

Solari, Alberto Juan. (2010). *Avance en el tratamiento de las enfermedades hereditarias*. En: Encrucijadas, no. 49. Universidad de Buenos Aires. Disponible en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad de Buenos Aires: <<http://repositorioubi.sisbi.uba.ar>>

El siglo de la genética humana

Avance en el tratamiento de las enfermedades hereditarias

Por Dr. Alberto Juan Solari

Profesor Emérito- II Cátedra de Biología Celular e Histología.
Facultad de Medicina - UBA

Las enfermedades hereditarias o genéticas tuvieron desde su reconocimiento en Medicina un pronóstico un tanto pesimista que ha ido cambiando en las últimas décadas. En el siglo pasado, al considerarlas intratables se les daba poca atención en los planes de estudio de las carreras de Medicina. Esta situación cambió inicialmente desde 1960, cuando las primeras enfermedades cromosómicas se hicieron fácilmente diagnosticables mediante las nuevas técnicas microscópicas. El avance de la Biología Molecular, desde entonces hasta el fin de ese siglo, llevó a la identificación concreta de más de 4.000 enfermedades genéticas. Fue clave la concreción del Proyecto del Genoma Humano que consistió en la obtención de la secuencia ordenada del total de bases del ADN humano (unas 3.000 millones) y permitió dejar sentadas sólidamente las bases de la genética humana, hoy considerada una disciplina indispensable para la Medicina.

Las enfermedades hereditarias o genéticas tuvieron desde su reconocimiento en Medicina un pronóstico un tanto pesimista que ha ido cambiando en las últimas décadas. En el siglo pasado, al considerarse enfermedades intratables, se les daba poca atención en el curriculum de la carrera, y eran pocos los médicos internistas que se interesaban en ellas. Esta situación cambió inicialmente desde 1960, cuando las primeras enfermedades cromosómicas se hicieron fácilmente diagnosticables mediante las nuevas técnicas microscópicas.

El avance de la Biología Molecular desde entonces hasta el fin de ese siglo llevó a la identificación concreta de más de 4.000 enfermedades genéticas, que pueden ser consultadas en el sitio de Internet llamado OMIM (On line Mendelian Inheritance in Man) que se accede en (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>).

La concreción del Proyecto del Genoma Humano que consistió en la obtención de la secuencia ordenada del total de bases del ADN humano (unas 3.000 millones) permitió dejar sentadas sólidamente las bases de la Genética humana, que hoy es considerada una disciplina indispensable para la Medicina.

Aún antes de estos grandes adelantos, algunas de las enfermedades hereditarias o genéticas comenzaron a disponer de tratamientos efectivos. La pionera entre ellas fue la fenilcetonuria, una enfermedad que provocaba un retraso mental intenso y finalmente el fallecimiento de los niños afectados. Desde 1960, la llamada "pesquisa neonatal" que consiste en obtener unas pocas gotas de sangre de todos los recién nacidos y someter esa sangre a pruebas de laboratorio, permitió el diagnóstico precoz de ésta y otras enfermedades (como la galactosemia), las cuales, una vez diagnosticadas al nacimiento, son pasibles de un tratamiento casi 100% efectivo.

En nuestro país, recientemente se impuso por ley nacional este tipo de pesquisa neonatal de unas pocas enfermedades genéticas, incluyendo las citadas (fenilcetonuria y galactosemia). Una vez que se tiene el diagnóstico, una dieta simple es una terapia muy efectiva en estas dos enfermedades. En la fenilcetonuria, el defecto genético estriba en el gen PAH, que codifica la enzima fenil-alanina-hidroxilasa, que falta en los niños afectados.

El déficit de esa enzima provoca la acumulación de grandes concentraciones del aminoácido fenilalanina en la sangre, lo cual a su vez les provoca un déficit metabólico cerebral que lleva a un retraso mental profundo. Eso se evita con una alimentación que provea cantidades mínimas y máximas del aminoácido fenilalanina, lo cual es facilitado en la actualidad por las normas sanitarias que obligan a colocar la concentración de fenilalanina en todos los alimentos envasados. Como esa dieta debe seguirla de por vida, se trató de obtener una curación mediante el reemplazo del gen anormal por uno normal, es decir, una “terapia génica”.

Sin embargo, a pesar de lo atractivo de este concepto de “terapia génica”, los intentos han sido poco fructíferos por varias razones. En primer lugar, el organismo humano posee varios trillones de células, cada una de las cuales tiene el gen anormal, y toda “terapia génica” se centra en modificar números muy grandes de células, mediante “vectores” que son generalmente virus inoocuos modificados para transportar un segmento génico humano. Es decir, se trata de “infectar” de modo inocuo millones de células para incorporarles el gen normal, lo cual es difícil de conseguir sin efectos colaterales nocivos. En segundo lugar, el “sitio” de incorporación del gen normal es, a menudo, sólo obra del azar, con lo cual al incorporar el gen normal puede producir otros efectos no deseables. En tercer término, los genomas (todo el material hereditario, o sea todo el ADN) funciona en forma integral, no en forma de módulos independientes unos de otros, lo cual plantea otros inconvenientes para que el gen normal a incorporar por terapia génica realmente cure la enfermedad.

De tal manera, hoy en día, sin dejar de investigar la terapia génica, el tratamiento dietético es la terapia básica tal como lo expresa la reciente revisión de van Spronsen y Enns (2010).

También la galactosemia era una enfermedad muy grave y frecuentemente fatal hasta que se extendió masivamente su diagnóstico precoz. En este caso, bebés de entre 10 y 15 días edad empiezan a mostrar manifestaciones graves, como el agrandamiento del hígado, enflaquecimiento, infecciones y un cuadro de emergencia. El gen afectado es el GALT (Galactose Uridyl Transferase) que integra el metabolismo de la galactosa.

Incidentalmente, cabe decir que todo el camino metabólico de la galactosa fue dilucidado en la Argentina por Luis Federico Leloir y sus colaboradores. Como los bebés galactosémicos no tienen la enzima codificada por ese gen, acumulan cantidades muy grandes de galactosa-1 fosfato, que produce daño al hígado y otros órganos.

Al suprimir los alimentos como la leche y sus derivados y reemplazándolos por glucosa y por hidrolizados de caseína, los bebés se recuperan, siempre que el diagnóstico se haya hecho en su momento. Sin embargo, la vida de estos bebés ya no corre peligro, hay ciertas manifestaciones secundarias, visibles en la adultez, que todavía requieren de investigación para eliminarlas totalmente en los portadores del gen anormal.

Estas enfermedades genéticas pertenecen al grupo de enzimopatías genéticas, que son casi siempre mendelianas recesivas, es decir que requieren estar anormales en los dos alelos que porta cada individuo para poder desarrollar la enfermedad. Las enzimopatías son un grupo de enfermedades en las cuales el diagnóstico molecular es muy preciso y son generalmente pasibles de tratamiento de prevención. Es el caso de la enfermedad de Sandhoff, que era endémica en las provincias de Córdoba y La Rioja, y su estudio por parte de los genetistas de la Universidad Nacional de Córdoba ha permitido detectar a los portadores inaparentes, con lo cual es posible en gran medida la prevención de la aparición de la enfermedad.

Es diferente la situación de los enfermos que son portadores de mutaciones dominantes, como la acondroplasia (con enanismo), poliquistosis renal, corea de Huntington, o

enfermedad de Marfan. Aquí, el diagnóstico molecular es también muy preciso, mediante reacción en cadena de la polimerasa o mediante secuenciación directa del ADN, pero las posibilidades de tratamiento radical son pobres. Se han hecho variados intentos de terapia génica pero con resultados nulos o pobres, dado que las proteínas codificadas tienen una actividad perjudicial (son inhibidoras de la normal o tienen una actividad tóxica), o simplemente al organismo no le alcanza con el producto de un solo gen normal.

Sin embargo, continúan los ensayos de tratamientos para estos casos. En unos pocos hay resultados positivos, tal como en la epidermólisis ampollar distrófica, enfermedad grave de la piel, en la cual ha sido exitosa la terapia molecular (Uitto, 2009).

Por otro lado, hay otras afecciones genéticas en las cuales aún se investigan los mecanismos básicos de la anomalía. En Argentina se han estudiado casos de infertilidad masculina humana en los cuales la espermatogénesis está bloqueada, y no se producen gametas o espermatozoides, supuestamente por causa genética. En algunos de estos casos se evidencia un bloqueo de la reparación normal de fracturas del ADN, dando lugar a un conjunto de anomalías de la meiosis y su bloqueo en la primera división meiótica (Sciurano et al. 2006).

Este breve pantallazo de los ensayos de tratamientos genéticos está dirigido a señalar que es un área de activa investigación y de crecimiento de nuestros conocimientos.