável, quer pelo pequeno número de indivíduos, quer pelo fato de não ser eticamente aceitável em função da rápida e irreversível progressão da doença. Uma vez organizados e operantes, os registros podem também responder de forma rápida a perguntas emergentes, como por exemplo qual o impacto da Covid-19 sobre pacientes com

doenças raras específicas (5). Assim, os registros se tornam cada vez mais uma ferramenta imprescindível para a melhor compreensão das doenças raras e para o desenvolvimento e monitoramento das diferentes estratégias de manejo.

Bibliografía

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249-54.
2. Weinreb NJ, Camelo JS Jr, Charrow J, McClain MR, Mistry P, Belmatoug N; International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry (NCT00358943) investigators. Gaucher disease type 1 patients from the ICGG Gaucher Registry sustain initial clinical improvements during twenty years of imiglucerase treatment. *Mol Genet Metab*. 2021;132(2):100-11.
3. Ramaswami U, Beck M, Hughes D, Kampmann C, Botha J, Pintos-Morell G, West ML, Niu DM, Nicholls K, Giugliani R; FOS Study Group. Cardio- Renal Outcomes With Long-Term Agalsidase Alfa Enzyme Replacement Therapy: A 10- Year Fabry Outcome Survey (FOS) Analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:3705-15.
4. Puckett Y, Mallorga-Hernández A, Montañón AM. Epidemiology of mucopolysaccharidoses (MPS) in United States: challenges and opportunities. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):241.
5. Elstein D, Giugliani R, Muenzer J, Schenk J, Schwartz IVD, Anagnostopoulou C. Impact of the COVID-19 pandemic on the standard of care for patients with lysosomal storage diseases: A survey of healthcare professionals in the Fabry, Gaucher, and Hunter Outcome Survey registries. *Mol Genet Metab Rep*. 2021. Epub Aug 4.

NUEVOS BIOMARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LAS ENFERMEDADES LISOSOMALES

Álvaro Hermida Ameijeiras

Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Minoritarias. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Un biomarcador ideal, es aquel capaz de aglutinar diversas características como la accesibilidad en la obtención de la muestra, la fácil cuantificación, la reproducibilidad y precisión en su estimación, un costo razonable, no estar sujeto a una amplia variación en la población general, la precisión en la correlación de los niveles con el estado clínico de la enfermedad, su especificidad para la enfermedad que deseamos monitorizar o su capacidad de pronosticar la respuesta al tratamiento¹. Estos caracteres rara vez se encuentran aglutinados en un mismo biomarcador.

Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) se caracterizan por la acumulación de sustratos específicos dentro de los lisosomas de varias células, lo que eventualmente conduce al deterioro de la función celular y daño de órganos multisistémicos. Con el descubrimiento y la continua implementación de terapias novedosas y avanzadas

para la mayoría de las EDL, existe una necesidad urgente de descubrir biomarcadores más versátiles y clínicamente relevantes. Sin embargo, continúa la búsqueda de más biomarcadores fiables y precisos para las EDL, con el fin de obtener el más sensible, el más fácil de determinar y el biomarcador más barato².

Hace apenas diez años, los biomarcadores clínicamente validados solo estaban disponibles para algunas EDL, como Gaucher y Fabry (las más frecuentes), pero la mayoría de las EDL carecían de biomarcadores para una evaluación fiable de la gravedad de la enfermedad y la eficacia terapéutica. Actualmente, debido a los enormes avances en las técnicas metabolómicas y proteómicas, ocurre lo contrario. La gran mayoría de las EDL tienen biomarcadores biológicamente relevantes en diferentes fases de validación clínica y se están realizando más estudios para descubrir más biomarcadores a través de diferentes técnicas de espectrometría de masas o para validar los biomarcadores recién descubiertos en ensayos clínicos. Entre ellos se incluyen el mapeo de biomarcadores mediante espectrometría de masas, una técnica que combina aspectos moleculares y detalles histológicos y requiere muestras *ex vivo* preparadas a partir de secciones de tejido congeladas, proporcionando así información adicional sobre su relación estructura-función³. Esto podría ser particularmente útil para estudios fisiopatológicos, ya que la mayoría de las EDL tienen un tejido de interés particular que es el más afectado. Otra técnica novedosa es la espectrometría de masas de inmuno-afinidad que combina la digestión enzimática de antígenos y la identificación espectrométrica de masas de péptidos de unión específicos al correspondiente anticuerpo anti-antígeno, proporcionando así un método versátil y clínicamente relevante para mapear epítomos⁴. Esta técnica puede proporcionar una aclaración importante de las vías de señalización celular y modificaciones estructurales y/o conformacionales de proteínas diana en muestras biológicas.

De la misma manera, la secuenciación de microARN expresados han resultado potencialmente predictores de la gravedad de la enfermedad en la enfermedad de Pompe⁵.

En definitiva, debemos aprovechar las nuevas metodologías para mejorar nuestro conocimiento sobre la biología del lisosoma y la fisiopatología de la enfermedad lisosomal. Estas metodologías también pueden tener un impacto importante en la atención del paciente, con vías de diagnóstico más eficientes y disponibilidad de biomarcadores para seguir la progresión de la enfermedad y los efectos de las terapias.

Bibliografía

1. Bobillo Lobato J, Jiménez Hidalgo M, Jiménez Jiménez LM. Biomarkers in lysosomal storage diseases. *Diseases*. 2016;4:40.
2. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK402288/>
3. Hochart G, Bonnel D, Stauber J, Stamatas GN. Biomarker Mapping on Skin Tape Strips Using MALDI Mass Spectrometry Imaging. *J Am Soc Mass Spectrom*. 2019; 30:2082-91.
4. Ion L, Petre BA. Immuno-Affinity Mass Spectrometry: A Novel Approach with Biomedical Relevance. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1140:377-88.
5. Tarallo A, Carissimo A, Gatto F, Nusco E, Toscano A, Musumeci O, et al microRNAs as biomarkers in Pompe disease. *Genet Med*. 2019;21:591-600.

NUEVAS TERAPIAS LISOSOMALES

Antonio González-Menesses

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción

Las enfermedades lisosomales son un amplio grupo de patologías de origen genético que, debido a un defecto enzimático, provocan el acúmulo de una sustancia no degradada en los lisosomas celulares, provocando una disfunción del metabolismo celular.

Entre ellas tenemos la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Fabry, las mucopolisacaridoses, el déficit de esfingomielinasa ácida lisosomal y otras muchas¹.

Tratamientos clásicos para las enfermedades lisosomales

Muchas no tienen tratamiento, aunque para algunas, existen terapias enzimáticas sustitutivas, mediante la administración de la enzima defectuosa para suplir el defecto enzimático, siendo la enfermedad de gaucher fue la primera en comercializarse, a la que siguieron enzimas para la enfermedad de Fabry, y para las mucopolisacaridoses tipo I, II, IV y VI¹.

Estas enzimas, que se administran vía intravenosa, tienen como limitación su escasa penetración en el hueso y en el sistema nervioso central.

Nuevos desarrollos enzimáticos lisosomales

En los últimos años han aparecido nuevas terapias, destacando el tratamiento enzimático sustitutivo para la mucopolisacaridosis VII y para el déficit de esfingomielinasa ácida².

Acceso a zonas santuario

Para llegar con las enzimas sustitutivas a zonas no accesibles mediante los tratamientos convencionales, se han desarrollado diferentes estrategias, como la terapia tipo “caballo de Troya” mediante proteínas transportadoras de transferrina y que permiten introducir al cerebro enzimas administradas por vía intravenosa utilizando estos transportadores como puerta de entrada. Adicionalmente, hay ensayos prometedores con administración intratecal de enzimas en la mucopolisacaridosis tipo III^{3,4}.

Terapias génicas

El uso de vectores virales para poder generar enzima lisosomal de modo continuo es otra de las grandes investigaciones en este campo. Así, tenemos terapia génica acompañando a trasplantes autólogos corregidos de médula ósea, especialmente en mucopolisacaridosis tipo I; ensayos de terapia génica intracerebral en mucopolisacaridosis tipo III entre otros con adecuados resultados en pacientes, así como una gran cantidad de ensayos en animales de terapia génica lisosomal^{3,4}.

Otras formas de tratamiento

Adicionalmente a todo lo expuesto, hay también en marcha enzimas modificadas para aumentar su duración y terapias orales para algunas patologías lisosomales⁴.

Conclusión

El tratamiento de las enfermedades lisosomales está desarrollándose de modo exponencial en los últimos años, con un aumento de las terapias disponibles, de las vías de administración y de su efectividad.

Bibliografía

1. Rajkumar V, Dumpa V. Lysosomal Storage Disease. 2021 Jul 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
2. Diaz GA, Jones SA, Scarpa M, Mengel KE, Giugliani R, Guffon N, Batsu I, Fraser PA, Li J, Zhang Q, Ortemann-Renon C. One-year results of a clinical trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency. *Genet Med*. 2021;23(8):1543-50.
3. Massaro G, Geard AF, Liu W, Coombe-Tennant O, Waddington SN, Baruteau J, Gissen P, Rahim AA. Gene Therapy for Lysosomal Storage Disorders: Ongoing Studies and Clinical Development. *Biomolecules*. 2021;11(4):611.
4. Molecular Genetics and Metabolism. 2021;132:S13-S116.