

EDITORIAL

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO, UN GRUPO IMPORTANTE DE ENFERMEDADES RARAS

Estar afectado por una enfermedad rara (ER) supone, por lo general, padecer ya desde el nacimiento o desde muy corta edad una enfermedad crónica, severa y progresiva que genera un grado variable de discapacidad sensorial, motora o intelectual, para la que no se suele disponer a corto plazo de ningún tratamiento curativo y de la que con demasiada frecuencia, resulta difícil obtener información.

Los errores innatos del metabolismo (EIM) o enfermedades metabólicas hereditarias conforman aproximadamente el 30% de las enfermedades raras reportadas hasta el momento. Los primeros casos se remontan a comienzos del siglo XX cuando Garrod observó que varios pacientes excretaban en la orina grandes cantidades de ácido homogentísico, y que la herencia de la enfermedad se podía explicar según la leyes de Mendel (1,2). Este hallazgo llevó a Garrod a postular que estas enfermedades se producen debido al fallo o ausencia de una enzima que cataliza un paso específico en una ruta metabólica como en este caso, comprobado 50 años después del primer reporte de Garrod, donde la falla es debida a la deficiencia de la enzima homogentísico dioxigenasa, produciendo la enfermedad conocida como alcaptonuria, un defecto en el metabolismo de la tirosina (3).

Con el avance científico que permitió diseñar los métodos para secuenciar DNA en 1977, y obtener la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa en 1985 (4), además del inicio del Proyecto Genoma Humano (HGP) en 1990, se han favorecido el desarrollo y la automatización de técnicas biológicas, moleculares e informáticas que permiten conocer los genes y sus productos, las proteínas, lo que permitirá el desarrollo de nuevos fármacos o nuevas vías de tratamiento para estos defectos, entre ellas la terapia génica, así como el desarrollo de modelos animales de las enfermedades hereditarias, para su estudio.

De acuerdo con la secuencia de transmisión de la información genética, el diagnóstico por laboratorio de estos defectos, puede ser abordado a tres niveles: *a)* el gen, *b)* el producto génico o proteína y *c)* las vías metabólicas y metabolitos relevantes, pero la primera aproximación al paciente son los signos clínicos, y el papel del clínico en general es clave, en tanto se establece la primera hipótesis diagnóstica y se decide cuando un paciente debe ser estudiado en el laboratorio.

Diagnosticar los EIM es difícil ya que hay numerosos factores que dificultan tanto su reconocimiento clínico como la investigación en el laboratorio. Entre ellos la gran heterogeneidad genética que es una de las bases de variabilidad clínica y bioquímica. Además se requiere una infraestructura sofisticada y costosa, y recursos humanos altamente especializados.

En la actualidad, contamos con la información suministrada por la Asociación Colombiana de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal, la Asociación Latinoamericana de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal y la SSIEM (International Society for the Study of inborn errors), las cuales velan por agrupar el conocimiento relacionado con los EIM del metabolismo a nivel nacional y mundial. Para obtener información rápida acerca de cualquier EIM puede consultarse al OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.

En la Universidad de Caldas se da inicio a este tipo de estudios, con el recientemente creado Laboratorio de Enfermedades Metabólicas, el cual lidera proyectos de investigación en este campo y comienza a ofrecer servicios de extensión (tamizaje básico) para este tipo de errores. Así mismo, pretende ser un punto de referencia para el envío y recepción de muestras, que sirva de enlace regional, nacional e internacional. Éste es el comienzo de un proyecto que pretende entre otras cosas, la creación en el futuro del centro para la investigación, diagnóstico y tratamiento de los errores innatos del metabolismo, el cual ya comienza a rendir frutos, con la detección por primera vez en Latinoamérica, de un polimorfismo responsable de causar la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta, un error innato del metabolismo de los ácidos grasos de cadena corta (5).

El estudio de los errores innatos del metabolismo constituye un campo novedoso de la medicina, que se abre como una esperanza para las personas que los sufren y una potencial fortaleza para las instituciones que tengan la oportunidad de desarrollarla.

REFERENCIAS

1. Garrod A.E. The incidente of alkaptonuria: a study in clinical individuality. *Lancet*, 1902. 2:1616-1620.
2. Garrod A.E. The Croonian Lectures on inborn errors of metabolism. Lecture II. Alcaptonuria. *Lancet*, 1908. 2:73-79.
3. LaDu B.N., Zannoni V.A., Laster L., Seegmiller J.E., The nature of the defect in tyrosine metabolism in alcaptonuria. *J. Biol. Chem*, 1958. 230:251.
4. Mullis K., Faloona F., Scharf S., Saiki R., Horn G., Erlich H. Enzymatic amplification of DNA in vitro: The polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol*, 1986.11:1-3.
5. Osorio J.H., García F., Sánchez A. First report for 625G>A polymorphism in the short-chain acyl-CoA dehydrogenase in South América. *J. Inherit. Metab. Dis*, 2005. 28:109.

José Henry Osorio O.
Departamento de Ciencias Básicas de la Salud
Universidad de caldas
Josheno @ yahoo.com