

Luis Alejandro Barrera Avellaneda

El Dr. Luis Alejandro Barrera Avellaneda es Ph.D. en Bioquímica y fue becado por la Comisión Fullbright. Cuenta con una Maestría en Ciencias, de la State University de New York, S.U.N.Y., Estados Unidos; y es Licenciado en biología y química de la UPTCT - Tunja, Colombia.



Su amplia experiencia como profesional, le ha llevado a desempeñar cargos como docente, funcionario público en áreas relacionadas con el fomento de la educación superior en el ICFES y en la Subdirección de Programas de Desarrollo Científico y Tecnológico de COLCIENCIAS. Igualmente, ha desarrollado investigaciones científicas tanto en Colombia como en el extranjero. Actualmente es profesor titular de la Pontificia Universidad Javeriana de Bogotá, en donde dirige el postgrado y el Instituto de Errores Innatos del Metabolismo en la Facultad de Ciencias.

Su vida de investigador y docente, ha dejado su impronta en importantes universidades como la de Los Andes en Bogotá, Colombia; la Universidad Del Valle en Cali, Colombia; y University of Miami - U.M.S., en los Estados Unidos.

Sus áreas de interés se han concentrado en los Errores Innatos del Metabolismo, la Bioquímica Clínica, la Enzimología, el Metabolismo y la Bioenergética, habiendo participado y dirigido numerosos proyectos de investigación.

Sus aportes han sido reconocidos por la comunidad científica nacional e internacional, y fue galardonado con el premio al Mejor Trabajo de Investigación, ACCB (2002); el Premio AFIDRO a la investigación Médica, Asociación de laboratorios farmacéuticos de investigación AFIDRO (2002); al Mejor trabajo de investigación en errores innatos del metabolismo - Segundo puesto, Sociedad Latinoamericana de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal (2001); el Aguila de la ciencia, ACCB (1993) y el International Fellowship Award, American Association of Clinical Chemistry (1985).

Para NOVA, Publicación Científica en Ciencias Biomédicas, es grato contar con el aporte del Dr. Barrera Avellaneda como miembro del Comité Editorial a partir del presente número, el cual abre sus páginas con una editorial de su autoría.

EDITORIAL

Los Errores Innatos del Metabolismo, fuente inagotable de conocimiento médico por más de un siglo, siguen sin diagnosticarse y tratarse en Colombia.

Luis Alejandro Barrera, BQ, PhD.

Dir. Instituto de Errores Innatos del Metabolismo, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C.
E-mail: abarrera@javeriana.edu.co

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son por definición defectos en la actividad de proteínas que ejercen funciones irremplazables en el metabolismo celular. El origen primario de esos defectos es el daño en los genes que codifican para esas proteínas. En el momento se conocen cerca de 600 de esos defectos pero el número de los mismos puede ser mucho más elevado dado que los hallazgos recientes indican que el genoma humano esta compuesto por cerca de 25.000 a 30.000 genes funcionales que codifican para más de cien mil proteínas.

Los EIM afectan cualquiera de los caminos metabólicos de los lípidos, azúcares, aminoácidos, hormonas, vitaminas entre otros, y su sintomatología varía de acuerdo al camino metabólico involucrado. En algunos casos las manifestaciones clínicas son devastadoras, en otras son moderadas o pueden incluso pasar desapercibidas a lo largo de la vida. La sintomatología puede confundirse inicialmente con otras enfermedades más comunes como la sepsis, las acidosis, la hipoglucemia, las hipotonías de origen no genético. Su aparición puede ser en el período neonatal y en este caso usualmente la enfermedad es devastadora y lleva a la muerte o a daños neurológicos severos e irreversibles; pueden aparecer después de la tercera o cuarta década o aún en épocas más avanzadas de la vida, con sintomatología mucho más moderada y que en ocasiones no guarda mucho

parecido con la misma enfermedad cuando se presenta en el recién nacido.

Los EIM son defectos monogénicos y como todas las enfermedades genéticas se pueden controlar o evitar la aparición de síntomas, pero no existe una curación definitiva. Por ejemplo, las aminoacidopatías, las acidemias orgánicas, los desordenes de ciclo de la urea y los desordenes de los carbohidratos se pueden tratar restringiendo los aminoácidos o los carbohidratos, hasta el punto de que algunos de esos pacientes bien tratados, pueden permanecer asintomáticos y llevar una vida prácticamente normal, pero requieren dieta de por vida pues el defecto primario: el daño en el gen, no desaparece con ese tipo de tratamiento.

La mayoría de los EIM son heredados en forma autosómica recesiva, ambos padres son portadores de la enfermedad pero por lo general son asintomáticos. La frecuencia de estas enfermedades individualmente son raras pero en conjunto afectan a cerca del 1% de los recién nacidos. Su diagnóstico se puede hacer midiendo la acumulación de metabolitos, el defecto en la actividad o en la estructura de la proteína o el defecto en el DNA mediante técnicas moleculares que se han desarrollado fundamentalmente en las ultimas tres décadas.

Más de cincuenta EIM, tienen manejo nutricional por ejemplo en la fenilcetonuria, la galactosemia o la

...

fructosuria se limita la ingesta de fenil alanina, galactosa o fructosa respectivamente unas diez se están tratando mediante el suministro de la enzima deficiente administrando plasma sanguíneo o la enzima purificada de fluidos biológicos, en otros casos se ha intentado el trasplante de órganos como hígado, riñón pero especialmente de médula ósea. Otra forma de tratamiento es la terapia de reemplazo enzimático (TRE); suministrando al paciente la proteína o la enzima defectuosa en la misma manera en que se trata la diabetes con insulina o la hemofilia con el factor VIII de la coagulación. Estas proteínas pueden provenir de tejidos humanos, o se pueden expresar en bacterias, levaduras o células de mamífero a las cuales se les ha introducido el gen normal de la proteína humana. Todas estas terapias son transitorias, la forma estable de reparar el defecto sería a través de la terapia génica (TG) que tiende a reemplazar el gen defectuoso por uno normal adicionándolo a las células mediante métodos químicos, físicos o usando virus o pistolas biológicas que permiten introducir en la célula el gen normal el cual se inserta en el citoplasma o en el genoma de la célula y que luego se replica, transitoriamente en el primer caso y en forma más permanente en el segundo. La inserción no controlada en el genoma tiene el riesgo de activar o desactivar genes produciendo tumores o interrumpiendo genes indispensables para la célula.

Desarrollo histórico de los errores innatos del metabolismo.

La noción de EIM fue planteada a comienzos del siglo pasado por el médico británico Sir. Archibald Garrod, quien estudiando la alcaptonuria, el albinismo y la cistinuria entre 1890 a 1908, propuso varios conceptos que luego vinieron a desarrollarse y comprobarse y que guardadas algunas proporciones muestran que los fundamentos estaban sentados desde entonces y que a medida que se ha venido

avanzando en las técnicas bioquímicas moleculares se han podido comprobar y extender en su alcance y aplicaciones.

Observó Garrod que en la alcaptonuria se almacenaba anormalmente el ácido homogentísico, en la cistinuria, la cistina y en el albinismo metabolitos de la tirosina y por extensión postuló que los llamados EIM son debidos a defectos en la acumulación de metabolitos por bloqueos en los caminos metabólicos debido a la deficiencia de una proteína.

Este concepto se vino a comprobar in extenso, con el uso de varias técnicas cromatográficas que permitían evidenciar la acumulación de ciertos metabolitos como la fenilalanina en la fenilcetonuria, la galactosa en la galactosemia, el glicógeno en las glicogenosis o los ácidos orgánicos en las acidemias. A medida que han venido avanzando los métodos de detección de moléculas pequeñas por ejemplo con el uso de la espectrometría de masas y la cromatografía de gases, ha sido posible observar la acumulación anormal de sustancias en sangre y orina hasta el punto de que no hace muchos años fue posible identificar cerca de 300 metabolitos en la orina y postular que enfermedades para las cuales no se había descubierto su origen como en las enfermedades mentales, sería posible identificar su causa viendo el aumento en la excreción de metabolitos anormales en la orina. Esto ha venido a confirmarse a través de años para más de quinientas EIM.

El defecto en la proteína paradójicamente sólo se vino a comprobar en el año de 1948 cuando fue posible medir la actividad deficiente de la enzima homogentísico oxidasa que es la proteína deficiente en la alcaptonuria, defecto que había sido postulado por Garrod en su libro de 1908. Posteriormente se han identificado más de 500 defectos en proteínas asociadas con enfermedades. La comprobación del efecto de las mutaciones la realizó por vez primera Linus Pauling en los años cincuenta cuando usando

electroforesis demostró que la diferencia entre la hemoglobina de las células falciformes y la hemoglobina normal sólo radicaba en el cambio de una valina por el ácido glutámico y que este cambio sutil era el responsable de toda la sintomatología asociada con esa enfermedad empezando por el defecto en el transporte del oxígeno, el cambio de morfología del glóbulo rojo que hace que se destruya más fácilmente, los problemas que ocasiona a nivel renal y la anemia característica de la enfermedad.

Propuso también que en muchas enfermedades las manifestaciones pueden ser tempranas como en la hemofilia en tanto que en otras “los eventos mórbidos pueden hacer su aparición tarde en la vida”. “La persona afectada puede pasar por la vida sin darse cuenta de su problema mientras esté protegido de las influencias externas que provocan las manifestaciones malsanas”. “Viendo que dos individuos de una misma especie aún los gemelos univitelinos no son exactos en su estructura y apariencia externa difícilmente se podría decir que son exactos en su estructura química. En verdad existe mucha evidencia de su individualidad química como de su especificidad química”

La afirmación de Garrod de la aparición tardía de algunas de estas enfermedades se ha venido a poner más en evidencia en la última década en las cuales se han descubierto un gran número de EIM de presentación tardía. En el caso de la leucodistrofia metacromática, enfermedad neurodegenerativa de muy rápida evolución y catastrófica cuando se presenta en el recién nacido, en las variantes adultas las manifestaciones son de tipo psicológico o psiquiátrico. En la enfermedad de Pompe de presentación neonatal, que afecta todos los órganos, el paciente muere por problemas cardiacos antes del segundo años de vida pero la forma adulta sólo se manifiesta por sintomatología muscular leve. Es también llamativa la clarividencia de Garrod cuando

afirma que no hay individuos idénticos y que por lo tanto la naturaleza química de la enfermedad es distinta en cada persona. Cada vez se descubre con más certeza que para la mayoría de los EIM dos hermanos con padres idénticos herederos de las mismas mutaciones presentan severidad distinta de la misma enfermedad comprobando lo que Garrod ya había anticipado, en el sentido de que hay factores no genéticos que influyen en la expresión de los genes.

Actualmente podríamos disentir de Garrod, cuando afirma que “la búsqueda de mutaciones menores no conspicuas en apariencia puede compararse con la búsqueda de una aguja en un pajar”. Sin embargo, esta afirmación tuvo vigencia hasta hace un par de años en que la secuenciación de genes se ha convertido en cosa rutinaria, enfrentándonos más bien a la dificultad de la confirmación de si esos cambios en el DNA, se reflejan en los cambios estructurales en la proteínas.

Siguiendo las enseñanzas de Garrod, Beadle y Tatum en los años cincuenta postularon la teoría de un gen una enzima y ellos y otros de sus contemporáneos plantearon la posibilidad del uso de los virus como vectores para TG. Una vez se descubrió que los virus invaden las células y utilizan su maquinaria para sintetizar los ácidos nucleicos y las proteínas necesarias para su replicación, se vislumbró el que se usaran como vectores para transportar DNA normal a la células de los pacientes que tenían daños genéticos especialmente los defectos monogénicos. Mucho se ha avanzado en ese campo, se ha logrado preparar vectores que transportan material genético al interior de la célula, se ha logrado direccionar los vectores a células específicas, se ha avanzado en el control de su inmunogenicidad, se ha aumentado su expresión usando promotores específicos, pero a medida que se resuelven algunos de los interrogantes surgen nuevas dificultades que

...

muestran la complejidad y la solidez de los mecanismos de defensa con que cuenta el organismo humano, que esta construido para no dejar penetrar moléculas extrañas sin ser identificadas y atacadas.

De lo expuesto anteriormente es evidente que Garrod sentó las bases hace cerca de cien años para comprender y estudiar los EIM y que se anticipó en muchos años a los desarrollos tecnológicos que hicieron posible la comprobación de sus teorías. Paradójicamente la detección oportuna de estos errores en la mayoría de los países no han corrido paralelamente con los logros alcanzados en los métodos de diagnóstico, pues dada la poca frecuencia de esos desordenes, no siguen siendo enfermedades a las cuales se les preste atención en la educación de los médicos, laboratoristas, nutricionistas, sicólogos, y aún de los genetistas que deben estar involucrados en el diagnóstico y tratamiento de esas enfermedades.

En contraposición, podemos reclamar en favor de los EIM, que su estudio ha dado pie para avances y logros muy importantes y variados en el campo de las ciencias biológicas. Muchos de los pasos intermedios de los caminos metabólicos se han descubierto gracias al estudio de los EIM en humanos o animales. El estudio de la mutaciones en la proteína y por tanto los conceptos de las diferentes estructura proteicas derivan de los conocimientos adquiridos en las proteínas mutadas causantes de los errores innatos del metabolismo. Muchos de los avances en aislamiento, clonación, purificación expresión de genes en bacterias o levaduras, estuvieron dirigidos a sintetizar proteínas para terapia sustitutiva de los errores innatos del metabolismo o a la reparación o sustitución de genes mediante la TRE y la TG.

En los últimos años se ha abierto paso el concepto de que quizás una sola terapia no sea suficiente para el tratamiento estas enfermedades y que será necesario una combinación de TG, tTRE, limitación de la síntesis de sustrato y el uso de moléculas

chaperonas para el tratamiento efectivo y seguro de estas enfermedades. Entre tanto, los IEM siguen siendo el motor para la comprensión de los mecanismos moleculares que permitan el tratamiento efectivo de estas enfermedades.

En nuestro país el estudio de estas enfermedades ha sido relegado por las prioridades del sistema de salud como las enfermedades infecciosas, urgencias reales, pero que no deben ser excusa para que en las universidades no se enseñen a profundidad estos temas y para que no se trabaje en el tratamiento de estos desordenes. Desde el punto de vista social un sólo colombiano que padezca o tenga un miembro de familia con una enfermedad tan severa como ordinariamente se presentan estos desordenes, tiene el derecho de recibir ayuda del sistema de salud, el cual hasta ahora los ha mantenido huérfanos y al margen de prácticamente cualquier ayuda.

En lo que respecta al tratamiento avanzado, terapia génica, terapia de reemplazo enzimático, son canteras inconmensurables de avance científico que no debería posponerse como fuente de formación de médicos nutricionistas, laboratoristas biólogos moleculares e investigadores en cada una de esas disciplinas.

Si bien es cierto hemos hecho avances sustantivos en estos campos, existe una brecha enorme especialmente en la sospecha y en el tratamiento de estas enfermedades entre los países desarrollados y Colombia desaprovechando esta fuente de conocimiento y lo que es más grave no dispensando a los pacientes las posibilidades de diagnóstico y tratamiento que les brinda la medicina moderna. Vivimos en un país con muchas carencias pero rico en imaginación y con recursos humanos que estamos desaprovechando en Colombia, pues personas muy calificadas están emigrando a otros países en busca de sitios donde realizar

su talento y practicar sus profesiones acorde a los avances de la ciencia. Mientras tanto los pacientes en nuestro país siguen sin que se les brinde la atención que les corresponde.

En esta situación gran parte de la culpa está en las universidades que no están brindando los conocimientos teóricos o de investigación que forman al estudiante en la necesidad de diagnosticar, tratar e investigar estas enfermedades raras en su frecuencia, pero fuente inagotable de conocimiento y cuya comprensión hace más fácil el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades más comunes como la obesidad, las dislipidemias y todo defecto que tenga un factor molecular asociado. Estas enfermedades para la generalidad de los médicos siguen considerándose como enfermedades de libro, mientras tanto los pacientes pasan por los

consultorios sin que se les haga el diagnóstico, complicándose y finalmente clasificándoseles como, sepsis, secuelas de hipoxia perinatal, hipotonías retardos en el desarrollo o mental o muertes por causas no esclarecidas. De otra parte esta falta de conocimiento, conciencia y presión social y profesional, hace que las autoridades de la salud presen poca o ninguna atención a su estudio y que las inversiones en investigación en EIM, hayan estado ausentes hasta ahora de la financiación del Ministerio de Salud y el que actualmente los sustituyó, el Ministerio de la Protección Social.

Referencias

- Scriver C., Childs B., Garrod's Inborn Factors in Disease. 1989 Oxford University Press. New York
Garrod A. Inborn Errors of Metabolism. 1923 Oxford University Press. England