

## **50 años de diagnóstico precoz de Metabolopatías en España**

El Consejo Científico de la Fundación Ramón Areces, según consta en el acta de la reunión celebrada el 8 de octubre de 2018, propuso la celebración de una Jornada de Conmemoración de los 50 años de Cribado de Metabolopatías en España en la que se solicitará la intervención del Director del CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Dr. Pablo Lapunzina, del especialista en cribado genómico y representante adjunto de España en el Committee for Rare Disease de las Naciones Unidas, Dr. Francesc Palau y, muy en particular, de la Directora del Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM), Dra. Magdalena Ugarte.

El Plan Nacional de Detección en el neonato de alteraciones moleculares que, si no se tratan adecuadamente de inmediato, cursan con gravísimas discapacidades intelectuales y funcionales, fue establecido en 1968 en la Universidad de Granada, cuando se aprobó el proyecto que había presentado a la Dirección General de Sanidad (fig. 1 y 2). Confié acto seguido la dirección del Centro que se creó con este motivo (CIAMYC, Centro de Investigación de Alteraciones Moleculares y Cromosómicas) a la Dra. Magdalena Ugarte que, desde aquel momento, ha sido la piedra angular de todas las etapas que han conducido al notable incremento de las enfermedades metabólicas detectadas precozmente en los niños recién nacidos. Gracias a estas actividades, muchos niños españoles han podido crecer con total normalidad a pesar de poseer un defecto genético

que de no haber sido detectado a tiempo hubiera supuesto un deterioro neuronal irreversible.

La puesta en marcha del Centro en Granada representaba la primera etapa de las previstas al regreso de mi visita al Prof. C.T. Woolf, auténtico pionero en la materia, quien en su escrito del 10 de enero de 1968 (fig.3) ya advertía que “el diagnóstico no debe limitarse a la *fenolcetonuria* sino que debe ampliarse a otros errores congénitos del metabolismo que puedan tratarse”.

Rápidamente se iniciaron los pasos (fig.4) que condujeron a la instalación en la Delegación en Granada de la Dirección General de Sanidad de unos laboratorios adecuadamente dotados. En enero de 1969 se recibió la visita en el Centro de Investigaciones de Granada del Director General de Sanidad (fig.5, 6 y 7).

Las enfermedades metabólicas hereditarias, paradigma de enfermedades infrecuentes, aparecen por primera vez en la literatura médica en 1902, cuando el Dr. Archibald Garrod –médico bioquímico del Hospital St. Bartholomew de Londres- describe la *alcaptonuria*, la más “aparente” enfermedad rara, ya que la orina se ennegrece inmediatamente después de su emisión debido a la oxidación del ácido homogentísico que se elimina, fruto del metabolismo de la tirosina. Seis años más tarde presentó al Real Colegio de Médicos de Londres cuatro “errores congénitos del metabolismo”: el albinismo, la alcaptonuria, la cistinuria y la pentosuria.

En 1934, el bioquímico y médico noruego A. Fölling descubrió la fenilcetonuria, al detectar ácido fenilpirúvico en la orina de pacientes con retraso mental. Fue el microbiólogo norteamericano Guehrie quien en los años 60 desarrolló un ensayo cromatográfico que ponía de relieve la presencia de fenilalanina en la sangre del recién nacido.

En España, se inició la cromatografía de aminoácidos por la Dra. Ugarte en el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Granada (CIAMYC) en 1967, generalizándose a continuación en Barcelona (Dr. Juan Sabater), Murcia (Dr. Lozano Teruel),... conduciendo a la aprobación de un Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad y la constitución del Real Patronato al final de los años 70. La investigación relativa a estas alteraciones infrecuentes se incorporó desde el primer momento a los concursos científicos de la Fundación Ramón Areces, junto a los cursos sobre “bioquímica perinatal” que impartía el Prof. Emilio Herrera.

En el mes de junio de 1973, patrocinado conjuntamente con la Dirección General de Sanidad, la Universidad de Granada y el CSIC, tuvo lugar un importante “Simposio sobre detección y tratamiento de enfermedades metabólicas hereditarias” (fig.8 y 9), que reunió a relevantes especialistas de todo el mundo.

Antes de trasladar el Centro de la Universidad de Granada a la Autónoma de Madrid, en 1973, cuando se habían realizado análisis en más de 15,000 neonatos, se presentó el informe correspondiente con los resultados obtenidos (fig.10).

La capacidad diagnóstica inicial se amplió posteriormente a más de 30 errores metabólicos gracias a la espectrometría de masas. Desde hace varios años a todos los recién nacidos se practica la “prueba del talón”.

En marzo de 1973 se constituyó, con los doctores Ignacio Villa Elizaga, Joan Sabater Tobella y Alberto Sols, el Instituto Nacional de Bioquímica Perinatal. Años más tarde, es la “Asociación Española para el Estudio de las Metabolopatías Congénitas”, relacionados con el CEDEM (UAM), la que firma un acuerdo de colaboración con la Consejería de Salud y Bienestar Social de la Comunidad Autónoma de Madrid (fig.11).

El Plan Nacional de Prevención de Minusvalías se había consolidado: en 1975 incluyó la detección de hipotiroidismo congénito (Dra. Gabriela Morreale) y en 1985 se llevaron a cabo las transferencias de determinación a las Comunidades Autónomas.

Este proceso ha constituido en su conjunto un gran éxito preventivo, que ha contado con el apoyo prioritario de la Fundación Ramón Areces, de la excelente iniciativa que representó el CIBERER y, muy en particular, de las múltiples asociaciones de familiares de pacientes de enfermedades raras, que representan hoy en día una gran esperanza en el horizonte médico asistencial de una patología que sólo es “rara” en quienes no la sufren, ya que es evidente que los porcentajes no tienen en medicina más que un valor estrictamente epidemiológico.

En Europa –como indica el Dr. Manuel Palacín en su contribución a la revista de la SEBBM de enero-junio 2018- se consideran “raras” las

enfermedades que afectan a no más de uno por cada dos mil nacimientos, lo que supone 260 mil pacientes en la Unión Europea (508 millones de habitantes). En la base de datos “Online Mendelian Inheritance in Man” (OMIM) se describen las características genotípicas de unos 10 mil trastornos monogénicos. Los genes responsables se han identificado en aproximadamente la mitad de los casos. El objetivo del International Rare Diseases Research Consortium (IRDRC) es desarrollar para el año 2027 al menos mil nuevas terapias de enfermedades infrecuentes. El grupo de Palacín –ver la excelente descripción que hace de las bases moleculares de la reabsorción renal de aminoácidos- contribuirá sin duda a hacer posible tan relevante meta biomédica.

La progresiva personalización de la medicina, el descubrimiento de la singularidad en cada momento de la existencia humana, pone de relieve la importancia de poder destinar progresivamente unos fondos mayores a la investigación biomédica, que demuestra que, en términos científicos, lo imposible no existe. Lo que no puede ser es que actualmente se destinen más de 4000 millones de dólares al día a armas y gastos militares cuando miles de personas mueren de hambre y de extrema pobreza. Es necesario un nuevo concepto de seguridad que no sólo se ocupe de las fronteras y territorios sino de los habitantes de dichos territorios: una vida digna que, según las Naciones Unidas, representa acceso a los alimentos, al agua potable, a servicios de salud y educación de calidad, desde la primera infancia.

Los equipos de investigadores coordinados en el CIBERER y alentados por las asociaciones de enfermos y de familiares, llevarán a cabo sin duda la “hoja de ruta” adecuada para la prevención de alteraciones irreversibles.

La importancia que la Fundación Ramón Areces viene concediendo a las enfermedades raras (fig.12) se demuestra, una vez más, en las importantes cantidades que se dedican a dicha prevención en el IX Concurso Científico que acaba de hacerse público (de 2.582,454 € destinados a investigación científica, 1.184,000 se destinan a enfermedades infrecuentes, además de los 600,000 € destinados específicamente al cribado genético).

El Plan de Cribado Genético tiene como misión llevar a cabo la caracterización precisa del defecto molecular a través de la determinación de la mutación genética causante de la enfermedad. Este proceso sólo puede llevarse a efecto con la secuenciación del gen o genes mutados, un proceso que no ha sido posible hasta el desarrollo de la denominada “secuenciación masiva”. En efecto, mediante esta técnica se lleva a cabo la lectura completa del genoma, lo que permite localizar el gen mutado y, aún más importante, las características específicas de la mutación. El conocimiento de estos detalles son claves para el diseño del tratamiento, dado que permitirá la elección del factor o cofactores, cambios en la dieta o, incluso, en su caso, los fármacos adecuados. En enero del año 2015, la Dra. H.C. Hooward, de la Universidad de Uppsala, publicó en Science (fig.13) la importancia que podría tener en la investigación genómica en la prevención de las enfermedades moleculares.

Se propone llevar a cabo un plan piloto conjunto del CEDEM con el CIBERER y el Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras del Hospital San Juan de Dios de Barcelona, para determinar si la “prueba del talón” –que actualmente diagnostica una treintena de alteraciones metabólicas– podría incluir la detección genómica, ampliándose de este modo la capacidad preventiva de otras alteraciones patológicas infrecuentes.

El proyecto piloto incluirá múltiples aspectos, desde los técnicos de secuenciación NGS y análisis bioinformático, a los relativos al asesoramiento genético, pasando por los aspectos del análisis de secuencia y emisión de informes de resultados del cribado. La publicación “*Genome Sequencing in Newborn Screening?*”, de 2015, aportada por el Dr. Francesc Palau, destaca el relieve que tendría dicha ampliación para la prevención de estas alteraciones, de las cuales ya se han descrito más de 5.000.

Supervisará este proyecto, que se pretende ampliar a otros centros hospitalarios en 2020, el Dr. Pablo Lampusina, Director Científico del CIBERER.

La Dra. Belén Pérez, coordinadora de esta Jornada, ha contribuido en primer lugar a las actividades del CEDEM, que cuenta hoy con la colaboración de unas cincuenta personas y constituye la proyección joven de una institución que tiene sus raíces hace más de 50 años. En este periodo de tiempo se han diagnosticado más de 5000 casos de metabolopatías (fig.14), lo que ha modificado para muchos de los

pacientes el curso natural de la enfermedad, disminuyendo de forma drástica la morbilidad y la mortalidad y favoreciendo la prevención en numerosas familias. Además de confirmar el diagnóstico bioquímico han sido capaces de identificar en la mayoría de los casos el gen responsable de la patología y, utilizando pruebas funcionales diseñadas *ad hoc*, predecir el fenotipo y aplicar una terapia específica basada en el genotipo. En la actualidad los objetivos del CEDEM están dirigidos a mejorar y acelerar el diagnóstico de las enfermedades metabólicas hereditarias utilizando una combinación de herramientas "ómicas" -genómicas, transcriptómicas, metabolómicas, metilómicas- con un propósito preventivo y terapéutico.

El Dr. Francesc Palau, pediatra-investigador con una destacada trayectoria en genética médica, ha contribuido al estudio fisiopatológico de la ataxia de Friedreich y otras alteraciones de esta naturaleza que requieren un profundo conocimiento de la genética y epigenética. Su artículo titulado "*Fenotipos, genes y moléculas: la necesidad de investigar en enfermedades raras*", publicado en la Revista de la SEBBM del pasado mes de marzo, resume muy bien el gran alcance de las lecciones a aprender y remedios a aportar con una visión patológica progresivamente personalizada. Es particularmente interesante el planteamiento de las axonopatías en las enfermedades neurodegenerativas.

\*\*\*\*\*

Al término de esta Jornada de "50 años de Cribado Neonatal en España, ¿cómo afrontamos el futuro?", quiero en primer lugar recordar con



profunda gratitud a todos los que han hecho posible –personas e instituciones- los logros ya alcanzados. Y reconocer, con confianza hacia el futuro, a quienes se disponen a ampliar el espectro y fiabilidad preventivos de enfermedades infrecuentes. En particular, al Dr. Lampusina, en tanto que Director Científico del CIBERER.

Mi reconocimiento más sincero se extiende a quienes han intervenido en estas Jornadas, Asociaciones de Familiares de Pacientes incluidas. Les ruego que formen parte del Consejo Asesor que se constituirá con el fin de orientar, con el profundo conocimiento que tienen de este tema, las acciones que sean necesarias para la adecuada puesta en práctica del proyecto piloto, y aconsejar, cuando éste lo requiera, al Director Científico del CIBERER. Será presidido por la Dra. Ugarte.

A ella quiero dedicar las últimas palabras de clausura, entregándole un escrito (fig.15 ) que termina así:

“Me complace mucho rendirle homenaje al tiempo que le ruego siga trabajando con el mismo entusiasmo que lo ha hecho hasta ahora. “El deber supremo es seguir”, escribió Pedro Salinas.

Federico Mayor Zaragoza

15 de enero de 2019.