

CAPÍTULO I

NUEVAS EXPECTATIVAS EN LA ATENCIÓN A LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES DE BASE GENÉTICA

DOMINGO GONZÁLEZ-LAMUÑO Y MIGUEL GARCÍA FUENTES

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de base genética constituyen un amplio grupo de entidades cuya importancia radica en el elevado número de afectados y en la frecuente gravedad de las alteraciones que ocasionan. Muchas de estas enfermedades causan una grave discapacidad intelectual y/o física, en ocasiones de tipo progresivo, que compromete la calidad de vida de los pacientes. Su impacto social es importante debido al carácter potencialmente recurrente en una misma familia y su coste socio-sanitario es muy elevado, recayendo la considerable carga de cuidados que precisan estos enfermos en otros miembros de la familia y en la sociedad.

Los avances ocurridos durante las últimas décadas en el conocimiento de las bases moleculares de algunas enfermedades genéticas, así como las actuales posibilidades técnicas de aislamiento y clonación de genes relacionados directamente con las mismas, han supuesto un enorme avance en la comprensión y el diagnóstico de estas enfermedades. Gracias a estos avances tecnológicos, junto al diagnóstico molecular emerge la posibilidad de modificar genéticamente las células de los individuos con enfermedades hereditarias y mejorar con ello el pronóstico de estos pacientes, lo cual ha suscitado una gran expectativa en círculos no profesionales. La posibilidad de acceso a la información de los proyectos impulsores del desarrollo de la era molecular, como el proyecto Genoma Humano, se ha incrementado de forma paralela a los avances en las técnicas relacionadas con el estudio de las enfermedades hereditarias, generando esperanzas terapéuticas para pacientes y familiares que en ocasiones no responden a la realidad.

En este artículo revisaremos lo que realmente pueden significar los recientes avances en la comprensión de las enfermedades de base genética para los enfermos que las padecen y particularmente para aquellos que presentan discapacidad física o intelectual. A este respecto conviene anticipar que las posibles líneas de actuación más espectaculares y más conocidas por el gran público, como son las técnicas de terapia génica, no van a suponer, al menos a corto plazo, ninguna mejora sustancial en el tratamiento de personas que actualmente presentan discapacidad intelectual o física debido a una enfermedad genética. Existen sin embargo otros caminos de aproximación al estudio de estas enfermedades, a los que nos referiremos en este artículo, que sí pueden suponer un beneficio para los pacientes con enfermedades de base hereditaria en general y para aquellos que presentan discapacidad intelectual. En este sentido consideramos de gran interés los estudios que podríamos denominar de disección y análisis desde el punto de vista genético de síndromes debidos a defectos cromosómicos, así como la monitorización de la respuesta biológica a las intervenciones que se llevan a cabo en estos pacientes. De gran importancia son así mismo los aspectos relacionados con la prevención y consejo genético, así como la individualización de tratamientos médicos de acuerdo a las características propias de cada individuo. A todo ello nos referiremos a continuación.

2. BASES MOLECULARES DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS

Las enfermedades hereditarias se producen como consecuencia de un defecto

estructural de un gen o de su expresión, lo cual condiciona a su vez una alteración metabólica que es la causa de las manifestaciones clínicas. Vamos a revisar muy sucintamente estas bases patogénicas de las enfermedades hereditarias haciendo especial referencia a aquellos aspectos que pueden tener interés para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de estas personas.

2.1. Nivel genético

El conocimiento del Genoma Humano y las técnicas de análisis del DNA, han facilitado en gran manera el diagnóstico de las enfermedades monogénicas que son aquellas que se producen como consecuencia de la alteración de un solo gen. Mediante técnicas muy estandarizadas de amplificación y/o secuenciación de porciones específicas del DNA (figura 1), es posible acceder al diagnóstico genético de enfermedades hereditarias a partir de mínimas porciones de material biológico que puede ser obtenido prenatalmente, e incluso antes de que se produzca la implantación del cigoto. La identificación de la alteración genética permite establecer correlaciones entre dicha alteración, la clínica y el pronóstico evolutivo, así como orientar posibles estrategias terapéuticas.

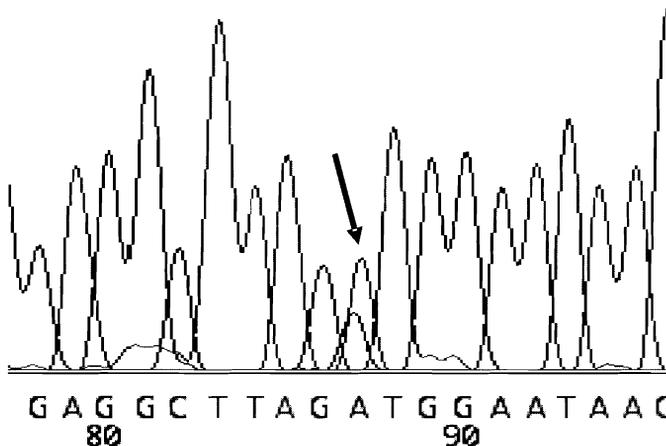


Figura 1. Detección de una mutación puntual (flecha) mediante secuenciación directa.

La situación es más compleja en las enfermedades asociadas a una alteración de una región cromosómica (por pérdida o exceso de material), ya que en estos casos son muy numerosos los genes implicados. Estas alteraciones, que pueden producirse “de novo” o pueden ser hereditarias como consecuencia de una mala segregación de una translocación balanceada en los progenitores, determinan que los individuos que son portadores de las mismas tengan una única copia de una porción del genoma, lo que se denomina hemicigosidad o haploinsuficiencia para uno o varios *locus* genéticos. Las pérdidas grandes de material cromosómico (deleciones) son detectables mediante estudios citogenéticos convencionales (figura 2), siendo posible en la actualidad mediante las denominadas técnicas de cariotipado de alta resolución identificar pérdidas submicroscópicas de material genético en pacientes con síndromes que hasta muy recientemente eran caracterizados únicamente desde el punto de vista clínico (figura 3).

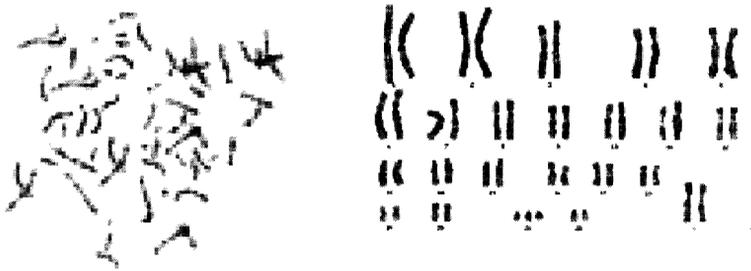


Figura 2. Cariotipo convencional mediante bandeo G.

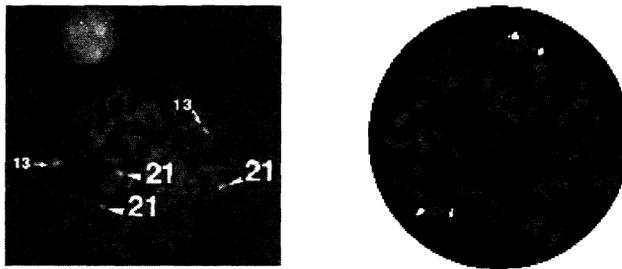


Figura 3. Técnicas de hibridación in situ con fluorescencia (FISH), para la detección de alteraciones cromosómicas.

La delección de una región cromosómica, aunque sea submicroscópica, supone la pérdida de múltiples genes y suele asociarse a enfermedades que se caracterizan por anomalías y alteraciones de diferentes sistemas (figuras 4 y 5).

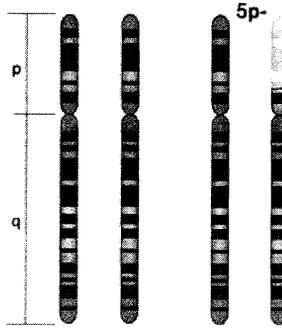


Figura 4. Pérdida de una región cromosómica del cromosoma 5. Síndrome de Maullido de Gato.

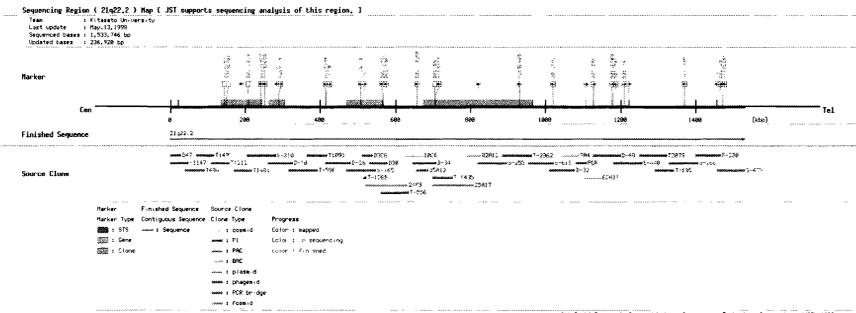


Figura 5. Análisis detallado de la secuencia de una región cromosómica concreta (21q22.2).

En principio cabría esperar que las manifestaciones clínicas que definen el síndrome fueran el resultado de la pérdida de los diferentes genes situados en la región cromosómica afectada, y a este respecto en numerosos pacientes se ha conseguido relacionar la alteración genética de la que son portadores con alteraciones específicas. Sin embargo es poco probable que todos y cada uno de los genes involucrados jueguen un papel relevante en las manifestaciones mayores de cada

fenotipo clínico o síndrome, por lo que sería conveniente definir cada uno de estos síndromes como una condición en la que múltiples genes contiguos pueden tener un efecto dependiente de dosis, entre los que solo unos pocos genes contribuyen a las características propias del fenotipo. La investigación en esta línea, que podríamos denominar de disección o análisis genético, resulta muy atractiva, ya que de esta forma se podría constatar que el cuadro clínico de muchas de estas enfermedades es secundario a un único gen de los miles que pueden estar afectados en la correspondiente delección cromosómica, lo cual tendría interesantes aplicaciones preventivas facilitando la detección prenatal y de portadores al poder identificar con precisión y fiabilidad el alelo mutante. Adicionalmente la caracterización genética podría ser utilizada como predictor de la evolución clínica y en la orientación del tratamiento como hemos comentado con anterioridad para las enfermedades monogénicas.

2.2. Nivel metabólico

Con anterioridad al conocimiento del Genoma Humano la única posibilidad de que se disponía para el estudio molecular de las enfermedades hereditarias era el análisis de las vías metabólicas y de sus alteraciones. Esta vía tradicional de estudio está vigente en la actualidad y tiene importantes aplicaciones prácticas. Así por ejemplo, el *screening* neonatal de la fenilcetonuria y del hipotiroidismo que se realiza en los recién nacidos de la mayoría de los países del mundo, se basa en la detección de sustancias (fenilalanina y TSH respectivamente) cuyas concentraciones se incrementan en la sangre de los pacientes como consecuencia de la correspondiente alteración metabólica (figura 6).

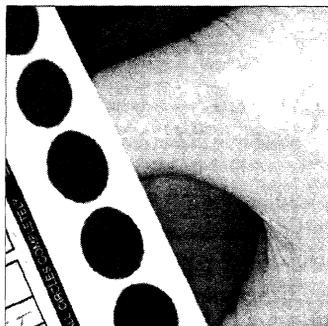


Figura 6. Gotas de sangre desecada para el *screening* neonatal del hipotiroidismo y la fenilcetonuria.

Adicionalmente a estas aplicaciones diagnósticas, el estudio metabólico es de gran interés en el momento actual para la investigación de las enfermedades hereditarias y su importancia en absoluto se ve minimizada por las posibilidades de investigación genética. En definitiva la identificación de la capacidad funcional de los genes de forma individual o en su actuación conjunta, la obtenemos a través del análisis de las rutas metabólicas de cuyo funcionamiento son responsables, y la disección genética a la que nos referíamos en el apartado anterior, en su vertiente funcional requeriría del análisis de las vías metabólicas correspondientes. Independientemente de permitirnos analizar la capacidad funcional de los genes, mediante el estudio metabólico podemos detectar metabolitos relevantes cuya monitorización, aún desconociendo el gen responsable, puede tener aplicaciones de gran interés. Estos análisis se ven actualmente muy facilitados gracias a los modernos aparatos de cromatografía y espectrometría, que permiten detectar metabolitos en los líquidos orgánicos que pueden ser analizados de forma repetida en situaciones críticas. Las técnicas de espectroscopia cerebral permiten así mismo realizar un análisis químico no invasivo del cerebro y de forma indirecta podemos también detectar modificaciones bioquímicas cerebrales mediante cambios en el flujo vascular de determinadas zonas a través de la resonancia magnética funcional.

Resulta necesario desarrollar una investigación clínica mediante la aplicación de los anteriores procedimientos que permita profundizar en el conocimiento de las alteraciones metabólicas que concurren en las enfermedades hereditarias y obtener aplicaciones diagnósticas y de monitorización de procedimientos terapéuticos (farmacológicos, dietéticos, psicopedagógicos) para dichas enfermedades. La detección precoz de dichas alteraciones, mediante la incorporación de estudios del perfil metabólico en pacientes con síndromes o enfermedades genéticas complejas, permitiría el tratamiento adecuado en periodos críticos del desarrollo mediante diversos procedimientos (dietas, cofactores, quelantes, etc.), lo cual podría cambiar la historia natural de muchos pacientes y probablemente evitaría la afectación severa de los mismos.

2.3. Proteómica y Farmacogenética

La causa remota de una enfermedad hereditaria radica en el gen, pero la causa directa es el defecto o la alteración de la expresión del mismo. Por lo tanto, una mejor aproximación a las bases moleculares de las enfermedades hereditarias

requiere el desarrollo de una disciplina todavía incipiente, la “proteómica”, cuyo objetivo es la identificación del producto de expresión de los genes responsables. En la mayoría de los casos, se ha conseguido localizar y caracterizar el gen cuya mutación causa la enfermedad, pero se desconoce la función de su producto de expresión, es decir, la proteína codificada por el gen y cuya disfunción provoca la enfermedad. Los estudios de proteómica van dirigidos a localizar la proteína responsable, secuenciarla y descubrir su función mediante la comparación de la secuencia con las existentes en las bases de datos. Dado que estas bases de datos acumulan a diario nuevas secuencias, la probabilidad de encontrar una proteína equivalente e identificar las diferentes funciones de un determinado péptido crece de forma exponencial.

La identificación de las bases moleculares de las enfermedades hereditarias está lejos de tener un interés puramente académico. El conocimiento de las mutaciones individuales ha dado paso a una nueva disciplina, la “farmacogenética” cuyo objetivo es el diseño de fármacos específicos a la idiosincrasia genética de cada enfermo. Este diseño “a medida” de los fármacos requiere un conocimiento profundo de los genes implicados en la enfermedad, así como de sus posibles polimorfismos o variantes genéticas que condicionan un fenotipo individual para cada enfermedad. Por lo tanto, la profundización en las bases moleculares de la enfermedad hereditaria, no solo permite el diagnóstico preciso de la enfermedad, sino también el diseño de la estrategia de su posible curación basada en el conocimiento íntimo de los genes implicados, ya sean genes afectados o “sanos”.

3. NUEVAS EXPECTATIVAS EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS

De la precocidad en el diagnóstico de las enfermedades hereditarias depende un adecuado y oportuno asesoramiento genético y eventualmente una decisión terapéutica que puede ser determinante para el futuro del paciente. Los programas de *screening* neonatal iniciados en nuestro país en los años 70, han sido uno de los principales hitos de la Pediatría de las últimas décadas al hacer posible la detección presintomática de miles de recién nacidos afectados de fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito, evitando el grave retraso mental que hubiera afectado a estos niños de no haber recibido el tratamiento oportuno de forma precoz.

3.1. El Diagnóstico prenatal como opción de consejo genético y posibilidad de nuevos tratamientos

Los procedimientos para detectar trastornos genéticos en reproducción humana son cada vez más variados y más precoces. El embrión y el feto son cada vez más accesibles al diagnóstico lo cual abre nuevas opciones terapéuticas. De hecho puede accederse al embrión incluso antes de su implantación (diagnóstico preimplantatorio), siendo posible obtener información genética mediante una biopsia del primer cuerpo polar. El material genético para el diagnóstico prenatal se puede realizar sin procedimientos invasivos para el feto, ya que es posible obtener células fetales en sangre materna y en el mucus transcervical.

El diagnóstico preimplantatorio permite una intervención antes del reconocimiento clínico del embarazo y evitar por lo tanto la interrupción clínica del mismo. Esto lo convierte en una opción atractiva para las parejas que tienen conflicto ético con el aborto o que tienen un riesgo excepcionalmente alto para un determinado trastorno genético (parejas con un componente homocigoto y otro heterocigoto, casos de caracteres autosómicos dominantes con penetrancia elevada y en aquellas parejas que hallan pasado por dos o más gestaciones con resultado de feto afecto e interrupción del embarazo). Aún así, con el diagnóstico genético preimplantatorio deben eliminarse embriones, ya que los que están afectados no son implantados, lo cual podría ser evitado estableciendo el diagnóstico en gametos (oocitos y espermatozoides) antes de la fertilización, con lo que se haría un diagnóstico preconcepcional. La caracterización molecular de gametos entraña también su dificultad. Los oocitos se obtienen después de estimulación ovárica llevando a cabo su recuperación dirigida por ecografía, y el estudio molecular se realiza en el primer corpúsculo polar del oocito que contiene información genética (cromosomas y ADN). El inconveniente es la posibilidad de recombinación genética durante la meiosis, que puede anular o dificultar la predicción del oocito. Es mucho más seguro hacer el diagnóstico postconcepcional, haciendo el estudio genético en el embrión previamente a su implantación. Para ello hay que recuperar el embrión mediante lavado uterino después de una concepción espontánea o bien obtenerlo mediante fertilización *in vitro*. Este último método es el que más se emplea, ya que en el primer caso el embrión se recupera en fase de blastocisto y es mucho más problemático hacer la biopsia de una célula. En cambio mediante fertilización *in vitro* a los 3 días post-fertilización el embrión ya está en fase de 6 a 8 células y la biopsia es más segura de realizar.

La tecnología para el diagnóstico avanza de forma más veloz que las posibilidades terapéuticas, pero ello no significa que la terapia *in útero* no sea un objetivo para la medicina. La terapia génica fetal ciertamente se encuentra en fase experimental en modelos animales, pero desde el punto de vista teórico tiene aspectos de gran interés, como la posibilidad de dirigirla a células madre en expansión y a órganos o sistemas celulares que serían inaccesibles más adelante, y además de conferir una expresión estable del gen. Durante este periodo se evita la sensibilización inmunitaria frente al producto transgénico que pudiera ocurrir en otros periodos de la vida.

3.2. Detección neonatal

La accesibilidad actual a las Nuevas Tecnologías, permite plantearse la posibilidad de ampliar los programas de cribaje neonatal en curso para tratar de identificar nuevas entidades cuya evolución clínica pudieran modificarse mediante tratamientos específicos, y desarrollar líneas de investigación en la prevención de enfermedades genéticas que se manifiestan clínicamente con retrasos de desarrollo (formas de autismo, epilepsia intratable, muerte súbita, o determinadas enfermedades psiquiátricas). No obstante, esta posible ampliación del actual programa de *screening* neonatal a nuevas enfermedades plantea una serie de interrogantes y cuestiones éticas que conviene tener en cuenta.

Un programa de cribaje siempre genera algún tipo de beneficio para los pacientes y las familias afectadas y contribuye decididamente a aumentar los conocimientos de la enfermedad y de su epidemiología. Pero es necesario que la relación costes/beneficios sanitarios sea claramente positiva, ya que desde un punto de vista pediátrico y social siempre estará latente la cuestión de prioridad de aplicación de recursos y deberá valorarse si los fondos destinados a estos programas no tuvieran un mayor impacto sobre la salud si se dirigieran a otros aspectos relativos a la atención de estas mismas enfermedades. Existe asimismo el problema de la detección de portadores en estos programas de detección masiva, que no van a desarrollar ninguna enfermedad, en los que la notificación del hallazgo de portador puede generar problemas psicológicos y reacciones de ansiedad no deseables que deben ser prevenidas.

Otros importantes factores a tener en cuenta son las directrices y objetivos en materia de salud que plantea la sociedad y el correspondiente impacto psicosocial, ya que para algunas enfermedades han sido las propias asociaciones de pacientes

las que han impulsado programas cuya pertinencia era muy discutible. En cualquier caso, y una vez tomada la decisión, es necesario elaborar modelos que contemplen globalmente las diferentes formas de lucha contra enfermedades implicadas, en función de la estructura de salud en la cual se han de integrar.

3.3. Expectativas en la prevención y tratamiento

En el momento actual existen pocas posibilidades de prevención de las enfermedades genéticas, fuera del consejo genético para evitar embarazos de alto riesgo o la detección prenatal de los individuos afectados. Los controles de salud durante el embarazo y el acceso a las técnicas de diagnóstico prenatal son las únicas medidas eficaces. El diagnóstico precoz del caso índice además de conducir al inicio de programas de atención optimizados y el acceso a posibles medidas terapéuticas, conlleva siempre la posibilidad de establecer opciones preventivas para la familia, en primer lugar mediante el consejo genético, que suele hacerse extensivo, previo consentimiento de los padres, a otros miembros de la familia. En estas situaciones suele desencadenarse lo que se denomina un cribado en cascada, empezando por la búsqueda de los pacientes todavía asintomáticos (si van a beneficiarse con ello de una mejora en su calidad de vida) y la de heterocigotos, lo cual es muy importante especialmente en las enfermedades ligadas al cromosoma X. El consejo genético contemplará asimismo la información sobre las opciones reproductivas, incluyendo las posibilidades de aplicación de técnicas de reproducción asistida.

No cabe duda de que en el futuro el tratamiento genético será el tratamiento de elección en un número cada vez mayor de enfermedades hereditarias, aunque por el momento las dificultades técnicas derivadas de la necesidad de encontrar mejores y más seguros vectores han retrasado más de lo previsto el ritmo de incorporación de estas opciones terapéuticas. La terapia génica somática mediante administración del gen deficiente ya sea con técnicas *in vivo*, administrando el ácido nucleico terapéutico mediante un vector de empaquetamiento, o *ex vivo* administrando mediante células del propio paciente previamente extraídas y manipuladas, está particularmente indicado en los casos de deficiencia de una enzima catalítica donde una pequeña recuperación de la actividad enzimática puede restaurar la normalidad terapéutica. La manipulación de la expresión genética y la inhibición de la síntesis del DNA anormal representan estrategias alternativas que seguramente mejorarán el pronóstico de muchas enfermedades, pero en la actualidad no pueden ser tenidas en cuenta como tratamiento de los pacientes con enfermedades genéticas complejas.

La prevención y el tratamiento son los principales objetivos médicos para cualquier enfermedad, y también para enfermedades de base genética. Como resumen de lo tratado en este artículo, debemos insistir de nuevo en la necesidad de profundizar en los mecanismos últimos que condicionan la discapacidad intelectual de personas con enfermedades genéticas complejas, en las que están afectados de forma simultánea y permanente diferentes genes o regiones genéticas reguladoras del desarrollo o de las respuestas del individuo ante situaciones ambientales determinadas, y sobre las que podrían ensayarse en el momento actual medidas más realistas que las basadas en el intercambio de genes. Resulta asimismo necesario que los médicos responsables de los pacientes con enfermedades de base genética, además de conocer las posibilidades terapéuticas y de apoyo de los afectados de cuyo cuidado general son responsables; deben ser capaces de prevenir y detectar, en su caso, las situaciones de riesgo para cada enfermedad. Todo ello, con el objetivo de lograr que la persona pueda hacer una vida lo más normal posible, debidamente integrada a su medio familiar, escolar o laboral.