

ENFERMEDADES RARAS/ SE ESTUDIAN MARCADORES EXCLUSIVOS

# Chaperonas contra los trastornos lisosomales

Las enfermedades lisosomales, como la de Gaucher, se engloban dentro de las llamadas "raras" por su baja prevalencia. Surgen por defectos genéticos que pueden provocar secuelas irreversibles, razón por la que se aboga por el diagnóstico precoz, incluso prenatal. En terapéutica, lo próximo serán las chaperonas farmacológicas.

Cecilia Ossorio  
GM Madrid

En España hay 320 pacientes diagnosticados de enfermedad de Gaucher, que es la más prevalente dentro del grupo de los trastornos lisosomales. Sin embargo, existen más de 70 variantes de defectos genéticos en rutas metabólicas celulares que originan estas enfermedades, caracterizadas por un déficit enzimático específico y la acumulación de compuestos no degradados en diferentes órganos.

Si bien el diagnóstico precoz resulta fundamental en todas las patologías, en este caso su importancia se acentúa, puesto que "el depósito de material provoca problemas a nivel de vísceras abdominales, que aumentan de tamaño, así como afectación ósea o neurológica difícil o imposible de revertir". Así lo explicó Pilar Giraldo, del Departamento de Hematología del Hospital Miguel Servet de Zaragoza y miembro del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (Ciberer), durante el Simposio Internacional sobre Enfermedades Lisosomales, cuya celebración coincidió con el

*Los inhibidores de sustrato son la terapia oral que compite con la clásica, la intravenosa enzima sustitutiva*

15º aniversario de la Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher (Feeteg).

## Análisis genético

Aunque son enfermedades de baja incidencia existen muchos pacientes aún sin diagnosticar, por lo que Miguel Pocoví, del Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular de la Universidad de Zaragoza y miembro del Ciberer, insistió en que "se puede mejorar el diagnóstico precoz con métodos de barrido de población de riesgo y, sobre todo, avanzar en métodos de análisis genético". De esta forma, con la identificación de los genes implicados, se posibilita su detección prenatal.

En cuanto al abordaje terapéutico, los mayores avances se han



A la derecha, los doctores Pilar Giraldo y Miguel Pocoví, en compañía de otros componentes del Ciberer.

experimentado en la enfermedad de Gaucher por ser la más frecuente, aunque las que le siguen, como la de Fabry, la de Pompe, la de Nienman Pick o la mucopolisacaridosa, también cuentan con algún tipo de tratamiento —el resto de variedades está en vías de experimentación—.

Ya en los noventa apareció una enzima sustitutiva que aportaba al paciente la proteína que él no era capaz de producir; pero, como indicó Giraldo, "hay casos en los que los problemas persisten, aunque se ponga el tratamiento pocos meses después del nacimiento".

## Chaperonas en fase III

Por tanto, hay nuevas enzimas en fase de investigación. Otro avance, ya en fase III, son las chaperonas farmacológicas, moléculas muy pequeñas que "inhiben la vía metabólica y pueden conseguir una respuesta eficaz en la interrupción del depósito". Una fórmula que, aunque tardará unos años en llegar, puede resultar efectiva para los pacientes con enfermedad neurológica, según Pocoví.

Los inhibidores de sustrato son otra opción con la que se tienen cuatro años de experiencia en el mercado, una terapia oral efectiva, más "cómoda" que la enzima sustitutiva intravenosa. Además, Pocoví apuntó que se está investigando con RNA de interferencia, los siRNA, "una aproximación terapéutica que posiblemente dé sus frutos en un futuro".

Sin embargo, en casos muy seleccionados con afectación neurológica la única estrategia curativa a la que se puede optar es al tras-

plante de médula ósea si se encuentra un donante histocompatible. "Hemos realizado hace dos meses un trasplante en un paciente de 12 años con una variante neurológica de la enfermedad de Gaucher de tipo 3", explica Giraldo.

## Marcadores de depósito

Uno de los retos de los investigadores es hallar nuevos biomarcadores que permitan acotar las características de cada paciente.

*"Se están estudiando marcadores exclusivos de depósito de una estructura orgánica determinada"*

Como puntualiza la experta, la enfermedad de Gaucher tiene un marcador, la proteína citotriosidasa, que se presenta en valores de hasta 50.000, cuando una persona sana tiene 50. Otro marcador es la CCL18, una citoquina que está en una membrana del monocito, que es la célula que se ve afectada por la enfermedad.

No obstante, sería deseable encontrar marcadores "más exclusivos de depósito en determinadas zonas del organismo", subraya Giraldo, para determinar los pacientes de mayor riesgo.

Los profesionales coinciden en el reto del futuro, que, como aseveró Pocoví, consisten en evitar los problemas neurológicos y los óseos, así como "recuperar lo que se ha perdido" mediante la mejora de los tratamientos.

ESTUDIO INFANCIA Y MEDIO AMBIENTE (INMA)

## Ingerir verduras durante el embarazo reduce el riesgo de bajo peso en los bebés

Toni Martínez  
GM Valencia

"El consumo frecuente —al menos una comida importante al día— de frutas y verduras ayuda a prevenir o a reducir el riesgo de que el niño nazca pequeño para la edad gestacional. De hecho, la dieta saludable es un factor importantísimo para prevenir problemas de retraso de crecimiento fetal", así lo explica el doctor Fernando Ballester. Ésta es la primera de las conclusiones del Proyecto Infancia y Medio Ambiente (INMA) que se está desarrollando multidisciplinariamente en España, con grupos de trabajo en Cataluña, Asturias, Andalucía, Islas Baleares, País Vasco y Valencia.

Como indica Ballester, del grupo de Valencia, uno de los aspectos más destacados del INMA es que hasta ahora se desconocía la situación de exposición a factores medioambientales de población susceptible, como niños y embarazadas. "Con el estudio sabremos cuál es el seguimiento de las recomendaciones nutricionales generales en esta población".

Los diferentes grupos de investigación han analizado a 4.000 mujeres y sus hijos, menores de un año (de las cuales 800 son valencianas), para detectar los posibles déficits nutricionales, así como los riesgos de la exposición a la contaminación ambiental.

En cuanto a los contaminantes presentes en el aire, se desprende del estudio que cerca del 40 por ciento de las jóvenes fumaban al comienzo de su embarazo, un porcentaje cuatro o cinco veces superior a otros países europeos, donde sólo una de cada diez madres fuma durante la gestación. A esto se añade que aquellas que no lo eran estaban expuestas al humo

del tabaco a través de familiares o amigos.

De la misma forma, en las zonas rurales el nivel de contaminantes atmosféricos era menor que en las zonas urbanas y próximas al tráfico denso de vehículos. Además, las embarazadas añadían que el ruido y la contaminación atmosférica eran los principales problemas ambientales que podría afectar a su salud y a la de su bebé. Del mismo modo, el 20 por ciento de ellas estaban expuestas a productos químicos en su ambiente laboral.

**Sólo el 30% toma ácido fólico en la fase de pre-embarazo**

● Los resultados del estudio INMA exponen que las mujeres gestantes deberían tomar suplementos de ácido fólico antes de quedarse embarazadas y continuar ingiriendo una cantidad adecuada durante la gestación. Sin embargo, según se desprende del proyecto, sólo una de cada tres gestantes inició su consumo antes de la concepción.

Debido a las exposiciones ambientales y laborales, así como a la posible presencia de contaminantes en los alimentos, los niños pueden heredar las consecuencias. Esto se ha constatado en los posteriores análisis realizados en sangre de cordón umbilical, donde se han encontrado compuestos orgánicos como derivados de plaguicidas, o residuos industriales o inorgánicos, o metales, que han llegado al feto a través bien de esta exposición en el trabajo, de la alimentación o del aire.



Amparo Quiles, Marisa Rebagliato, Virginia Fuentes, Alfredo Marco y Ferran Ballester: el grupo valenciano que participa en el INMA.