

## ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO. AVANCES EN EL DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICA

JAUME CAMPISTOL

Servicio Neuropediatría, Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Barcelona, España

**Dirección postal:** Jaume Campistol, Servicio Neuropediatría, Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Passeig Sant Joan de Déu 2, Esplugues de Llobregat 08950, Barcelona, España

**E-mail:** jaime.campistol@sjd.es

### Resumen

Las novedades en el campo de los errores innatos del metabolismo (EIM) son espectaculares. Se han descrito nuevos EIM, se conoce mejor sus bases fisiopatológicas y las implicaciones para el organismo. Con la llegada de las nuevas técnicas de metabolómica, lípidómica y genómica se han multiplicado los avances en el diagnóstico y permiten explorar nuevas opciones terapéuticas. Se ha establecido una nueva clasificación de los EIM en base a los más de 1.450 EIM identificados. Está irrumpiendo una nueva especialidad, que es la medicina metabólica. El cribado neonatal se está empezando a universalizar y nos permite hoy en día, con tandem masas, el diagnóstico de más de 20 enfermedades metabólicas del período neonatal que tienen opciones de tratamiento. Se están creando unidades de EIM para adultos para seguir niños con EIM que sobreviven a la enfermedad y con cada vez mejor calidad de vida y se diagnostican EIM que debutan en la adolescencia o la edad adulta. Aparecen las terapias personalizadas y las guías de práctica clínica para muchos EIM. Finalmente están emergiendo cada vez nuevas opciones terapéuticas que permiten una mayor supervivencia y mejor calidad de vida. La terapia génica convencional ya se está aplicando en algunos EIM. Sin embargo, las estrategias de edición de genes con terapias de ARN pueden permitir corregir la mutación genética minimizando los problemas asociados con la terapia génica de compensación convencional.

**Palabras clave:** EIM, cribado metabólico ampliado, EIM del adulto, metabolómica, genómica, terapia génica.

### Abstract

*Inborn errors of metabolism. Advances in diagnosis and therapeutic*

The advances in the field of inborn errors of metabolism (IEM) are spectacular. New IEM have been described, their pathophysiological bases and implications for the organism are better known. With the advent of new metabolomics, lipidomics and genomics techniques, advances in diagnosis have multiplied and allow new therapeutic options to be explored. A new IEM classification has been established based on the more than 1.450 IEM identified. A new specialty is emerging, which is metabolic medicine. Neonatal screening is becoming universal and allows us today, with tandem mass, to diagnose more than 20 metabolic diseases of the neonatal period, with treatment options. IEM units for adults are being created to follow-up children with IEM who survive the disease and with an increasingly better quality of life, and some IEM that start in adolescence or adulthood are diagnosed. Personalized therapies and clinical practice guidelines appear for any IEM. Finally, new therapeutic options are emerging day to day that allow a longer survival and better quality of life. Conventional gene therapy is already being applied in some IEM. However, gene editing strategies with RNA therapies may allow the correction of the genetic mutation, minimizing the problems associated with conventional compensation gene therapy.

**Keywords:** IEM, expanded metabolic screening, adult IEM, metabolomics, genomics, gene therapy.

Los errores innatos del metabolismo (EIM) comprenden un grupo heterogéneo de trastornos causados por mutaciones que producen un defecto en una enzima o en un transportador, lo que conlleva a la alteración de la vía metabólica regulada por una proteína. Como consecuencia, se pueden producir tres posibles defectos: acúmulo del sustrato, déficit del producto o una activación de rutas metabólicas alternativas con producción de metabolitos tóxicos y, en general, consecuencias deletéreas sobre la homeostasis celular. Estas alteraciones se traducen en variadas manifestaciones clínicas y bioquímicas y un estado de enfermedad que puede ir desde manifestaciones leves a formas letales. Aunque individualmente son enfermedades raras o muy poco frecuentes, su incidencia global se estima que es de 1 por cada 800 recién nacidos<sup>1,2</sup>.

Los mecanismos patológicos implicados en EIM son complejos, por lo que es muy importante el conocimiento específico de la fisiopatología de cada enfermedad para investigar sobre posibles terapias.

Las novedades que están apareciendo en este campo son enormes, emergen nuevas enfermedades, se conocen mejor los mecanismos fisiopatológicos, aparecen nuevas técnicas diagnósticas, la genética aporta el conocimiento de muchas enfermedades y aparecen cada vez mayores opciones terapéuticas, muchas de ellas con terapias personalizadas. El campo de los EIM ya constituye una verdadera especialidad como es la medicina metabólica. Revisaremos brevemente algunas de las novedades en el campo de los EIM, que puedan ser de interés para el neuropediatra.

## Novedades en los errores innatos del metabolismo

### Nueva definición

El concepto actual de los EIM va más allá de un simple “stop” en una vía metabólica que hace que se acumulen compuestos anómalos (como en la fenilcetonuria con un aumento de fenilalanina), o que moléculas esenciales para el funcionamiento cerebral estén deficitarias (como el defecto de dopamina en el déficit de tirosina hidroxilasa). El avance en las técnicas de secuenciación masiva han detectado muchos nuevos

defectos que finalmente se han incluido en el concepto ampliado de EIM porque tienen como único condicionante que en su fisiopatología esté implicada la bioquímica, independientemente de la existencia o no de un marcador en plasma, orina o líquido cefalorraquídeo<sup>2,3</sup>. Para definir el metabolismo se utiliza pues un enfoque inclusivo, cubriendo cualquier condición en la que la alteración primaria de una vía bioquímica es intrínseca a características bioquímicas, clínicas y/o fisiopatológicas específicas, independientemente de si existen anomalías en las pruebas bioquímicas de laboratorio actualmente disponibles<sup>4</sup>. Así pues, cualquier enfermedad de origen genético que tenga en su fisiopatología una disrupción de la bioquímica se puede considerar como un EIM. Además de las causas genéticas de los EIM, se reconoce cada vez más que sus fenotipos clínicos están asociados también con cambios epigenéticos. Existen actualmente más de 1.400 EIM diferentes y se incluyen defectos nuevos como la “remodelación lipídica” que afectan el recambio de moléculas lipídicas de las membranas celulares o funciones celulares como la “autofagia” o el “tráfico de moléculas”. La inmensa mayoría de las enfermedades que se incluyen en el concepto ampliado de EIM son enfermedades con repercusión en el sistema nervioso (80%) y tienen una alta incidencia en la edad pediátrica.

### Nueva clasificación de los EIM

La nueva clasificación de trastornos metabólicos hereditarios difiere de los enfoques anteriores valorando la participación de la vía metabólica y los mecanismos patogénicos, para una mejor comprensión de las interconexiones entre muchas condiciones individuales que pueden compartir características funcionales, clínicas y de diagnóstico. Incluye cualquier condición genética primaria en la que la alteración de una vía bioquímica sea intrínseca a características bioquímicas, clínicas y/o fisiopatológicas específicas. Agrupa casi todas las enfermedades monogénicas cuya fisiopatología subyacente puede considerarse “metabólica” e incluye aproximadamente 1.450 trastornos metabólicos divididos en 24 categorías que comprenden 124 grupos (Tabla 1)<sup>3,4</sup>. La base de datos completa se puede consultar en [www.icimd.org](http://www.icimd.org).

**Tabla 1** | Clasificación de los Trastornos Metabólicos Congénitos<sup>3,4</sup>

- 1) Trastornos del metabolismo de los aminoácidos
- 2) Trastornos del metabolismo de péptidos y aminas
- 3) Trastornos del metabolismo de los carbohidratos
- 4) Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y cuerpos cetónicos
- 5) Trastornos del metabolismo de sustratos energéticos
- 6) Trastornos relacionados con el ADN mitocondrial
- 7) Trastornos de la fosforilación oxidativa codificados por el núcleo
- 8) Trastornos de la biosíntesis del cofactor mitocondrial
- 9) Trastornos del mantenimiento y replicación del ADN mitocondrial
- 10) Trastornos de la expresión génica mitocondrial
- 11) Otros trastornos de la función mitocondrial,
- 12) Trastornos de la reparación/corrección de metabolitos
- 13) Trastornos diversos del metabolismo intermediario
- 14) Trastornos del metabolismo de los lípidos
- 15) Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas
- 16) Trastornos del metabolismo de bases nucleicas, nucleótidos y ácidos nucleicos
- 17) Trastornos del metabolismo del tetrapirrol
- 18) Trastornos congénitos de la glicosilación
- 19) Trastornos de la biogénesis, dinámica e interacciones de los orgánulos.
- 20) Trastornos de la degradación de moléculas complejas
- 21) Trastornos del metabolismo de vitaminas y cofactores
- 22) Trastornos de oligoelementos y metales
- 23) Trastornos de neurotransmisores
- 24) Trastornos metabólicos endocrinos

### Enfermedades metabólicas del adulto

Hasta hace poco los EIM se consideraban una especialidad pediátrica, pero se están diagnosticando cada vez más enfermedades metabólicas de aparición en el adolescente o en la edad adulta a medida que se dispone de nuevas técnicas de metabólomica y de diagnóstico molecular. Basta citar algunas como la enfermedad de Fabry, homocistinuria, enfermedad de Wilson, adrenoleucodistrofia ligada al X (A-XLD), porfiria y otras enfermedades lisosomales de debut más tardío<sup>1,4</sup>. La severidad clínica y la edad de inicio vienen moduladas por las diferencias en la actividad de la proteína residual posiblemente relacionados con varios factores genéticos y epigenéticos.

Otra novedad es la aparición en los últimos años de unidades de enfermedades metabólicas de adultos. Muchos niños con EIM viven más tiempo y con mayor calidad de vida gracias a los nuevos tratamientos y una mejor atención para evitar las descompensaciones metabólicas. Ló-

gicamente llegan a la edad adulta y precisan de los servicios adecuados y formados en estas enfermedades. Además del seguimiento en estas unidades por parte de los médicos de adultos, se diagnostican también nuevos EIM en el adulto.

### Cribado metabólico neonatal

La detección precoz de un EIM se inició en la década de los años 60 con el desarrollo a partir de una gota de sangre recogida en papel de filtro y mediante una prueba bacteriológica capaz de identificar la elevación de los niveles de fenilalanina (test de Guthrie). El conocimiento temprano del trastorno permitió el tratamiento precoz de la fenilcetonuria (PKU) mediante restricción dietética del aminoácido fenilalanina. La ampliación del cribado metabólico neonatal más allá de la PKU se ha producido en gran parte como resultado de la introducción de la espectrometría de masas en tándem, que permite analizar múltiples metabolitos en una sola muestra de sangre<sup>5</sup>.

En el año 2005 se llegó a un consenso para identificar los trastornos que deberían ser cribados. Se incluía un panel principal con 29 patologías genéticas tratables y un segundo nivel 25 patologías más, que también serían susceptibles de ser incluidas. De acuerdo con estas recomendaciones en algunos países ya se está cribando para más de 50 condiciones genéticas y en otras áreas se criban menos enfermedades o incluso en otras no existe aún instaurado el cribado.

Es predecible que, en un futuro próximo, los programas de cribado adoptarán las diferentes tecnologías emergentes y ampliarán más aún el número de trastornos congénitos detectados y con opciones reales de terapia.

Estas enfermedades pueden dar lugar a graves problemas neurológicos con defectos de energía y/o acúmulo de moléculas tóxicas. La clínica aparece en situaciones de descompensación metabólica, cuando hay un aumento de necesidades energéticas o cuando disminuye el aporte alimenticio. Si no se detectan y tratan en el período neonatal pueden dejar graves secuelas como la aciduria glutárica tipo I, déficit de biotinidasa o conducir al éxitus.

Por otro lado, existe un gran interés en la inclusión de algunas enfermedades con posibilidades de tratamiento en período presintomático (enfermedades de Pompe, Krabbe, Fabry, Gaucher, Wilson, mucopolisacaridosis tipo I-II, A-XLD o atrofia espinal tipo I) en los programas de cribado ampliado<sup>5</sup>.

### Novedades en el diagnóstico de los EIM

Los EIM presentan una marcada heterogeneidad y pueden afectar prácticamente a todas las funciones y órganos, con especial predilección por el sistema nervioso. Los progresos en el conocimiento y el disponer de métodos bioquímicos más precisos están permitiendo diagnosticar muchos más EIM. Todo ello es atribuible a que se piensa más en ellos y se dispone de más medios (metabolómica y genómica) para el diagnóstico. Hace un tiempo pasaban absolutamente desapercibidos y se incluían en apartados tan dispares como sufrimiento fetal, anoxia neonatal, fallo multiorgánico, sepsis o paro cardiorespiratorio, a las que finalmente se atribuía la causa del éxitus. Cuando se efectuaban estudios patológicos tampoco se identificaba una causa

concreta, transcurridos unos años aparecía otro hermano o familiar con la misma presentación y evolución, y entonces se planteaba la posibilidad de un EIM<sup>4,6</sup>.

Otro avance es el estudio de los lípidos en un sistema biológico mediante la lipidómica. Se trata del análisis del perfil lipídico completo dentro de una célula, tejido u organismo y sus funciones biológicas con respecto a la expresión y función de las proteínas que intervienen en el metabolismo lipídico. Analiza la totalidad de los lípidos en las células, una de las cuatro moléculas biológicas, juntamente con las proteínas, los azúcares y los ácidos nucleicos<sup>7</sup>.

Con las técnicas genéticas de secuenciación masiva se han detectado muchos nuevos defectos, los cuales finalmente se incluyeron en el concepto ampliado de EIM porque tienen como único condicionante que en su fisiopatología esté implicada la bioquímica.

Rara vez son la consecuencia de mutaciones de un solo gen, sino de las perturbaciones causadas en la red celular relacionada. Los enfoques sistemáticos que integran información multiómica y bases de datos en redes biológicas han permitido ampliar el conocimiento de estos complejos trastornos<sup>8</sup>. Ayudan a dilucidar los mecanismos moleculares que subyacen al nuevo EIM, para descubrir la importancia de la enfermedad asociada, identificar nuevos biomarcadores y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.

Un ejemplo de ello son las enfermedades mitocondriales, que tradicionalmente se les considera difíciles de diagnosticar clínicamente y a nivel molecular<sup>9</sup>. Sin embargo, los nuevos enfoques de secuenciación, particularmente la secuenciación del genoma completo (WGS), han cambiado el panorama. El análisis combinado del ADN nuclear y ADN mitocondrial (mtDNA) permite el diagnóstico rápido para muchos pacientes.

### Novedades terapéuticas en los EIM

Las terapias tradicionales tratan de reducir los sustratos, reemplazar el producto no formado, que puede ser esencial y suplementar con cofactores. También se emplea la activación de vías alternativas para la eliminación de productos intermedios tóxicos, como en el caso de

los defectos del ciclo de la urea y para algunas condiciones, se dispone de la terapia de reemplazo enzimático (TRE) o el trasplante hepático. El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (alo-TPH) se ha adoptado como una estrategia terapéutica para muchos EIM, debido a la capacidad de las células derivadas de donantes para suministrar enzimas de por vida a tejidos y órganos deficientes. Sin embargo, el beneficio clínico del alo-TPH se limita a un pequeño número de EIM y todavía se asocia con toxicidad a largo plazo y mortalidad relacionada con el trasplante<sup>1, 2, 10</sup>.

En los últimos años se han desarrollado otras estrategias eficaces para tratar estas enfermedades. Uno de los enfoques prometedores a corto plazo es el uso de agentes capaces de interactuar con proteínas para estabilizarlas, inhibirlas o activarlas. Es aquí donde entra el concepto de “pequeñas moléculas” que es muy amplio y abarca un elevado número de compuestos químicos de bajo peso que comprende tanto moléculas naturales como sintetizables, que con propiedades químicas adecuadas pueden cruzar activa o pasivamente la barrera hematoencefálica. Entre las terapias de pequeñas moléculas destacan las chaperonas farmacológicas (cofactores o sustratos como el diclorhidrato de sapropterina para la PKU), los inductores de lectura (como el cloranfenicol en la enfermedad de Hurler), inhibidores de sustrato (miglustat para la enfermedad de Gaucher), reguladores de la proteostasis (lacidipina, en la enfermedad de Gaucher) y los inductores de autofagia (para enfermedades de depósito lisosomal)<sup>1, 2</sup>.

### Terapia génica en EIM

La compensación del defecto genético primario se considera actualmente como la última estrategia de tratamiento para los EIM. En la terapia génica convencional, se administra al huésped un vector que contiene la secuencia de ADN codificante (ADNc) correcta del gen defectuoso. Este método en realidad representa un enfoque de compensación, ya que el defecto genético endógeno no se corrige<sup>11</sup>. La terapia génica se ha aplicado con éxito en modelos preclínicos de EIM, incluidas glucogenosis 1a, hipercolesterolemia familiar, deficiencia de ornitina-transcarbamilasa (OTC), tirosinemia tipo 1

y deficiencia de alfa-1 antitripsina y con otros ensayos en curso. Sin embargo, cuando se utilizan virus convencionales, la falta de control de la integración puede causar mutagénesis por inserción y, en consecuencia, efectos secundarios graves, como el cáncer. Además la terapia génica compensatoria convencional tiene otros inconvenientes: a) limitación del tamaño del ADNc que se puede clonar en un vector viral y comprometer la terapia viral para genes con una secuencia de codificación larga, b) la falta de control sobre la expresión del ADNc recién introducido que podría limitar la eficacia de la terapia, c) la necesidad de múltiples vectores para expresar diferentes isoformas del gen (o la selección de una isoforma de ADNc específica para la transferencia) que podría comprometer la terapia génica para ciertas enfermedades.

Las estrategias de edición de genes tienen como objetivo corregir la mutación genética real, al tiempo que evitan los problemas asociados con la terapia génica de compensación convencional. La edición de genes emergentes, como CRISPR-Cas<sup>9</sup>, en los que el ADN del organismo huésped se edita en una ubicación precisa, pueden tener un potencial terapéutico superior. Estas estrategias también se pueden reutilizar para normalizar los cambios en la expresión génica que se producen como consecuencia del defecto genético. Debido a que las alteraciones epigenéticas en los EIM son potencialmente reversibles, esta terapia puede ofrecer nuevas oportunidades para el tratamiento de pacientes con EIM<sup>10</sup>. Dependiendo del tipo de estrategia empleada, las terapias de ARN ofrecen la versatilidad para reemplazar, complementar, corregir, suprimir o eliminar la expresión de un gen. Actualmente, hay más de una docena de medicamentos basados en ARN aprobados para uso clínico, incluidos algunos para EIM y muchos otros en diferentes etapas de desarrollo. Las terapias basadas en ARN incluyen oligonucleótidos antisentido, aptámeros, pequeños ARN de interferencia, pequeños ARN de activación, microARN, lncRNA y ARN mensajero<sup>11</sup>. Existen ya ARNm candidatos para EIM en ensayos clínicos. Las aplicaciones enfocadas en el hígado incluyen terapia de ARNm para acidemias orgánicas, deficiencia OTC y PKU.

Parece que no hay límite para las terapias de ARN. Los datos recientes con ARNt diseñados que pueden suprimir los codones de terminación prematura sugieren la posibilidad de que un solo fármaco de ARNt se pueda usar para tratar múltiples enfermedades, indicado para pacientes con el mismo tipo de mutaciones sin

sentido, que en general representan aproximadamente el 11% de todos los patógenos. Posiblemente con esta técnica muchos EIM se podrán beneficiar del desarrollo actual y futuro de estas estrategias terapéuticas de ARN<sup>11</sup>.

---

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J. Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. 6th edition, Heidelberg (Germany), Springer 2016.
2. Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. Inborn errors of metabolism overview: pathophysiology, manifestations, evaluation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2018; 65: 179-208.
3. Ferreira CR, van Karnebeek CDM, Vockley J, Blau N. A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genet Med* 2019; 21: 102-6.
4. Morava E, Rahman S, Peters V, Baumgartner MR, Patterson M, Zschocke J. Quo vadis: the re-definition of "inborn metabolic diseases". *J Inherit Metab Dis* 2015; 38: 1003-6.
5. Fabie NAV, Pappas KB, Feldman GL. The current state of newborn screening in the United States. *Pediatr Clin North Am* 2019; 66: 369-86.
6. Gilbert-Barnes E, Farrell PM. Approach to diagnosis of metabolic diseases. *Transl Sci Rare Dis* 2016; 1: 3-22.
7. van Karnebeek CDM, Wortmann SB, Tarailo-Graovac M, et al. The role of the clinician in the multi-omics era: are you ready?. *J Inherit Metab Dis* 2018; 41: 571-82.
8. Woidy M, Muntau AC, Gersting SW. Inborn errors of metabolism and the human interactome: a systems medicine approach. *J Inherit Metab Dis* 2018; 41: 285-96.
9. Schon KR, Ratnaik T, van den Ameel J, Horvath R, Chinnery PF. Mitochondrial diseases: a diagnostic revolution. *Trends Genet* 2020; 36: 702-17
10. Rutten MGS, Rots MG, Oosterveer MH. Exploiting epigenetics for the treatment of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2020; 43: 63-70.
11. Iqbal A, Iqbal MK, Khan A, Ali J, Baboota S, Haque SE. Gene therapy, a novel therapeutic tool for neurological disorders: current progress, challenges and future perspective. *Curr Gene Ther* 2020; 20: 184-94.