

Errores innatos del Metabolismo. La perspectiva
de un investigador.

Luis Alejandro Barrera.

Director Instituto de Errores Innatos

Oficina Universidad Javeriana . Bogotá

Errores innatos del Metabolismo

- * Son enfermedades genéticas causadas por defectos en las proteínas, originados por el daño en el gen que codifica la proteína involucrada. Se diagnostican examinando la proteína, el gen o los metabolitos que se acumulan por actividad deficiente de la proteína.
- * Se conocen cerca de mil Errores innatos pero pueden ser muchos mas.
- * Son mas fáciles de tratar que las otras enfermedades genéticas pues solo se tiene que reparar un gen en contraste con las multigénicas y multifactoriales.

Diagnostico


- * Se diagnostican examinando la proteína o los productos que se producen anormalmente en las células y que se pueden medir en sangre u orina.
- * Se pueden diagnosticar examinando el gen, Se trata reparando el gen.

Tratamiento

- * Se trata remplazando la proteína defectuosa o ayudándole a que funcione bien mediante medicamentos. Chaperonas o quelantes.
- * Buffers de las sustancias tóxicas.

Terapia de Reemplazo Enzimático

- * El tratamiento de la de la enfermedad de Pompe y Gaucher no neuronopático han mostrado la efectividad de la terapia de reemplazo enzimático. Otras no han sido tan exitosas pues el tratamiento se comienza tardíamente. Pero no hay terapia disponible sino para una decena de enfermedades lisosomales. Esto muestra el reto por delante.
- * Hay inconvenientes para hacerlas llegar a hueso y para penetrar la barrera hematoencefálica pero esto es solucionable.
- * Las que se han producido son las menos complicadas de sintetizar. Se está trabajando en las multimericas
- * La enzima permanece corto tiempo en circulación. Se tiene que inyectar cada ocho a quince días.
- * Todas producen anticuerpos.
- * Costos demasiado altos

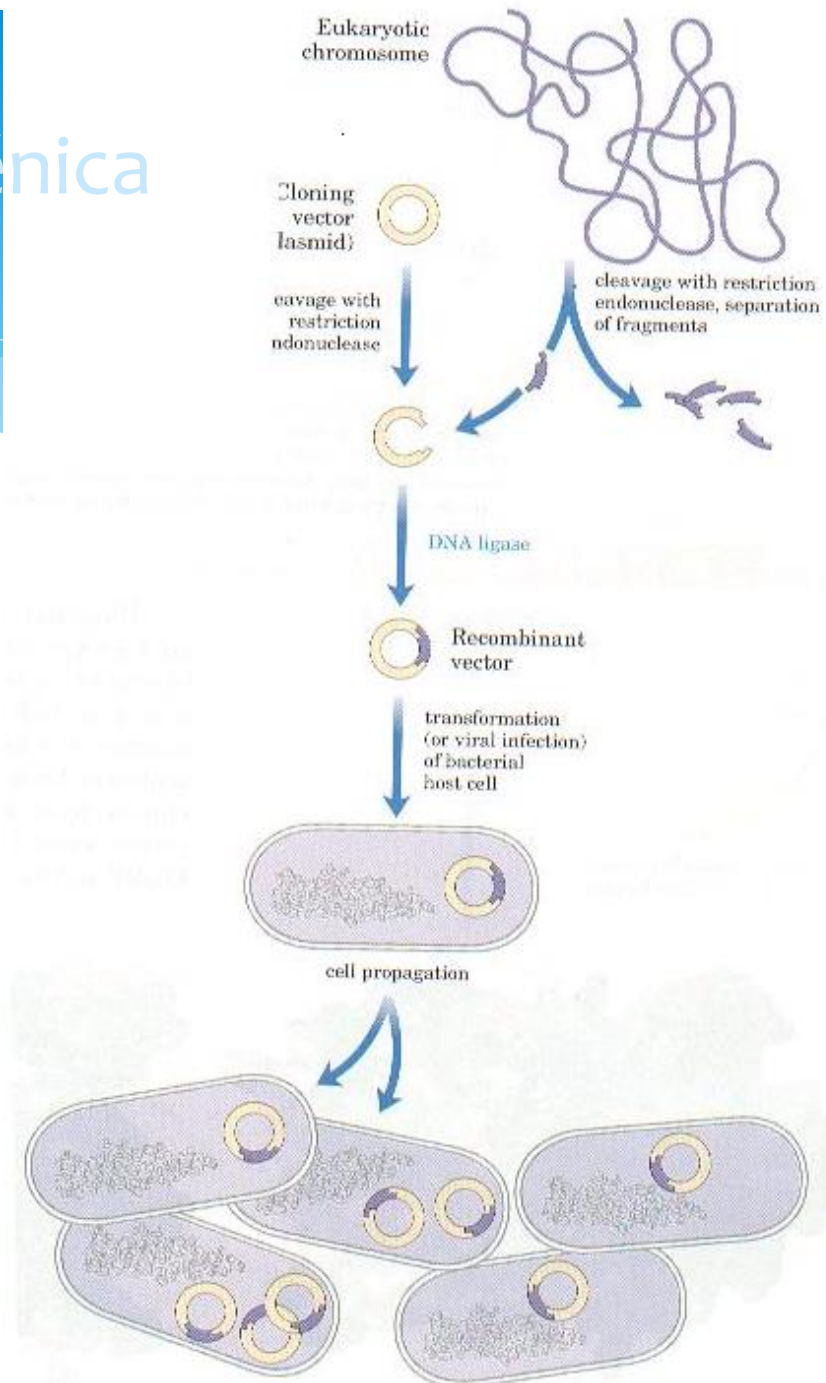
- 
- * Hacer la enzima mas estable en circulación.
 - * Disminuir la producción de anticuerpos.
 - * Sintetizar enzimas capaces de pasar la barrera hematoencefalica para tratar compromiso del sistman nervioso central.
 - * Sintetizar enzimas multimericas. Codificadas por diferentes genes que se ensamblen apropiadamente.

Terapia Génica

1970 Endonucleasas

1972 Extremos cohesivos

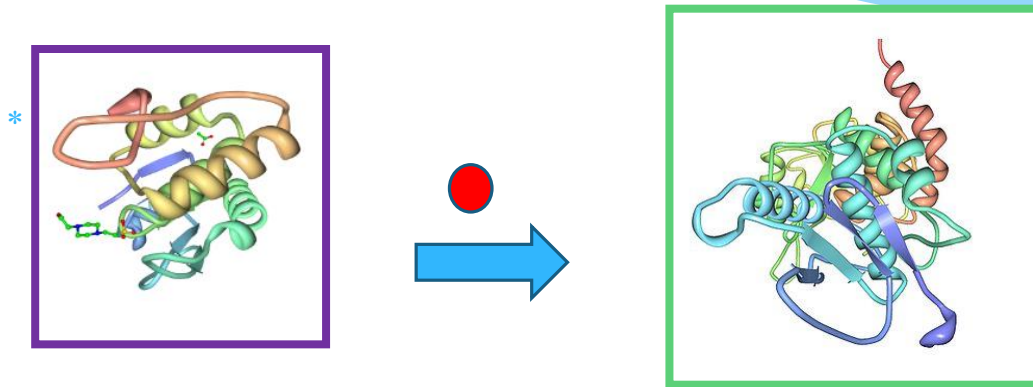
1975 Secuenciación de Ácidos Nucleicos



Terapia Genica

- * Se propuso en la decada de los 60
- * El primer paciente fue tratado en 1990.
- * Un paciente de diez ocho años que venia siendo tratado para un desorden del ciclo de la urea murio a los pocos días.
- * Cinco pacientes tratados para una inmunodeficiencia adquirieron leucemia. Uno murio los otros cuatro permanecen vivos. Reaction inmunologica a la terapia
- * Los inconvenientes se pueden resolver escogiendo mejor el vector, el sitio donde se insertara en el genoma, el tipo de celula a intervenir, controlando la replicación del gen para que no produzca reacciones adversas mayores
- * Terapia ha sido aprobada en China, en Rusia y recientemente se aprobo para tratar un desorden de los lípidos en Europa. Costos 800,000 Euros.
- * Fue ideada para Errores Innatos pero la mayoría de los ensayos clínicos son para cancer SIDA y otras transmisibles.

Chaperonas Farmacologicas.



- * chaperonas: Se usan para rescatar la conformación nativa de la proteína o tratar de estabilizar las proteínas o enzimas mal plegados.
- * Son moléculas pequeñas. Atraviesan la barrera hematoencefálica.
- * Con las nuevas tecnologías proteómica, es posible diseñar mas y mejores de estas moléculas.
- * Pero no son efectivas en cierto tipo de mutaciones.
- * Se requerirá usarlas en combinación con otras terapias.

Diagnostico

- * Hay defectos irreversibles por lo tanto el diagnostico debe hacerse muy temprano. In útero en algunos casos en el recién nacido en otros.
- * Usando nuevas metodologías no debe ser la limitante a futuro
- * La determinación enzimática o el daño en el gen no correlaciona con la severidad de la enfermedad. epigeneticos o la misma interacción entre genes pero eso se puede resolver mezclando los conocimientos de la metabolómica, la genómica, la transcriptómica etc. Esto se hará en laboratorios que tengan mucha tecnología y capacidad de interpretación. Para hacerlo correctamente es necesario conocer la composición genética de todas las poblaciones donde hay pacientes. África, Asia, Latinoamérica. Los análisis de DNA dan mas información de la que se puede interpretar actualmente
- * Es necesario que haya gente muy bien entrenada en todos los países y especialmente en los que tienen menos recurso tecnológicos.

Reflexiones

- * Desconocemos muchas cosas respecto al funcionamiento de los genes y mecanismos de defensa del organismo.
- * La terapia génica ha sido la gran promesa pero tiene muchos inconvenientes por vencer en términos de eficacia y seguridad. La Terapia de Reemplazo Enzimático, el tratamiento nutricional, las chaperonas, la limitación de sustrato seguirán siendo la solución para algunas de estas enfermedades. Es posible que se requiera más de una terapia para tratar al paciente.
- * Estamos hablando de medicina personalizada costosa en su diagnóstico y muy costosa en su tratamiento.

- * Las soluciones ideales están por venir. Promover la investigación y desarrollo de medicamentos en los cuales ni los gobiernos tendrán interés.
- * El no diagnosticar a tiempo, no tratar oportunamente o tratar equivocadamente un solo paciente es muy gravoso para los sistemas de salud.
- * Se requiere por tanto mucha educación a los médicos y personal de la salud para no ordenar exámenes o terapias inapropiadas y discontinuarlas si no son efectivas.
- * Muy importante el asesoramiento genético, psicológico y brindar el mejor nivel de vida posible al paciente.
- * Convencer a los tomadores de decisiones que no hay cobertura universal a menos que se atiendan apropiadamente las necesidades de las enfermedades raras y que las enfermedades raras no diagnosticadas y no tratadas pueden erosionar los presupuestos de salud. Por lo tanto la educación, divulgación y atención de estas enfermedades es deber inaplazable en cualquier sistema de salud