

EPIDEMIOLOGIA DE LES MALALTIES METABÒLIQUES HEREDITÀRIES

DISCURS

Llegit en l'acte d'ingrés de l'Acadèmica Numerària
Molt Il·lustre Dra. Teresa Pàmpols i Ros
Celebrat el dia 6 de maig de 2013

DISCURS DE CONTESTACIÓ

A càrrec de l'Acadèmic Numerari
Molt Il·lustre Dr. Joan Sabater i Tobella
President d'honor

*L'Acadèmia no es fa solidària de
les opinions que s'exposen en les
publicacions, de les quals és responsable
l'autor.*

Dipòsit legal: B-10079-2013
T.G. VIGOR, S.A.

Excel·lentíssim Senyor President
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics
Senyores i Senyors
Estimats amics i familiars

1. PREÀMBUL

Les meves primeres paraules són d'agraïment a la Junta de Govern de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya per la meua elecció com a acadèmica numerària, a proposta dels Molt Il·lustres Acadèmics Ramon Canela i Arquès, Joan Sabater i Tobella i Àngela Domínguez i García. És per a mi un gran honor comptar amb el seu reconeixement i espero complir dignament les responsabilitats que implica aquest nomenament.

És també un gran honor rebre la medalla número 45 que se m'ha assignat, que va pertànyer prèviament al Molt Il·lustre Acadèmic Dr. Francesc Puchal i Mas. Els seus mèrits acadèmics i científics notables, les merescudes distincions rebudes i la seva trajectòria exemplar en l'exercici de la Veterinària conformen una trajectòria admirable, i li vull testimoniar el meu respecte i admiració.

De fet són molts aquells a qui dec agraïment per haver arribat fins aquí en aquest acte. Un dels fets determinants de la meua vida professional ha estat entrar a formar part de l'equip de l'Institut de Bioquímica Clínica que va fundar el Molt Il·lustre Acadèmic Dr. Joan Sabater i Tobella. Li estic molt Agraïda per haver confiat en mi, pel seu mestratge i per la seva amistat, i avui molt especialment per haver acceptat fer el discurs de contestació.

No hem tingut una existència fàcil, només cal veure les successives filiacions que recullo aquí per a la història: Instituto Provincial de Bioquímica. Fundación Juan March. Excma. Diputació de Barcelona; Institut de Bioquímica Clínica. Servei de Salut Pública de la Diputació de Barcelona; Institut de Bioquímica Clínica. Corporació Sanitària Clínic i actualment, Secció d'Errors Congènits del Metabolisme - Institut de Bioquímica Clínica. Servei de Bioquímica i Genètica Molecular. Hospital Clínic de Barcelona. He compartit amb els meus companys moments bons i dolents, però entre tots hem aconseguit moltes fites en la recerca en el camp de

les malalties metabòliques hereditàries, que sempre hem sabut traduir en millores assistencials per als pacients i les famílies. Són temps difícils, però m'he jubilat amb l'alegria de saber que entre ells hi ha professionals magnífics, que sota la direcció de la Dra. Antònia Ribes i Rubió continuaran fent recerca d'excel·lència com a grup del CIBERER i de l'IDIBAPS i, com que són tenaços i brillants, estic segura que aconseguiran grans èxits en la lluita contra aquestes malalties tan devastadores. Ha estat un privilegi compartir amb ells la tasca assistencial, la de recerca i gaudir de la seva amistat. Els en dono les gràcies de tot cor.

Vull fer palès també el meu reconeixement a la resta del Servei de Bioquímica i Genètica Molecular i del Centre de Diagnòstic Biomèdic del Clínic per les oportunitats de creixement professional i personal que m'han brindat, incloent el plaer d'haver format part del seu rigorós i dinàmic Comitè de la Qualitat

En la meva trajectòria professional ha estat també molt gratificant treballar en xarxes de recerca cooperativa com INERGEN i REDEMETH, en el si de les societats científiques especialment la SEQC, l'AEDP, l'AEGH i l'AECNE, i col·laborar amb les associacions de pacients. He compartit moments molt intensos amb els investigadors, els companys de les juntes directives i les comissions de treball. Els dec a tots un pregon reconeixement. Vull també remarcar el privilegi d'haver compartit moltes hores de feina i deliberacions amb els companys del Comitè de Ètica del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del Instituto de Salud Carlos III, els quals, iniciant-me en el camí de la bioètica, m'han obert uns horitzons apassionants i m'han fet descobrir un nou sentit a la meva tasca.

Com a nota personal, vull manifestar un profund agraïment als meus pares (A.C.S.) pels valors que em van transmetre i pel seu suport incondicional perquè pogués estudiar. He tingut la sort de tenir una família entrançable amb arrels a Barcelona, Lleida, Navarra i, per llaços de matrimoni, a Mallorca i Eivissa. Aquesta diversitat, i un entorn de respecte i afecte m'han enriquit extraordinàriament.

No tinc paraules per donar les gràcies al meu estimat marit, li dec quaranta-tres anys de vida plena i encara aprenc d'ell cada dia. També mereix un esment especial la meva filla, extraordinàriament generosa i comprensiva envers la meva dedicació profes-

sional. No podíem tenir millor filla ni tampoc millor gendre; han omplert a més la nostra felicitat amb la primera néta, la petita Ànnia. I haig de confessar que m'agradaria que també descobrís un dia la bellesa de la ciència.

Finalment vull donar les gràcies a tots els presents per acompanyar-me en aquest acte.

2. INTRODUCCIÓ A L'EPIDEMIOLOGIA DE LES MALALTIES METABÒLIQUES HEREDITÀRIES (MMH)

Les MMH o errors innats del metabolisme, segons les va anomenar i descriure Sir Archibald Garrod (1857-1936) en els seus estudis cabdals, són malalties que per la seva gravetat, curs clínic crònicament debilitant i baixes incidències individuals (menys de 5 casos en 10.000 individus), entren en la categoria de malalties rares o malalties “òrfenes” tal com les defineix la Unió Europea. Col·lectivament representen un conjunt vast, divers i heterogeni d'unes 700 malalties genètiques que són causa significativa de morbiditat i mortalitat, especialment en la infància i amb una presència important de símptomes neurològics. A la Taula I es presenten els grups principals de MMH.

Les MMH són causades per mutacions en gens nuclears altament penetrants, amb una contribució de l'ADN del mitocondri en unes poques condicions específiques. Com a conseqüència de la mutació, el producte del gen (polipèptid o proteïna) pot quedar danyat i la seva funció alterada, fet que causa desequilibris químics a l'organisme que estan relacionats amb la manifestació clínica de la malaltia. Per aquesta raó, Rosemberg les va definir com “trastorns bioquímics genèticament determinats deguts a defectes congènits en l'estructura o funció de molècules proteiques” (1).

Les MMH són l'exemple més evident de variació genètica que afecta la salut, però el genotip no sempre és predictiu del fenotip. Les característiques clíniques i el curs de la malaltia poden ser modificats per factors epigenètics i ambientals, així com per altres variacions en el gen causal i en el rerefons genètic global. Per tant no sorprèn que moltes MMH presentin un cert grau de complexitat i es comportin fins i tot de vegades com a caràcters complexos (2).

Taula I. PRINCIPALS GRUPS DE MALALTIES METABÒLIQUES HEREDITÀRIES

En aquesta classificació algunes de les malalties són agrupades per metabòlits o vies metabòliques comunes alterades, mentre que altres ho són per òrgans cel·lulars o altres criteris. Malgrat aquestes incongruències, és una forma habitual de fer-ho.

Trastorns del metabolisme dels aminoàcids
Trastorns del cicle de la urea
Trastorns del transport de membrana
Trastorns del metabolisme de les purines i pirimidines
Trastorns del metabolisme dels hidrats de carboni
Defectes congènits de la glicosilació
Trastorns de l'oxidació dels àcids grassos
Trastorns de la piruvat deshidrogenasa i cicle de Krebs
Trastorns de la fosforilació oxidativa (cadena respiratòria mitocondrial)
Deficiències de biosíntesi de factors mitocondrials
Síndromes de depleció d'ADN mitocondrial
Deficiències de creatina cerebral
Trastorns del transport de glucosa i del folat
Malalties lisosòmiques
Malalties peroxisòmiques
Trastorns del metabolisme de les lipoproteïnes i altres lipidèmies
Trastorns dels metalls
Trastorns de les porfirines i el grup hemo
Trastorns de les vitamines
Trastorns de les hormones
Trastorns del metabolisme dels neurotransmissors
Trastorns de la sang
Altres

Se sol citar per a les MMH considerades globalment una prevalença al naixement d'1/2.500-1/5.000 nascuts vius. No obstant això, la seva extrema heterogeneïtat, les dificultats per discernir els casos i el nombre creixent de descripcions de nous trastorns fan que la xifra real estigui subestimada i, de fet, hi ha una gran mancança de dades de freqüència. En estudis recents, però, s'han fet extrapolacions de prevalença al voltant d'1/800 nascuts vius (3) (4) (5).

Per abordar l'epidemiologia de les MMH s'ha tingut en compte que limitar-la a la descripció de dades de freqüència i distribució seria un error greu, ja que l'enfocament etiològic és fonamental per al vertader paper de l'epidemiòleg, que és "l'estudi dels determinants de les malalties i l'establiment de l'impacte dels factors implicats en el seu desenvolupament, distribució i disseminació" (6). Les MMH òbviament no són malalties transmissibles com les infeccioses, sinó que per ser malalties genètiques tenen carac-

terístiques específiques, que inclouen la transmissió familiar. La recerca epidemiològica generarà coneixements per a la seva comprensió i facilitarà elements per a la millora de la pràctica assistencial i de la presa de decisions de política sanitària.

Per tant, es considerarà en primer lloc l'aproximació epidemiològica analítica o etiològica establint les causes implicades en el seu desenvolupament i la seva transmissió. A continuació es farà l'aproximació epidemiològica descriptiva, incloent-hi els mètodes per discernir els casos i les mesures de freqüència de les malalties, i finalment es consideraran les activitats de control i promoció de la salut a fi de millorar el pronòstic i la qualitat de vida i reduir la mortalitat i altres complicacions devastadores.

3. EPIDEMIOLOGIA ANALÍTICA DE LES MMH: ETIOLOGIA, FACTORS IMPLICATS EN EL SEU DESENVOLUPAMENT, DISTRIBUCIÓ I DISSEMINACIÓ

Les nombroses disciplines i subespecialitats associades a l'epidemiologia desenvolupades en els darrers 30 anys, com la genètica de poblacions, l'epidemiologia molecular i l'epidemiologia genètica, són una font de nous conceptes i metodologies rellevants per al coneixement i la recerca epidemiològica de les MMH. Per tant, convé esmentar d'entrada alguns aspectes genètics fonamentals, encara que sigui de forma molt simplificada. El lector interessat a aprofundir en la matèria trobarà informació suplementària a les referències bibliogràfiques. En aquest apartat es considera en primer lloc què és el que causa les MMH, la qual cosa vol dir introduir breument els conceptes de **mutació** i de **bases moleculars de l'expressió genètica**, així com el de **relació entre mutació, producte genètic alterat i malaltia**. En segon lloc caldrà considerar la **variabilitat d'expressió clínica** deguda a factors intrínsecament determinats, com l'heterogeneïtat genètica i els factors extrínsecament determinats o factors ambientals, i finalment com es **transmeten a la descendència**.

3.1. Mutacions i bases moleculars de l'expressió gènica

Les MMH són causades per *mutacions*. La informació genètica emmagatzemada a l'ADN s'ha de replicar o copiar fidelment en cada divisió de la cèl·lula. Malgrat els complexos mecanismes cel·lulars protectors i reparadors, de vegades es produeixen errors en el procés de còpia. Aquests canvis en la seqüència primària de nucleòtids de l'ADN són estables i s'anomenen mutacions. Alternativament, algunes mutacions poden ser inestables i el descobriment de les mutacions amb expansió del nombre de triplets de nucleòtids ha permès explicar les bases de la síndrome X fràgil i altres malalties monogèniques com la corea de Huntington i la distrofia miotònica de Steiner.

Les mutacions somàtiques adquirides durant la vida que tenen lloc a qualsevol cèl·lula dels cos poden tenir relació amb el càncer o altres malalties però no es transmeten a la descendència. Només són hereditàries les mutacions que estan presents a les cèl·lules germinals (oòcits i espermatozous).

El terme mutació es reserva per als canvis en l'ADN que causen malaltia. Si són neutres es denominen *polimorfismes*, contribueixen a la diversitat, permeten adaptacions als canvis ambientals i són una base important de l'evolució. Particularment, els polimorfismes d'un únic nucleòtid (SNPs) s'han revelat com la font principal de variació genètica i fenotípica en l'espècie humana, i són un referent important per a la medicina genòmica perquè es relacionen amb el risc de patir moltes de les malalties comunes multifactorials de la vida adulta. Els polimorfismes en un gen mutant (per exemple, malaltia de Gaucher, deficiència d'acil-CoA deshidrogenasa de cadena mitja) i, en ocasions, combinacions de polimorfismes o haplotip (per exemple, malaltia de Hurler), poden modificar les conseqüències d'una mutació causant de malaltia i el seu curs clínic. Per esbrinar si una variació en el gen és un polimorfisme neutre o una "variant modificadora" es requereixen estudis funcionals. Vegeu un exemple referit a la malaltia de Gaucher a la referència (7).

Les mutacions són molt diverses i poden implicar milions de parells de bases nucleotídiques, però les MMH generalment són causades per mutacions molt petites, anomenades *mutacions pun-*

tuals, que impliquen la deleció, inserció o reemplaçament d'un únic parell de bases en un únic gen. Les mutacions també poden consistir en delecions més grans que poden afectar una porció del gen, un gen sencer o un grup de gens contigus. De fet, s'estima que un 5% de les mutacions associades a trastorns monogènics es deuen a insercions o delecions submicroscòpiques (8).

Les variacions en el nombre de còpies dels gens (CNVs) també poden influir en el fenotip i s'espera que les tecnologies genòmiques d'alt rendiment proporcionin important informació en aquest sentit (9).

Finalment cal esmentar que s'han descrit com una causa rara de malalties genètiques (hemofília, Duchenne) les insercions de seqüències d'ADN mòbils o transposons (10).

L'**expressió gènica** és la base de la diferenciació cel·lular, la morfogènesi i l'adaptabilitat d'un organisme. Es produeix d'acord amb la **teoria central del flux molecular d'informació genètica**, segons el qual la informació emmagatzemada als nostres gens a l'ADN nuclear és transcrita en primer lloc en forma d'ARN precursor (ARNp) i després d'un procés de tall i unió (*splicing*) és transportada fora del nucli, al citoplasma, en forma d'ARN missatger (ARNm). Aquest procés es deu al fet que els gens tenen seqüències anomenades exons que contenen el codi per a la proteïna final i estan intercalats amb seqüències no codificants denominades introns. En el procés de tall i unió s'eliminen les seqüències intròniques de l'ARNp quan encara està dins del nucli per fer un transcrit de l'ARNm, que a continuació és traduït a un polipèptid o proteïna (producte gènic). Un cop s'ha traduït la informació d'un gen a un producte gènic, la proteïna encara pot estar subjecta a modificacions posttraducció.

Si bé aquest dogma central de l'expressió gènica pot semblar senzill, "engegar" o "encendre" un gen a nivell transcripcional és complex i està regulat per molts factors. A més, hi ha regulació de l'expressió fins i tot a nivell de posttranscripció, que inclou processos com els de tall i unió alternatius dels transcrits d'ARNp, la regulació i l'exportació de l'ARNm al citoplasma i l'estabilització de l'ARNm. En aquest sentit, val la pena esmentar els micro ARNs (miRNA) que regulen l'expressió de gens unint-se a llocs diana en el RNAm, reduint-ne l'eficiència de la traducció o determinant la

degradació dels transcrits. Els miRNA són molt rellevants per a la regulació de processos fisiològics i del desenvolupament i també poden tenir un paper patogenètic.

El mecanisme de tall i unió alternatiu fa possible que un gen pugui ser transcrit en diferents ARNm i, en conseqüència, traduït a més d'un producte gènic. És ben conegut que tenim uns 25.000 gens, però no tant que tenim com a mínim unes 200.000 proteïnes. El concepte inicial "un gen/una proteïna" no es pot aplicar sempre, i el procés de tall i unió alternatiu és una de les moltes possibilitats de generar diversitat mitjançant els complexos mecanismes de control de la transcripció i de l'expressió gènica.

La **regulació de l'expressió gènica** també depèn de mecanismes anomenats **epigenètics** perquè no estan relacionats amb les seqüències codificants de l'ADN. Alguns processos epigenètics inclouen la metilació de l'ADN, el segellat de gens RNA- associada, les modificacions d'histones i la remodelació de la cromatina. Els processos epigenètics també tenen a veure amb la inactivació a l'atzar d'un dels dos cromosomes X en les primeres etapes del desenvolupament dels fetus femenins, la qual cosa contribueix a la variabilitat fenotípica en les dones heterozigotes. L'epigenoma també està implicat en malalties com el càncer, en trastorns mendelians monogènics i trastorns comuns complexos, i és una diana important de modificacions ambientals. Algunes malalties monogèniques, com les síndromes de Rett, Angelman, Prader-Willi i Beckwith-Wiedeman són malalties epigenètiques (11).

El segellament transcripcional pot afectar les manifestacions d'una MMH, tal com s'ha descrit per exemple a la malaltia de Niemann-Pick tipus A i B, causada per la deficiència d'esfingomielinasa àcida. El gen que codifica aquest enzim està paternalment segellat i l'activitat enzimàtica ve determinada per la funció de la còpia del gen heretada de la mare. La malaltia de Niemann-Pick és autosòmica recessiva, però els heterozigots que hereten la mutació de la mare en ocasions en poden desenvolupar alguns símptomes (12).

El coneixement d'aquests complexos mecanismes pot ser útil per entendre moltes troballes abans inexplicables dels trastorns mendelians en general i també és rellevant per al desenvolupament de noves teràpies. Per exemple, hi ha interessants aproximacions terapèutiques basades en el segellament transcripcional de gens i

en la inhibició i la reparació de fragments d'ARN. Aquestes teràpies són mutacions depenents i requereixen un coneixement exhaustiu del gen implicat i del seu estatus en el pacient (13) (14) (15) (16).

3.2. Relació entre mutació, producte gènic alterat i malaltia

Les mutacions en un gen s'incorporen al RNAm transcrit i tenen com a resultat un canvi en el patró del seu producte gènic específic (polipèptid o proteïna), que pot afectar negativament la seva funció. Aquesta pèrdua de funció altera l'homeòstasi fisiològica (patogènesi) i indueix les manifestacions clíniques i el fenotip.

En les MMH sovint el producte del gen és un enzim i la seva pèrdua de funció pot causar un bloqueig en un pas d'una via metabòlica, fet que pot tenir com a conseqüència un cúmul de metabòlits previs al bloqueig, desviacions de la via metabòlica cap a la producció de compostos tòxics indesitjables, deficiències en la síntesi de productes rellevants, així com combinacions d'aquests problemes. El producte gènic afectat no sempre és una proteïna enzimàtica i a la Taula II es poden trobar alguns exemples de MMH causades per defectes en altres tipus de proteïnes.

Taula II. ALGUNS EXEMPLES DE MALALTIES METABÒLIQUES HEREDITÀRIES EN LES QUALS EL PRODUCTE GÈNIC DEFICIENT NO ÉS UNA PROTEÏNA ENZIMÀTICA

Malaltia	Producte gènic deficient
Adrenoleucodistrofia lligada al X	Proteïna transportadora ABCD1
Síndrome de Zellweger	Diverses peroxines (com a mínim 12)
Malaltia de Niemann-Pick tipus C (NPC1) 95% dels pacients	Proteasa lisosòmica de membrana
Malaltia de Niemann-Pick tipus C (NPC2) 5% dels pacients	Proteïna lisosòmica soluble que interacciona amb la proteasa
Condroidisplàsia punctata rizomèlica autosòmica recessiva	Peroxina Pex 7
Cistinosi	Cistinosina (una proteïna lisosòmica transportadora de membrana)
Malaltia de Gaucher causada per la deficiència de Sap C	Proteïna activadora d'esfingolípids Sap C
Trastorns congènits de la glicosilació (CDG) causats per deficiències de les subunitats dels complexos oligomèrics conservats (COG)	Subunitats COG1, COG4, COG5, COG7 i COG8

Les malalties lisosòmiques, les acidúries orgàniques i els trastorns del metabolisme dels aminoàcids són bons exemples de cúmul de metabòlits previs al bloqueig d'un pas en una via metabòlica. En les malalties lisosòmiques el cúmul intracel·lular de macromolècules està estretament relacionat amb la lesió cel·lular present en diversos òrgans, tot i que per explicar la patologia caldria considerar també altres vies metabòliques i cel·lulars. L'augment massiu d'àcids orgànics a les acidèmies orgàniques està relacionat amb l'acidosi metabòlica i els signes clínics d'intoxicació.

Els defectes en la β -oxidació mitocondrial dels àcids grassos, així com els defectes en el metabolisme del piruvat i en la cadena respiratòria mitocondrial, es manifesten clínicament amb signes de dèficit energètic.

La glicogenosi tipus I o malaltia de von Gierke és un bon exemple d'incapacitat de produir un compost terminal, la glucosa, a causa de la deficiència de glucosa-6- fosfatasa, fet que provoca severes hipoglucèmies i cúmul de glicogen al fetge.

La relació entre proteïna alterada i símptomes pot ser molt estreta, com en el cas de la molècula d'hemoglobina, quan les seves alteracions genèticament determinades redueixen la capacitat de transportar oxigen.

L'espectre dels mecanismes patogenètics de les MMH és amplíssim i per trobar teràpies adients és molt important dirigir els esforços de la recerca a aconseguir una millor comprensió de la seva complexa fisiopatologia. S'estima que només es pot oferir un tractament exitós en un 12% de les MMH i beneficis parcials en un 45%, mentre que per al 43% restant no hi ha teràpies reeixides (17). Sovint l'èxit d'un tractament recau en el diagnòstic precoç de la malaltia.

Les MMH són causades per mutacions altament penetrants, és a dir, quan un individu presenta un determinat genotip molt sovint expressa el fenotip. Es tracta de gens essencials expressats ubiqüitàriament, que són topològicament importants en l'interactoma proteic i solen causar morts prematures o són letals en el model múrid *knockout* (18).

En ocasions la penetració depèn de factors ambientals. Per exemple, en persones amb la deficiència de glucosa 6-fostat deshidrogenasa, l'exposició a medicaments o la ingestió de faves desencadena crisis hemolítiques severes, com es comentarà més àmpliament a continuació.

3.3. Variabilitat de l'expressió clínica.

Causes intrínseques i extrínseques

Els pacients amb una mateixa MMH no són un grup homogeni i el que encara és més intrigant és que en alguns casos, fins i tot amb la mateixa mutació, els germans poden mostrar diferent presentació clínica. De fet, s'ha trobat fins i tot en bessons univitel·lins (per exemple, poden ser diferents en els CNVs).

La manca d'homogeneïtat és deguda en gran part a l'heterogeneïtat genètica que prové de la possibilitat que es produeixin diferents mutacions en un mateix locus (**heterogeneïtat al·lèlica**) o bé mutacions en diferents loci genètics que donen lloc a la mateixa malaltia (**heterogeneïtat no al·lèlica o de locus**).

Són exemples de la darrera possibilitat, l'hemofília i les gangliosidosis GM2. L'hemofília pot ser causada per mutacions a dos loci diferents, un dels quals causa la deficiència de factor VIII (Hemofília A) i l'altre la deficiència del factor IX (Hemofília B). A les gangliosidosis GM2, el cúmul de gangliòsid GM2 pot ser degut a mutacions en el gen que codifica per les cadenes α de l'hexosaminidasa A (malaltia de Tay-Sachs), en el gen que codifica per les cadenes β de l'hexosaminidasa A i de l'hexosaminidasa B (malaltia de Sandhoff), o en el gen que codifica per una proteïna activadora de l'esfingolípíd específica (gangliosidosi GM2 deficient en proteïna activadora).

L'heterogeneïtat al·lèlica és, no obstant això, molt més freqüent. De fet és pràcticament universal amb una gran contribució a la variabilitat clínica. De vegades es pot establir una bona correlació entre mutacions específiques i curs clínic. Per exemple, és ben conegut que la mutació p.N370S en el gen *GBA*, tant en homozigosi com en heterozigosi acompanyada d'una altra mutació, es correlaciona amb la malaltia de Gaucher tipus I no neuronopàtic, mentre que la mutació p.L444P, en absència d'una mutació suau, s'associa amb les formes neuronopàtiques de la malaltia de Gaucher tipus II i tipus III (19). El genotip p.D409H + p.D409H s'ha associat a un fenotip especial del tipus III, que presenta afectació cardíaca severa i apràxia oculomotora (20). Tot i això, la manca de correlació genotip fenotip és molt freqüent, i així en l'adrenoleucodistròfia lligada al X s'han descrit pacients amb el fenotip infantil cerebral o amb el fenotip adult

adrenomieloneuronopàtic amb la mateixa mutació en el gen *ABCD1*, que a més poden coexistir en una mateixa fratria (21).

Els pacients amb trastorns autosòmics recessius rarament tenen els mateixos al·lells mutants. Aquest cas només es dona quan el pacient és fill d'una parella consanguínia o quan un al·lel concret és present amb una freqüència elevada en la població. En són exemple l'anèmia falciforme amb el genotip S/S i la deficiència d'acil-CoA deshidrogenasa de cadena mitja amb el genotip p.A985G/p.A985G. Això significa que sovint els pacients que anomenem homozigots són "heterozigots composts" o "composts genètics" que han heretat dues mutacions diferents, una del pare i una de la mare. L'heterozigot compost, produeix dos productes genètics o proteïnes diferents, fet que contribueix a la complexitat del *continuum* clínic.

Les mutacions severes que alteren de manera important la funció del producte genètic són causa suficient de malaltia, però hi ha moltes mutacions que permeten una funció residual. En aquest sentit són molt interessants les mutacions amb error de sentit que només alteren el plegament de la proteïna, la qual cosa en condicions òptimes té poc efecte en la seva funció, però en condicions adverses pot posar de manifest un fenotip clínic devastador. La mutació en si mateixa és un component primari necessari, però el seu efecte pot ser modificat per factors ambientals com la temperatura corporal, l'estrès metabòlic, les condicions cel·lulars i, possiblement, variacions genètiques en els sistemes de control de qualitat cel·lulars (incloent-hi xaperones i proteases) (22). Entre els trastorns de la β -oxidació mitocondrial dels àcids grassos hi ha bons exemples de trastorns pel mal plegament de proteïnes.

La clínica d'una MMH també pot ser modulada per altres mecanismes com és la via del "*non sense-mediated decay*" o NMD, un sistema de vigilància de l'ARNm que degrada transcrits que continguin codons d'acabament prematurs (PTCs) a fi de prevenir la traducció innecessària de transcrits aberrants (23) (24). La investigació del NMD contribueix a millorar el pronòstic i assessorament genètic en alguns pacients i és una diana per a les noves teràpies mutació-dependents.

En general, la quantitat de producte genètic funcional requerit per prevenir els símptomes clínics pot dependre d'altres factors

genètics i de **factors mediambientals**. Per exemple, un individu amb acidèmia metilmalònica benigna encara presenta risc durant episodis catabòlics importants, de manera que la denominació de “benigna” és merament condicional. Determinats medicaments o la ingestió de faves indueixen importants crisis hemolítiques en individus amb deficiència de glucosa-6-fosfat deshidrogenasa. La porfíria aguda intermitent s'exacerba amb l'exposició a medicaments. La reducció del consum de ferro i els protocols per afavorir la donació de sang milloren el curs de l'hemocromatosi. Fumar és especialment devastador per als individus amb deficiència d' α -1 antitripsina. El dejuni prolongat en els nens amb deficiència d'acil CoA deshidrogenasa de cadena mitja i altres trastorns de la β -oxidació mitocondrial pot ser fatal. I una ingesta proteica excessiva en nens amb trastorns del cicle de la urea pot desencadenar una descompensació metabòlica greu, amb somnolència o fins i tot coma.

Finalment com a modificadors del fenotip caldria considerar gens situats en altres loci, factors epigenètics i estocàstics i l'heterozigositat sinèrgica de mutacions en vies funcionalment relacionades que aïlladament serien irrellevants (25).

3.4. Transmissió a la descendència

Les MMH s'hereten en forma **monogènica o mendeliana** perquè un únic gen juga un paper predominant en la determinació de la malaltia. La majoria de MMH (67%) presenten herència autosòmica recessiva, un 21%, autosòmica dominant i un 6%, gonosòmica lligada al X. Un altre 6% s'associa a herència mitocondrial.

El fet que una mutació generi un trastorn dominant o recessiu ve determinat per dos factors: l'efecte de la mutació sobre la funció del producte gènic i la tolerància del sistema biològic a la pertorbació del producte gènic concret. A nivell pràctic significa que a les MMH dominants els individus heterozigots són sempre simptomàtics i que l'homozigosi pot ser fins i tot letal.

No obstant això, els caràcters mendelians no són tan simples com sovint s'assumeix. Mutacions que afecten el mateix residu aminoàcid o delecions d'un aminoàcid que afecten diferents residus es poden associar a diferents patrons d'herència. A les malalties lligades al X els termes dominant o recessiu poden causar més con-

fusió que ajuda, ja que la majoria de trastorns lligats al X poden donar lloc com a mínim a alguns símptomes en la majoria de dones heterozigotes. Els individus de sexe masculí només tenen un cromosoma X i per tant són hemizigots, és a dir, no són homozigots ni heterozigots. De la mateixa manera, a les dones la inactivació a l'atzar a cada cèl·lula d'un cromosoma X durant el desenvolupament fetal fa que només sigui funcional una còpia de la majoria de gens del cromosoma X, fet que dóna lloc, per tant, a una hemizigositat funcional. L'anomenada inactivació esbiaixada del X, que porta a l'expressió de l'al·lel no funcional mutant en un nombre desproporcionat de cèl·lules, és un factor important de patogenicitat. Es tracta d'un succés estocàstic i és per tant impossible de predir la gravetat clínica de, per exemple, la deficiència d'ornitina transcarbamilasa o la deficiència de piruvat deshidrogenasa quan en el transcurs del diagnòstic prenatal trobem un fetus de sexe femení heterozigot. Per ampliar aquests conceptes vegeu (26).

En el cas dels trastorns genètics que afecten alguna de les funcions mitocondrials, com que la immensa majoria de les proteïnes mitocondrials estan codificades pel genoma nuclear, les mutacions s'hereten amb un patró mendelià. Tot i això, el mitocondri també conté un petit genoma circular, l'ADNmt, que codifica 2 ARNr ribosòmics, 22 ARNt i 13 pèptids components dels complexos multienzimàtics de la cadena respiratòria. Les mutacions en l'ADNmt mostren un patró d'herència diferent, anomenat **“herència materna”**, perquè els mitocondris de l'embrió provenen de l'òocit, i la contribució dels mitocondris de l'espermatozou és insignificant. En conseqüència, les mutacions a l'ADNmt només poden ser transmeses per una dona que porti la mutació. Hi ha una gran variació en el nombre de còpies d'ADNmt per cèl·lula (poliplàsmia). Amb ADNmt mutant i ADNmt normal, sovint coexistent a la mateixa cèl·lula (heteroplàsmia). Atès que la segregació mitòtica mitocondrial es fa a l'atzar, esdevé impredecible el destí de les cèl·lules filles i confereix una elevada heterogeneïtat tissular i fenotípica a les MMH heretades mitocondrialment. Aquests fets afegeixen especials dificultats en l'assessorament reproductiu i el diagnòstic prenatal.

4. EPIDEMIOLOGIA DESCRIPTIVA DE LES MMH: DISCERNIMENT DELS CASOS. FREQUÈNCIA I MESURES DE PREVENCIÓ I CONTROL

Sota aquest epígraf es consideraran els mètodes per discernir els casos de MMH, com saber-ne la freqüència i la distribució en la població i, finalment i partint de la importància de conèixer la història natural de la malaltia, els aspectes relacionats amb el seu control i la seva prevenció (primària, secundària, terciària i quaternària).

4.1. Discerniment dels casos de MMH. Definició dels casos i criteris diagnòstics

Els casos de MMH es poden discernir a través del diagnòstic dels pacients simptomàtics. També es poden identificar casos mitjançant programes de cribratge de població asimptomàtica i investigacions ulteriors. Els casos de MMH es poden definir clínicament i emprant tecnologies diagnòstiques de suport, com són els estudis d'imatge i les investigacions anatomopatològiques. No obstant això i tenint en compte que són malalties genètiques, les proves de laboratori són l'estàndard d'or per a un diagnòstic inequívoc i definitiu. Per fer estudis epidemiològics també és útil emprendre cerques sistemàtiques de descripcions de casos al *Medline*, així com cerques de dades addicionals disponibles a la *World Wide Web*.

4.1.1. Diagnòstic de MMH en pacients simptomàtics

El primer pas és la **hipòtesi clínica** basada en signes i símptomes (27) (28) (29) (30) (31) (32). Hi ha molts factors que contribueixen al fet que el diagnòstic clínic de les MMH sigui molt difícil per al metge. Per exemple:

- La vasta, diversa i heterogènia col·lecció de trastorns.
- L'abans esmentat fenomen de l'heterogeneïtat genètica, que és una font important de variabilitat clínica i d'expressió bioquímica. L'existència de diferents formes clíniques d'una mateixa malaltia i el fet que la presentació clínica evolucioni amb el temps compliquen el diagnòstic diferencial.

- El fet que els signes i els símptomes puguin ser inespecífics, especialment en el període neonatal.
- El fet que malgrat heretar-se familiarment sovint es presentin com a casos aïllats a causa del reduït nombre de membres de moltes famílies. La consanguinitat no és un factor que sovintegi, excepte en determinades cultures o grups ètnics.
- Els prejudicis sobre la percepció de la seva raresa, la qual cosa comporta que no siguin tinguts en compte fins que no s'han descartat altres condicions molt més freqüents.
- El desconeixement de signes que són clau per al diagnòstic. Les formes suaus amb presentació retardada o adulta poden ser fins i tot més difícils de reconèixer.
- Les anomalies intermitents que poden no ser revelades per les mostres si aquestes no s'han recollit durant una crisi.

Al laboratori les MMH es poden investigar a tres nivells diferents: el gen, el producte gènic i els productes metabòlics o metabòlits. Moltes MMH tenen presentacions estereotípiques i la **genètica molecular** no sol ser útil per a la primera aproximació al diagnòstic del pacient. S'anomena **genètica bioquímica** la disciplina del laboratori que cobreix l'avaluació i el diagnòstic de pacients i famílies amb MMH mitjançant anàlisis de metabòlits i anàlisis enzimàtiques o altres assaigs a fluids biològics, cèl·lules i teixits. També inclou la monitorització de tractaments, la identificació de portadors i el diagnòstic prenatal (33) (34) (35) (36).

Sovint la primera aproximació és en el camp dels **productes metabòlics**, amb una anàlisi multicomponent de fluids biològics. Hi ha mètodes cromatogràfics altament resolutius i sensibles que, combinats amb l'espectrometria de massa en totes les seves modalitats, produeixen extensos perfils de metabòlits i poden donar informació de l'estat funcional de molts gens, especialment dels implicats en les vies del metabolisme intermediari. Sovint la identificació i la mesura dels productes metabòlics condueix directament al diagnòstic. En altres casos, el perfil metabòlic porta a proposar una hipòtesi que s'haurà de verificar mitjançant altres investigacions de laboratori, generalment seguint diagrames de flux i realitzant proves funcionals, si calgués.

El diagnòstic en el camp del **producte gènic**, amb l'anàlisi directa d'enzims o proteïnes, és essencial per a moltes MMH. Habitualment es requereixen cèl·lules o teixits, principalment leucòcits i fibroblasts de pell cultivats, però també eritròcits i biòpsies d'altres teixits quan sigui escaient (múscul, duodè). S'ha desenvolupat una gran quantitat de reactius i substrats, que inclouen compostos marcats radioactivament i compostos deuterats. Els fibroblasts de pell cultivats possibiliten moltes classes de proves *in vitro*, una de les quals és la investigació del metabolisme de compostos rellevants.

El genetista bioquímic ha d'emetre informes interpretatius dels resultats a fi que siguin útils per al clínic. En correspondència, el disseny de l'estratègia bioquímica de cerca requereix que el laboratori tingui informació de les característiques clíniques del pacient, i l'èxit del diagnòstic recau en gran part en la cooperació entre el clínic i el genetista bioquímic. Les conseqüències d'un diagnòstic erroni concerneixen no sols el pacient, que pot arribar a morir o a ser privat dels beneficis d'un tractament precoç, sinó també la família, que romandrà desconexada del seu risc genètic. Per aquestes raons els requeriments de garantia de qualitat són molt elevats. L'European Research Network for Evaluation and Improvement of Screening, Diagnosis and Treatment of Inherited Disorders of Metabolism (ERNDIM) desenvolupa un programa de garantia de qualitat específic per a laboratoris de genètica bioquímica, el qual inclou controls diagnòstics amb mostres de pacients reals i dades de la història clínica que tenen característiques d'examen de competència. Com a proves genètiques que són, a més de la garantia de qualitat, són elements fonamentals la validesa analítica, la validesa i utilitat clíniques, i les implicacions ètiques i legals. Vegeu els portals www.erndimqa.nl i www.eurogentest.org i la Llei 14/2007, de 3 de juliol d'Investigació Biomèdica, que estableix entre molts altres temes importants el marc jurídic en què s'ha de situar la realització d'anàlisis genètiques en l'àmbit sanitari amb qualsevol finalitat, inclosa la diagnòstica. És molt rellevant que el laboratori s'acrediti sota la Norma 15.189, l'estàndard recomanat per EUROGENTEST per a les proves genètiques.

Un cop s'ha identificat la malaltia, l'estudi del **gen** pot ser crític per establir relacions genotip fenotip. També aporta seguretat en l'establiment o l'exclusió de l'estat heterozigot (especialment en les malalties lligades al X) i en el diagnòstic prenatal (sovint emprant-lo si és necessari com a doble metodologia juntament amb proves de genètica bioquímica), i és clau per a futures peticions de diagnòstic genètic preimplantacional i per a estudis de freqüència i distribució d'al·lels en la població. També pot ser emprat en programes de cribratge de poblacions, especialment de portadors, i de moment, encara excepcionalment, en el cribratge neonatal.

El diagnòstic del pacient ha d'anar acompanyat del consell genètic, el qual inclou també la informació sobre opcions reproductives.

4.1.2. Identificació de casos de MMH mitjançant cribratges de població i investigacions ulteriors

El cribratge és, segons N.Wald (37), l'aplicació sistemàtica d'una prova o enquesta per identificar, entre persones que no han buscat atenció mèdica a causa de símptomes d'una malaltia concreta, aquells individus amb suficient risc per patir-la, a fi que puguin beneficiar-se d'ulteriors investigacions o accions preventives directes.

Cercar MMH entre població asimptomàtica, tenint en compte la complexitat i les baixes prevalences que les caracteritzen, requereix una bona justificació. El fet que se'n derivin beneficis importants per als afectats, impossibles d'aconseguir si es diagnostiquen quan ja ha debutat la malaltia clínica, és un argument clau. Com que totes les intervencions poden produir efectes adversos, és un requeriment ètic que els beneficis del cribratge siguin clarament superiors als possibles danys (38). La tècnica analítica haurà de ser a més de cost assequible, tenir un valor positiu predictiu alt i ser ben acceptada per la població. Bàsicament, la tècnica analítica només acostuma a informar que la persona té més risc de patir la malaltia que la població general i es requereix l'oferiment de proves diagnòstiques diferencials de segon nivell.

Hi ha dues aproximacions i períodes per al cribratge de les MMH. Una és el **cribratge en el període neonatal**, que va dirigit a malalties severes tractables amb l'objectiu d'iniciar una inter-

venció mèdica preventiva en els nadons afectats; és, per tant, una mesura de prevenció secundària. L'altra és el **cribratge d'heterozigots en el període de preconcepció** o en el període **prenatal** per a malalties severes no tractables, que no té per objectiu identificar casos, sinó detectar parelles amb risc genètic, a fi d'oferir-los consell genètic abans que tinguin el primer fill afectat; és, per tant, una mesura de prevenció primària.

El cribratge també pot tenir lloc en altres etapes de la vida, per exemple en el cas de malalties de debut tardà com són l'hemocromatosi o la hipercolesterolèmia familiar. La que més s'ha debatut és l'hemocromatosi hereditària a causa de l'elevada incidència entre individus amb avantpassats centreeuropeus i de la possibilitat de reduir o prevenir la sobrecàrrega de ferro mitjançant donacions de sang (39) (40). No obstant això, algunes recomanacions basades en l'evidència (41) n'han desaconsellat el cribratge i de moment no s'ha iniciat. En canvi, milions de nadons dels països industrialitzats dels cinc continents són objecte rutinàriament del cribratge neonatal per a l'hipotiroïdisme congènit (HC), la fenilcetonúria (PKU) i un nombre variable de MMH.

4.1.2.1. Cribratge neonatal

El cribratge neonatal és una activitat de salut pública que tradicionalment s'ha dirigit a detectar malalties endocrines o metabòliques severes tractables, d'acord amb els criteris establerts a finals dels anys seixanta per Wilson & Jungner i l'OMS (42). Durant dècades hi ha hagut un consens universal pel que fa a l'HC i la PKU. Altres malalties importants com són la hiperplàsia adrenal congènita deguda a la deficiència de 21 hidroxilasa, la fibrosi quística, la deficiència de biotinidasa, la galactosèmia, l'anèmia falciforme i altres hemoglobinopaties, han assolit un consens variable amb tendència a créixer quan s'han trobat evidències objectives dels beneficis del cribratge neonatal i, en el cas de la darrera, s'han donat les condicions demogràfiques adients.

El desenvolupament tecnològic sempre ha influït en les possibilitats del cribratge, i en la darrera dècada hi ha hagut un canvi de panorama i una ràpida expansió dels programes a causa de l'adveniment de l'espectrometria de massa de triple quadrupol amb ionització per electroesprai (MS/MS). Aquesta tècnica, inicialment aplicada al diagnòstic en pacients simptomàtics amb trastorns here-

ditaris del metabolisme intermediari, va ser ràpidament modificada per aplicar-la en el cribratge neonatal (43), fet que va fer possible la detecció, en mostra de sang seca i en un únic procediment, dels trastorns de la β -oxidació mitocondrial dels àcids grassos i d'alguns dels trastorns del metabolisme dels aminoàcids i dels àcids orgànics.

El cribratge expandit mitjançant MS/MS va generar noves expectatives i també noves controvèrsies, ja que per primera vegada es podien incloure als panells, i amb uns costos addicionals mínims, malalties extremadament rares amb la història natural no sempre ben compresa i amb evidències menys objectives d'efectivitat clínica en comparació amb el cribratge tradicional. Les baixes prevalences comporten a més un valor positiu predictiu baix i per tant un nombre elevat de falsos positius. Llevat de la deficiència d'acil-CoA deshidrogenasa de cadena mitja (MCAD) amb una incidència al voltant d'1:17.000-1:25.000, per a la resta hi ha estimacions inferiors a 1:75.000 - 1:100,000 (44). Vegeu també la Taula IV.

Actualment, s'han fet molts progressos en l'estandardització de la metodologia i en la demostració de la seva validesa analítica i la seva utilitat clínica (45). Hi ha més consciència del complex diagnòstic diferencial que requereixen els resultats obtinguts amb el cribratge i s'han establert criteris per confirmar el diagnòstic (46) (47). També s'ha avançat en la disminució del nombre de falsos positius per a malalties concretes, amb estratègies que inclouen una segona prova de cribratge (*two tier assays*, proves de cribratge en dos passos o estratègies de cribratge binàries) (46). Als inicis de l'expansió del cribratge als EUA, amb panells molt extensos, es van haver de fer guies per anomenar i comptar els casos positius de manera comparable (48), la qual cosa també ha contribuït a normalitzar la situació.

L'efectivitat clínica per a algunes malalties com la MCAD i l'acidúria glutàrica tipus I està ben demostrada i els beneficis que aporta el cribratge superen clarament els danys. De fet, el cribratge de la MCAD i d'altres trastorns de la β -oxidació dels àcids grassos són la principal justificació del cribratge neonatal mitjançant la tecnologia del MS/MS en població caucasiana. Per a altres MMH, com són la tirosinèmia tipus I, l'homocistinúria, la malaltia del xarop d'auró, les acidèmies isovalèrica, propiònica i metilmalònica i alguns trastorns de la β -oxidació dels àcids grassos (a més de la MCAD), també hi ha bones evidències, encara que els estudis són més limitats (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57).

La *National Academy of Clinical Biochemistry* dels EUA (58) ha publicat un interessant document que contempla les malalties a incloure en el programa de cribratge neonatal en base a la força de les recomanacions i el nivell d'evidència científica de la US Preventive Services Task Force (USPSTF), vegeu la Taula III.

Als EUA inclouen en el seu panell primari les 20 MMH detectables amb MS/MS remarcades en negreta a la Taula III i 10 malalties més detectades amb altres metodologies (59) A més tenen un panell secundari amb 25 MMH, moltes de les quals, de fet, formen part del diagnòstic diferencial de les del panell primari. Actualment han creat un comitè assessor que avalua quines de les condicions prèviament anomenades s'han d'incloure als programes de cribratge (60) (61).

A Europa, s'han fet en general avaluacions més crítiques, especialment al Regne Unit, a França i a Suïssa (52) (62) (63) (64) (65) i els programes inclouen entre 1 i 29 malalties. Recentment l'*Executive Agency for Health and Consumers* de la Unió Europea ha finançat l'*EU tender "Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union"* (66) (67) (68) (69). Els experts revisen la situació a 37 països, proposen criteris d'inclusió, estratègies d'implementació i un model de matriu per a l'elaboració de decisions basats en els criteris de Wilson i Jungner (42). De totes maneres, consideren moltes de les malalties citades a la Taula III candidates prometedores de difícil avaluació i proposen la col·laboració amb la European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)

A Espanya els programes de les diferents Comunitats Autònomes inclouen des de 2 a 47 malalties (Catalunya 22) i apliquen criteris diferents per a la seva expansió amb la tecnologia MS/MS (70). Veure també el portal de la *Asociación Española de Cribado Neonatal* (www.aecne.es). El *Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad* ha creat el *Grupo de trabajo sobre concreción de cartera común de servicios para cribado neonatal* que està elaborant un rigorós informe sobre quines malalties s'hi haurien d'incloure.

Persisteixen, per tant, grans disparitats de decisions entre els països desenvolupats amb poblacions comparables, sobre quines malalties cal incloure als programes de cribratge neonatal. Els criteris de Wilson i Jungner (42) són considerats encara el "*gold standard*" (66) (67) (71) (72), si bé no sembla haver-hi cap forma

universalment acceptada d'emprar aquests principis o els criteris que se'n deriven com una eina de decisió objectiva.

Taula III. FORÇA DE LA RECOMANACIÓ I NIVELL D'EVIDÈNCIA CIENTÍFICA SEGONS LA US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE (USPSTF) PER A LES MALALTIES QUE ES DETECTEN AMB MS/MS (Vegeu referència 58).

Força de la recomanació: **A)** Es recomana fortament la inclusió de la malaltia en el programa de cribratge neonatal. Hi ha bones evidències que el cribratge millora la salut de manera important. Els beneficis superen substancialment els danys. **B)** Se'n recomana la inclusió. Hi ha evidències raonables que el cribratge millora la salut. Els beneficis superen els danys. **Nivell d'evidència científica:** **I.** Les evidències inclouen resultats consistents en població representativa. **II.** L'evidència és suficient per determinar que el cribratge té efectes, però la seva força està limitada pel nombre, la qualitat o la consistència dels estudis individuals. S'han remarcat en negreta les 20 malalties que s'inclouen en el panell primari uniforme recomanat per a tots els estats.

Grup	A. I	A. II	B.II
Trastorns del catabolisme i transport dels aminoàcids	PKU clàssica PKU benigna Trastorns de la síntesi del cofactor bipterina Trastorns de la regeneració del cofactor bipterina	Malaltia del xarop d'auró Tirosinèmia tipus I	Acidèmia argininosuccínica Citrul·linèmia Homocistinúria (per deficiència de CBS) Argininèmia Citrul·linèmia tipus I Citrul·linèmia tipus II Hipermetioninèmia Tirosinèmia tipus II Tirosinèmia tipus III
Trastorns de la B-oxidació dels àcids grassos	Deficiència d'acil-Co-A deshidrogenasa de cadena mitja (MCADD)	Defecte de captació de carnitina Deficiència de 3-OH acil-CoA deshidrogenasa de cadena llarga Deficiència de proteïna trifuncional Deficiència d'acil-CoA deshidrogenasa de cadena molt llarga	Deficiència de carnitina palmitoil-transferasa Deficiència de carnitina palmitoil-transferasa II Deficiència de carnitina/acil-carnitina translocasa
Acidúries orgàniques	Acidúria glutàrica tipus I Acidèmia isovalèrica	Acidúria metilmalònica per deficiència de metilmalonil-CoA mutasa Acidúria metilmalònica per trastorns de la cobalamina Acidèmia propiònica Acidúria 3-OH 3-metil glutàrica Deficiència de β-cetotiolasa	Acidúria glutàrica tipus II Deficiència de 3-metil crotonil-CoA carboxilasa Deficiència múltiple de carboxilases per dèficit de holocarboxilasa sintetasa Deficiència de 2-metilbutiril-CoA-deshidrogenasa Acidúria 3-metilgluta-cònica Deficiència d'isobutiril-CoA deshidrogenasa Acidúria malònica

Tractant-se de malalties tan rares, els assaigs randomitzats són impracticables i per qüestions ètiques no es poden aplicar a malalties amb un curs potencialment fatal. Per això tenen molt valor els estudis d'efectivitat clínica basats en l'experiència dels programes (47) (73) i és molt important que es dediquin esforços a fer-ne més, per la qual cosa és molt desitjable i necessària la cooperació internacional.

El cribratge neonatal té la consideració de cribratge genètic en tant que s'aplica majoritàriament al cribratge de malalties genètiques; i en conseqüència, les consideracions socials, ètiques i legals són molt rellevants (74) (75) (76) (77). La *Ley 14/2007, de 3 de julio de Investigación Biomédica* estableix entre altres punts importants que els programes de cribratge han de ser sotmesos a la revisió d'un comitè d'ètica independent.

L'explosió tecnològica actual fa que augmenti exponencialment el nombre de proves a costos assequibles aplicables a sang seca recollida sobre paper i adients per fer-ne ús a gran escala, incloent-hi les de seqüenciació completa del genoma (78) (79). I si bé hi ha arguments per considerar que la seqüenciació massiva no ha d'ésser emprada de moment com a prova primària en el cribratge neonatal (80) (81), val la pena esmentar que el 2012 el NIH (National Institutes of Health) va obrir una convocatòria amb un pressupost de 25 milions de dòlars per a un programa de 5 anys en cerca de propostes per estudiar la seqüenciació genòmica en el període neonatal.

Un programa de cribratge és un sistema integrat complex, que a més de la prova de detecció inclou accions que potencialment són molt més costoses, com són les proves confirmatòries per als nadons que són trobats positius, la infraestructura i els recursos humans necessaris per proporcionar l'educació/informació necessària als pares, als professionals i al públic en general, el consell genètic, les intervencions sanitàries i el seu seguiment, i els mecanismes per garantir la qualitat del programa i la seva avaluació continuada.

El desenvolupament de noves teràpies amb diversos graus d'efectivitat situa també noves malalties com a candidates (per exemple, algunes malalties lisosòmiques).

No oblidem tampoc que la població diana del cribratge neonatal és una població captiva molt atractiva per a la indústria biotecnològica i per als laboratoris. D'altra banda hi ha un movi-

ment molt proactiu de les associacions de pacients. El missatge “Més no és sempre millor” possiblement sigui difícil de transmetre (82). Per això és molt important el desenvolupament de criteris i un marc conceptual que sigui útil per guiar les decisions sobre les polítiques de cribratge (83). L’equitat i la transparència ha de regir el procés de presa de decisions. Els costos en salut pública també tenen una dimensió ètica i les decisions una forta càrrega de valors (84) (85) (86). La gent espera que la ciència proporcioni respostes objectives, però les complexes qüestions que presenta el cribratge neonatal requereixen deliberacions tant sobre els fets científics i tecnològics com sobre els valors ètics (87).

Per a una reflexió sobre on som i on anem en el cribratge neonatal són també molt interessants les referències (88) i (89).

4.1.2.2. Cribratge d’heterozigots

El cribratge d’heterozigots es dirigeix a identificar parelles amb risc de transmetre una malaltia genètica a la seva descendència a fi de poder-los oferir, abans que tinguin un primer fill afectat, el consell genètic apropiat i la informació sobre les opcions reproductives.

El cribratge de heterozigots es pot oferir als individus amb risc en diferents etapes:

- Edat prè-reproductiva.
- Tan aviat com es pugui durant el període prenatal, oferint el diagnòstic prenatal a les parelles que són tots dos heterozigots.
- En el període de preconcepció, oferint el cribratge a totes les parelles que planifiquen un embaràs.

Sempre que sigui possible, la darrera és la millor opció perquè evita confrontar els pares amb difícils decisions en el cas d’un fetus afectat en una gestació ja iniciada. En edat prè-reproductiva és millor fer educació i donar informació, que oferir directament el cribratge per l’impacte psicològic dels resultats en els adolescents.

El cribratge s’ofereix per a MMH severes en grups de població diana amb incidència elevada de la malaltia. Els beneficis i els riscos han de ser curosament sospesats, com també els aspectes ètics i socials, i els valors culturals i religiosos.

És necessària una metodologia analítica acurada. Els mètodes més emprats són els que permeten una discriminació binària, com per exemple, la cerca d'una mutació. A causa del fenomen de l'heterogeneïtat genètica, cal saber prèviament quines mutacions són les més prevalents en la població i decidir el percentatge d'al·lels a incloure. Les mutacions i la seva prevalença poden variar entre països o grups ètnics i cal fer una caracterització curosa de la malaltia a nivell mutacional abans d'implantar el programa de cribatge.

De vegades el programa de cribatge es dirigeix a grups de població seleccionats amb una freqüència augmentada de malalties específiques, com és el cas de diverses malalties en comunitats asquenazites (90). N'és un bon exemple el cribatge d'heterozigots per a la malaltia de Tay-Sachs. Els primers 30 anys van accedir al programa 1.403.547 individus de tot el món i es van identificar 1.379 parelles d'heterozigots, es va fer el diagnòstic prenatal en més de 3.066 embarassos i 600 van donar un resultat de fetus afectat per aquesta fatal malaltia neurodegenerativa (91). Els 600 fetus afectats representen el 19% dels embarassos, xifra pròxima al 25% que era d'esperar en una malaltia que és d'herència mendeliana recessiva. Els cribatges d'heterozigot per a les talassèmies i l'anèmia falciforme en alguns països àrabs, i el de les talassèmies a Xipre i Sardenya, han estat també molt rellevants (90). Aquesta referència és molt interessant per conèixer de quina manera els factors socials influeixen en un programa de cribatge. Entre aquests cal destacar el posicionament de les autoritats religioses de diferents credos, els valors respecte a la protecció de la vida en el període fetal i en l'elecció de parella, i l'ampli suport de les poblacions en el seu conjunt a aquests programes preventius per a malalties severes.

4.1.2.3. Cribatge en cascada

Consisteix a fer extensiu el cribatge als familiars de portadors prèviament identificats sota la hipòtesi que hi trobarem més portadors que no pas si ho fem en la població general. Fins ara s'ha fet per a la fibrosi quística i la hipercolesterolèmia familiar (92). Abans de prendre cap decisió, cal fer una curosa estimació de l'eficàcia i l'eficiència de les diferents estratègies, les quals sovint s'han de combinar en un programa de lluita contra la malaltia, integrades en el sistema de salut.

4.2. Freqüència de les malalties

Les dades sobre la freqüència de les MMH són clau per a la seva prevenció, tot i que és una informació difícil d'obtenir. La majoria de les MMH tenen una incidència molt baixa: entren en la categoria de malalties rares (menys de 5 casos en 10.000 individus), i un 80%, fins i tot en la de molt rares, amb freqüències < 0.0001 .

La freqüència d'una malaltia se sol estimar per extrapolació del nombre de casos reconeguts, però els pacients amb fenotips que s'aparten del "clàssic", els que presenten poca afectació o, al contrari, els que són prematurament letals, és menys probable que siguin reconeguts. En conseqüència, hi ha una subestimació dels casos i sovint un biaix envers la severitat fenotípica. L'heterogeneïtat clínica i els diagnòstics erronis són dificultats addicionals i per a les malalties molt rares un únic diagnòstic perdut pot representar una diferència molt gran.

Els mètodes emprats per calcular les dades d'incidència i de prevalença poden ser diferents en els estudis individuals, i cal tenir-ho en compte en fer comparacions. Són dificultats addicionals les confusions en la nomenclatura i el baix nivell de consistència entre estudis. En el cas dels trastorns congènits i hereditaris com són les MMH, la freqüència se sol expressar com la proporció respecte el nombre de naixements, i la prevalença al naixement és adient.

Els cribratges de població proporcionen freqüències prospectives. El cribratge neonatal i el cribratge de portadors d'una malaltia són recursos rellevants per mesurar directament la freqüència, però fins ara només s'han fet efectius en un nombre petit de malalties, fins i tot considerant els actuals cribratges neonatals expandits mitjançant la tecnologia MS/MS abans esmentada. A la Taula IV es donen dades de freqüència per a 21 MMH calculades a partir dels casos observats en programes de cribratge neonatal aplicats a un nombre elevat de nadons (93) (94). A la Taula es pot constatar també com s'observen sovint dades molt diferents per a una mateixa malaltia.

Cal remarcar que la prevalença al naixement no és una dada real degut a que s'ometen els cassos que moren abans del cribratge i el falsos negatius no detectats amb la prova, per això alguns autors prefereixen parlar de taxa de detecció del programa, entenent con a tal el nombre de nadons als que s'ha de realitzar la prova per a detectar un cas de la malaltia.

Taula IV. FREQUÈNCIA DE MMH QUE SÓN DIANES DEL CRIBRATGE NEONATAL. PREVALENCIA AL NAIXEMENT I NOMBRE DE CASOS OBSERVATS EN PROGRAMES APLICATS A UN NOMBRE ELEVAT DE NADONS. Font: Elaboració pròpia a partir de les dades de les referències (93) (94) Alemanya 2.758.633 nadons durant els anys 2005-2008 (93) i EUA (Califòrnia, Massachussets, Carolina del Nord i Wisconsin) entre 1.268.943 i 4.884.217 nadons, dependent de la malaltia, durant els anys 2001-2006 (94) .

Malaltia	Alemanya Prevalença al naixement (nombre de casos observats)	EUA Prevalença al naixement (nombre de casos observats)
Deficiència de biotinidasa	1: 24.853 (111)	1: 66.786 (19)
Galactosèmia	1: 74.558 (37)	1: 18.500 (264)
Fenilcetonúria clàssica (PKU) i hiperfenilalaninèmies (HPA)	1: 5.584 (494)	1:19.229 (254)
Malaltia del xarop d'auró	1: 162.173 (17)	1: 158.166 (14)
Homocistinúria	-	1: 369.054 (6)
Citrul·linèmia tipus I	-	1: 170.333 (13)
Acidèmia argininosuccínica	-	1: 553.582 (4)
Deficiència d'acil-CoA deshidrogenasa de cadena mitja (MCAD)	1: 10.610 (260)	1: 17.206 (143)
Deficiència d'OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena llarga (LCHAD)	1: 212.202 (13)	1: 307.559 (8)
Deficiència d'acil-CoA deshidrogenasa de cadena molt llarga (VLCAD)	1: 88.998 (31)	1: 60.011 (41)
Deficiència de carnitina palmitoil transferasa I (CPTI)	1: 551.727 (5)	-
Deficiència de carnitina palmitoil transferasa II (CPT II)	1:919.544 (3)	-
Deficiència de carnitina palmitoil transferasa III (CPT III)	No se n'ha trobat cap	-
Defecte de captació de carnitina	-	1: 48.333 (26)
Deficiència de proteïna trifuncional	-	1: 2.460.473 (1)
Acidúria glutàrica tipus I (AGA I)	1: 125.392 (22)	1: 107.579 (23)
Acidèmia isovalèrica (IVA)	1: 114.943 (24)	1: 130.227 (19)
Acidúria OH-metil glutàrica	-	1: 1.1.237.156 (2)
Deficiència múltiple de carboxilasa	-	1: 1.1.237.156 (2)
Acidèmia metilmalònica per deficiència de mutasa	-	1: 82.477 (30)
Acidèmia metilmalònica CblA b	-	1: 353.473 (7)
Deficiència de 3-metil crotonil-CoA carboxilasa	-	1: 41.238 (60)
Acidèmia propiònica	-	1: 274.923 (9)
Hiperplàsia adrenal congènita per deficiència de 21 hidroxilasa (CAH)	1: 12.171 (216)	1:20.448 (121)
Hemoglobinopaties (Hb SS i Hb SC)	-	1. 3991 (1.103)
Hb S/β talassèmia	-	1: 49.638 (74)
Nº total de casos observats	(1.233)	(3.424)

La freqüència de les MMH en la població depèn de la taxa de mutacions, del patró d'herència i dels desavantatges conferits per la mutació, així com també de fenòmens distorsionadors naturals o socials, com són els patrons de migracions, els aparellaments consanguinis, l'endogàmia entre individus pertanyents a grups ètnics o socials restringits, o l'aplicació sistemàtica de recursos a la prevenció i el control.

Les mutacions poden ser induïdes químicament o per radiacions externes com els raigs X o la llum ultraviolada, o poden succeir espontàniament com a resultat d'errors durant la replicació d'una cèl·lula germinal i donar lloc a un trastorn monogènic. Quan una mutació altera la funció d'un gen i dóna lloc a un desavantatge, la versió mutant del gen tendeix a desaparèixer de la població. No obstant això, apareixen constantment noves mutacions a cada generació i s'arriba a un equilibri entre una mutació que dóna lloc a una variant deletèria del gen i la selecció natural que l'elimina de la població. Aquest és l'origen de les MMH, i són comparativament tan rares perquè les taxes de mutació són generalment molt petites i els desavantatges selectius molt grans, fet que manté molt baix el balanç entre mutació i selecció.

En absència de successos distorsionadors, la freqüència de les variants genètiques deletèries es manté sense canvis en les generacions següents (segueix la llei d'equilibri de Hardy-Weimberg). Per ampliar conceptes vegeu (95) (96).

La taxa de mutació és el terme emprat per descriure les probabilitats de mutació d'un gen a cada generació i varia a través de les diferents regions del genoma. El projecte dels 1.000 genomes ha establert una taxa de mutacions de substitució de bases germinals *de novo* de 10^{-8} per parell de bases i generació, i també que cada persona porta de 50 a 100 variants prèviament implicades en trastorns hereditaris (97).

La taxa de mutació global per generació i gen és per tant molt baixa, amb una estimació de l'ordre de 10^{-6} , per a un trastorn dominant letal i pressuposant que els individus afectats no tenen cap descendent, la freqüència a l'equilibri seria d'1 en 1.000.000. No obstant això, per a un trastorn recessiu el gen mutant està present en els heterozigots sans i l'única forma d'eliminació de la mutació de la població és amb els homozigots afectats, la qual cosa implica un procés de selecció molt menys eficient.

Amb la mateixa taxa de mutació de 10^{-6} la freqüència de l'ho-

mozigot en una recessiva seria d'1 en 1.000.000, però la freqüència del gen en l'equilibri del mutant recessiu seria d'1 en 1.000. S'ha de remarcar que les diferents mutacions en un gen poden tenir diferents taxes de mutació així com diferents desavantatges selectius associats. En general, quan més gran és el gen, més alta és la taxa de mutació global esperada. Això explica la prominència de malalties com la distròfia muscular de Duchenne lligada al X, ja que el gen de la distrofina té una mida de 2.4 mega bases.

De vegades la freqüència d'una malaltia rara autosòmica recessiva varia substancialment per un factor de 10 o fins i tot 100 entre poblacions. Vegeu la Taula V amb alguns exemples de MMH que mostren importants diferències.

Una de les causes que sigui més alta és l'anomenat *efecte fundador*. Quan una població ha passat un "coll d'ampolla", és a dir, una ràpida reducció en la mida seguida d'una ràpida expansió, les mutacions presents en la població minvada són mantingudes quan aquesta s'expandeix i dona lloc a un augment de freqüència aparent. Això té a veure possiblement amb el nombre relativament elevat d'al·lèles severs per a la malaltia de Tay-Sachs en poblacions asquenazites. Per a una revisió dels perfils de les poblacions jueves, vegeu (98). Es pot veure un fenomen similar en els finesos, islandesos, afrikaners, holandesos i flamencs, suecs i franco-canadencs (99) (100) (101).

En els trastorns recessius l'equilibri de les freqüències dels gens depèn dels avantatges relatius de l'heterozigot respecte als dos tipus d'homozigots pel gen (els homozigots pel gen mutant deleteri i els homozigots pel gen normal). Un bon exemple n'és el tret falciforme, que confereix a l'heterozigot resistència enfront de la malària, mentre que l'homozigot anèmic o l'homozigot pel gen normal són selectivament desfavorits. En 35 generacions la freqüència del gen a l'est d'Àfrica ha passat del 0,1 % al 45 %.

Altres exemples d'equilibris estables són la fenilcetonúria, la malaltia de Tay-Sachs, la fibrosi quística i la deficiència de glucosa-6-fosfat deshidrogenasa lligada al X (102). S'ha observat que les dones que són heterozigotes per a la fenilcetonúria tenen una incidència de pèrdues fetals més baixa que la mitjana. La teoria per explicar-ho és que, com que tenen nivells de fenilalanina més alts, aquest aminoàcid inactiva una toxina, l'ocratoxina A, produïda per determinats fongs, la qual causa avortaments espontanis. Ser por-

tador de Tay-Sachs podria protegir de la tuberculosi. El defecte basal de la fibrosi quística protegeix enfront de les malalties diarreiques, com el còlera o la febre tifoide. El còlera obre els canals de clor que permeten als clorurs i a l'aigua sortir de les cèl·lules. La proteïna CFTR fa precisament el contrari: tanca els canals de clor i reté les sals. L'epidemiologia de la fibrosi quística ha estat estudiada profusament i s'han proposat altres teories (103) (104), si bé la protecció enfront de les malalties diarreiques està generalment acceptada. En estudis fets en nens africans amb malària s'ha trobat que la deficiència de glucosa-6-fosfat deshidrogenasa lligada al X està menys present del que seria d'esperar entre les nenes heterozigotes i entre els nens hemizigots (102). Això suggereix que heretar el gen mutant per a la deficiència enzimàtica protegeix també enfront de la malaltia.

Taula V. EXEMPLES DE MMH AMB IMPORTANTS DIFERÈNCIES EN LA FREQUÈNCIA EN DIFERENTS GRUPS DE POBLACIÓ

Major freqüència que en la població general caucasiana		
	<i>Població jueva asquenazita</i>	Població general
Malaltia de Tay-Sachs	1 en 3.900 (105)	< 1 en 100.000
Malaltia de Gaucher Tipus I	1 en 855 (106)	1 en 57.000
Malaltia de Canavan	1 en 6700 (107)	Desconeguda
	<i>Població finesa</i>	
Aspartilglicosaminúria	1 en 18.500 (108)	< 1 en 100.000
Lipofuscosi ceroid neuronal infantil	1 en 13.000 (109)	< 1 en 100.000
Lipofuscosi ceroid neuronal juvenil	1 en 21.000 (109)	< 1 en 100.000
	<i>Menonites (Amish) Pensilvània</i>	
Malaltia del xarop d'auró	1 en 800 (110)	1 en 80.000 (111)
	<i>Amish, Ohio</i>	
Fibrosi quística	1 en 569 (112)	1 en 2.500 (Nord d'Europa)
	<i>Quebec</i>	
Tirosinèmia Tipus I	1 en 12.500 (113)	1 en 100.000-120.000 (114)
Menor freqüència que en la població general caucasiana		
	<i>Població asiàtica</i>	
Fibrosi quística	1 en 32.000	1 en 2.500 (Nord d'Europa)
	<i>Esquimals Yupik</i>	
Hiperplàsia adrenal congènita	1 en 490 (115)	1 en 10.000 -25.000
	<i>Població finesa</i>	
Fenilcetonúria	1 en 100.000 (116)	~1 en 18.000
	<i>Japó</i>	
Deficiència d'acil CoA deshidrogenasa de cadena mitja (MCAD)	2 en 102.000 nadons	~1 en 25.000
	<i>Xina</i>	
Galactosèmia clàssica	1 en 400.000 (117)	~1 en 50.000

El moviment d'al·lèles entre poblacions locals a causa de les migracions o flux de gens pot tenir a veure amb la distribució de freqüències dels trastorns genètics. N'és un exemple el paper de la història demogràfica en la determinació de la distribució i la freqüència de les mutacions de la galactosèmia per deficiència de la galactosa transferasa (118).

Malgrat les migracions i la separació física, els jueus han retingut la seva identitat genètica durant segles. Una conservació de grup semblant s'ha observat en els gitanos, un altre poble migratori (119). A l'Institut de Bioquímica Clínica hem observat incidències elevades de MCAD (120), malaltia de Canavan i gangliosidosi GM1 en gitanos espanyols (121).

Hi ha molta informació a la literatura i a la *world wide web* sobre freqüències de MMH específiques; per trobar informació sobre una malaltia concreta es pot recórrer a la FIND base (122) i al portal paneuropeu Orphanet (123).

No obstant això, per a una comprensió general de les magnituds de les freqüències, val la pena resumir les d'alguns dels grups de MMH esmentats a la Taula I, d'acord amb les dades obtingudes en quatre estudis a diferents regions/països: Espanya (4) (5), els West Midlands (Gran Bretanya) (3), Itàlia (124) i la Colúmbia Britànica (Canadà) (125) que s'indiquen a la Taula VI.

Per definir la freqüència de la malaltia s'ha calculat la prevalença al naixement com una estimació d'incidència, emprant mètodes prèviament descrits (3) (124) (125) (126). La prevalença al naixement s'ha calculat dividint el nombre de diagnòstics en pacients simptomàtics pel nombre de nascuts vius en un període definit de temps i assumint la hipòtesi que la taxa de diagnòstics postnatsals és igual a la taxa de naixements per a cada trastorn (discerniment total dels casos).

De fet, el terme prevalença al naixement s'utilitza quan hi ha una gran variabilitat en la duració de la malaltia, que és el que sovint succeeix en les MMH, i per tant no es pot calcular la prevalença estimada (Prevalença estimada = incidència x duració mitjana de la malaltia). En el cas d'una malaltia congènita amb inici al naixement la Prevalença estimada seria igual a incidència x (esperança de vida del pacient/ esperança de vida de la població general) (123)

Taula VI. FREQUÈNCIES DE LES MALALTIES METABÒLIQUES HEREDITÀRIES EN QUATRE ESTUDIS EN DIFERENTS PAÏSOS/REGIONS. Font: Elaboració pròpia a partir de les dades de les referències (3) (5) (24) (25). La prevalença al naixement s'ha calculat dividint el nombre de diagnòstics pel nombre de nascuts vius en el període de temps indicat, assumint la hipòtesi que la taxa de diagnòstics postnatsals és igual a la taxa de naixements per a cada grup de trastorns. Les dades d'Espanya, no estan publicades, es van calcular emprant dades de la memòria final de REDEMETH (5). a) Els casos de fenilcetonúria han estat detectats amb el programa de cribratge neonatal; b) a Espanya la incidència per a la forma clàssica és 1 en 19.747, per a les hiperfenilalaninèmies 1 en 12.422 i la conjunta 1 en 7.549 (n=8.062.512 nadons, entre 1998-2007; font de les dades: *Asociación Española de Cribado Neonatal* (AECNE). Vegeu www.aecne.es; c) Inclou totes les acidèmies làctiques congènites.

Grup de MMH	Espanya 2003-2005 1.675 casos (4) (5)	West Midlands (Gran Bretanya) 1999-2003 395 casos (3)	Itàlia 1993-1997 1.935 casos (124)	Colúmbia Britànica, Canadà 1969-1996 619 casos (125)
	Nombre de casos (Prevalença al naixement)	Nombre de casos (Prevalença al naixement)	(Prevalença al naixement). Nombre de casos no indicat	Nombre de casos (Prevalença al naixement)
Fenilcetonúria ^a	243 (1 en 19.747 ^b)	25 (1 en 12.420)	(1 en 19.589)	86 (1 en 13.290)
Aminoàcids (PKU exclosa)	14 (1 en 9.334)	58 (en 5354)	(1 en 36.389)	87 (1 en 13.137)
Cicle de la urea	72 (1 en 18.928)	14 (1 en 22.179)	(1 en 14.506)	18 (1 en 53.717)
Hidrats de carboni	41 (1 en 33.240)	19 (1 en 16.343)	(1 en 19.532)	-
Àcids orgànics	227 (1 en 6.003)	39 (1 en 7.962)	(1 en 21.424)	29 (1 en 27.082)
Glicogenosi	147 (1 en 11.263)	21 (1 en 14.786)	(1 en 34.056)	24 (1 en 43.160)
Malalties lisosòmiques	289 (1 en 4.715)	60 (1 en 5.175)	(1 en 8.275)	79 (1 en 13.112)
Purines i Pirimidines	51 (1 en 26.722)	4 (1 en 77.628)	(1 en 234.645) (Lesch-Nyhan)	-
βoxidació àcids grassos	66 (1 en 20.649)	24 (1 en 12.938)	(1 en 91.599)	-
Malalties peroxisòmiques	49 (1 en 27.813)	23 (1 en 13.500)	(1 en 71.794)	20 (1 en 28.960)
Mitocondrials	115 (1 en 11.850) ^c	63 (1 en 4.929)	(1 en 27.106) ^c	7 (1 en 112.200) ^c
Metalls	2 (1 en 681.421) (No s'ha recollit la malaltia de Wilson)	11 (1 en 28.228)	(1 en 106.254) (Només malaltia de Wilson)	-
Lípids i esterols	26 (1 en 52.417)	20 (1 en 15.526)	-	-
Porfirines i grup hemo	No s'han recollit	1 (1 en 310.510)	-	-
Transport de membrana	87 (1 en 15.664)	-	-	-
Defectes congènits de la glicosilació (CDG)	40 (1 en 34.071)	-	(1 en 156.256) (CDG tipus Ia)	-
Deficiències cerebrals de creatina)	6 (1 en 227.140)	-	-	-
Neurotransmissors	2 (1 en 681.421)	-	-	-
Col·lagen	9 (1 en 151.427)	-	-	-
Miscel·lània	57 (1 en 23.909)	14 (1 en 22.179)	-	-
GLOBAL	1.675 (1 en 813)	396 (1 en 784)	1.935 (1 en 3.707)	619 (1 en 2.500)

Aquest abordatge és només aproximatiu ja que no es pot tenir la certesa que discernim tots els casos de MMH. Les disponibilitats diagnòstiques, les tècniques, la cobertura, la conscienciació per part dels clínics, així com també el nombre de noves malalties descrites, augmenta amb el temps a tots els països. No és sorprenent que les incidències globals trobades als estudis més recents, citats a la Taula VI, d'Espanya (1 en 813) i West Midlands (Gran Bretanya) (1 en 784)

siguin semblants i més altes que les d'Itàlia (1 en 3.7079) o la Colúmbia Britànica (1 en 2.500), trobades en estudis publicats cinc anys abans. En qualsevol cas, convé remarcar que les dades dels estudis més recents no impliquen que la freqüència de les malalties sigui més alta que ens els anteriors.

El nombre de malalties esmentades a cada estudi és diferent. A més, com que són malalties rares, pot ser que no es trobin en el període considerat. Per exemple, durant els tres anys del Projecte REDEMETH (5), d'un grup de 50 malalties lisosòmiques només se'n van trobar 27, malgrat que es disposava de la tecnologia per diagnosticar-les totes. El mateix va succeir amb les acidúries orgàniques, que constitueixen un grup d'unes 60 malalties de les quals només es van trobar 26. Cal destacar així mateix quines van ser les malalties més freqüentment diagnosticades dins els diferents grups:

Trastorns del metabolisme dels aminoàcids: Excloent la fenilcetonúria, que es detecta a partir del cribratge neonatal en població asimptomàtica, els trastorns més freqüents van ser: la deficiència de cistationina β -sintasa (1 en 26.722), la malaltia del xarop d'auró (1 en 32.448), la hiperglicinèmia no cetòsica (1 en 80.167) i la tirosinèmia tipus I (1 en 97.345).

Trastorns del cicle de la urea: 55 dels 72 casos van ser de deficiència d'ornitina transcarbamilasa (1 en 24.778).

Acidèmies orgàniques: Els trastorns més freqüents van ser l'acidèmia propiònica (1 en 28.996), l'acidèmia glutàrica tipus I (1 en 41.298) i l'acidèmia metilmalònica (CblA) (1 en 85.177). És bo esmentar que les freqüències de l'acidèmia propiònica i l'acidèmia glutàrica tipus I són més elevades que les que es mencionen en alguns programes de cribratge neonatal.

Defectes de la β -oxidació dels àcids grassos: La meitat dels 66 casos són deficiències d'acil-CoA deshidrogenasa de cadena mitja (MCAD) (1 en 85.177) i de 3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de cadena llarga (LCHAD) (1 en 75.713). La incidència de MCAD sembla molt més baixa que la d'1 en 25.000 que s'ha trobat en diferents programes de cribratge neonatal. Això pot ser degut a una menor prevalença en la població espanyola, però també al fet

que aquests pacients eren tots simptomàtics diagnosticats a partir de la clínica, i els programes de cribratge detecten també formes benignes que no presentaran símptomes. Vegeu (49) (50).

Trastorns del metabolisme de les purines i pirimidines:

De 51 casos, 29 van ser de deficiència de mioadenilat desaminasa (1 en 46.994).

Malalties lisosòmiques: La més freqüent va ser la malaltia de Gaucher tipus I (1 en 22.714), seguida de la malaltia de Fabry (1 en 27.256), la gangliosidosi GM1 (1 en 30.973) i el Maroteaux-Lamy (MPSIV) (1 en 64.897).

Malalties peroxisòmiques: La més freqüent va ser l'adrenoleucodistròfia lligada al X (1 en 40.083, aproximadament 1 en 20.000 barons). En canvi, els trastorns de la biogènesi del peroxisoma van ser molt menys freqüents (1 en 104.834).

Una altra experiència a remarcar és la de l'Institut de Bioquímica Clínica amb 1.119 casos de 114 malalties diferents diagnosticats entre els anys 1975 i 1996 (126). Les malalties més freqüentment diagnosticades van ser la de Gaucher tipus I (78 casos), l'adrenoleucodistròfia lligada al X (72 casos), i les de Hurler (MPSI) (52 casos) i Hunter (MPSII) (42 casos). En general, els resultats de l'Institut de Bioquímica clínica estan d'acord amb els de REDEMETH, projecte del qual l'Institut va formar part, excepte per al grup de malalties lisosòmiques, ja que a més d'una major representació de les malalties de Hurler i Hunter, descriuen una major presència de gangliosidosi GM1 (34 casos), malaltia de Tay-Sachs (32 casos), leucodistròfia metacromàtica (29 casos), Sanfilippo A (MPSIII) (29 casos), mucopolidosis II/III (23 casos) i Niemann-Pick tipus C (22 casos). En canvi només mostren 10 casos de Maroteaux-Lamy (MPSVI) i 15 de la malaltia de Fabry. Aquestes dades de l'Institut de Bioquímica Clínica per a les malalties lisosòmiques són més semblants a les descrites per altres autors (127) (128). La major prevalença de Fabry en l'estudi més recent, el de REDEMETH, pot ser deguda al fet que l'existència de la teràpia enzimàtica substitutiva fa que actualment es cerqui la malaltia amb més insistència.

Les recollides de dades nacionals requereixen molt esforç i els períodes de tres a cinc anys són molt curts per a malalties amb

prevalences tan baixes. Per garantir la continuïtat en la captura de dades és molt important tenir el suport de les autoritats sanitàries.

Tot i això, es pot concloure que avui dia tenim dades prou consistents per proposar el canvi de les dades d'incidència acumulativa per a les MMH usualment establertes com a 1 en 2.500 - 1 en 5.000 nascuts vius en aproximadament 1 en 800 [1 en 784 de la referència (3) i 1 en 813 de la (5)].

L'actual tendència a expandir els programes de cribratge neonatal a més MMH contribuirà a obtenir dades més acurades per a les que siguin objecte dels programes esmentats.

4.3. Control i prevenció de les MMH

4.3.1. Importància del coneixement de la història natural de les MMH

La història natural d'una malaltia és la descripció del patró de progressió de la malaltia en el temps. És crucial per comprendre l'impacte de la malaltia en la persona, en la seva família i en els cuidadors, i també en el conjunt de la societat. Les intervencions es dirigeixen a canviar la història natural positivament i els beneficis de la intervenció s'han d'avaluar enfront de la història natural de la malaltia sense tractament.

El coneixement de la història natural d'una malaltia dona una estimació de la progressió esperada en una cohort de pacients representativa, des del diagnòstic o debut de la malaltia fins a la mort, és a dir, de l'inici biològic, a la fase preclínica, a la fase clínica i al desenllaç. També dona informació sobre la càrrega de morbiditat en diferents etapes de la malaltia, en terme d'anys de vida ajustats a la qualitat (QALYs) i viscuts per la cohort en els diferents estats de progressió (129) (130).

Això permet una avaluació dels assaigs clínics en relació als potencials efectes del tractament per alterar la progressió de la malaltia i proporciona una estimació teòrica de l'impacte en la qualitat de vida dels pacients. És per tant també una eina molt important per avaluar intervencions de salut pública. Precisament, un dels problemes inherents a l'expansió del cribratge neonatal per als trastorns del metabolisme intermediari és que en alguns d'ells la

història natural és encara poc coneguda, principalment a causa de la seva baixa freqüència (>1 en 100.000), i en conseqüència es fa difícil establir quins seran els beneficis reals per als infants afectats.

Les MMH són malalties rares que poden presentar una gran heterogeneïtat clínica, la qual cosa introdueix dificultats addicionals. És molt difícil assolir una cohort d'una mida estadísticament adient i molt sovint es fa necessari incloure-hi casos descrits en la literatura, fent cerques a Medline i revisions retrospectives d'històries clíniques fetes pels metges que han supervisat casos. Aquesta és, per exemple, l'aproximació seguida en malalties com la MCAD (50) i la malaltia de Pompe d'inici infantil (131).

Cal remarcar que la majoria de MMH tenen diferents presentacions clíniques i que la història natural s'ha d'investigar per a cada una de les presentacions. L'exemple anterior és útil per il·lustrar aquest problema. La malaltia de Pompe o glicogenosi tipus II és una malaltia lisosòmica causada per la deficiència de maltasa àcida. El glicogen s'acumula en diversos teixits, i el múscle de fibra llisa, l'esquelètic i el cardíac resulten els més afectats. Els pacients presenten activitats enzimàtiques molt variables i la severitat de la malaltia varia d'acord amb la edat d'inici, l'afectació orgànica, la qual inclou el grau i la severitat de l'afectació muscular, i la velocitat de progressió. Això significa que hi ha un espectre continu de severitat de la malaltia i, per aquesta raó, les classificacions de la literatura mostren algunes inconsistències respecte a la terminologia. Les denominacions més emprades són: infantil, infantil tardana, juvenil i adulta. Però la classificació més clara és la que estableix dos grups: la forma infantil, que inclou la forma clàssica infantil i les formes més greus, mortals abans del primer any, i la forma d'inici tardà, que inclou la infantil tardana, la juvenil i l'adulta. Per a una revisió de la malaltia de Pompe, vegeu (132). Per tant, cal establir clarament per a quina forma estem investigant la història natural.

A causa de la raresa i dispersió dels casos de la majoria de MMH, és de gran importància la creació de registres a escala nacional i internacional. Aquests registres junt amb els estudis de la història natural són recursos molt valuosos per a moltes finalitats (133).

A fi de controlar i prevenir les malalties s'han de tenir en compte tots els aspectes considerats en els paràgrafs precedents:

detecció de casos, freqüència i distribució en la població, i descripció dels patrons de progressió de la malaltia. És a dir, comprendre'n la història natural.

Existeixen opcions de prevenció i control, però difereixen significativament segon les fases de la història natural de la malaltia: inici biològic, fase preclínica, fase clínica i desenllaç. Per exemple, les intervencions preventives es poden adreçar a la promoció de la salut i a la prevenció primària en la fase de l'inici biològic; a la prevenció secundària (cribratge i detecció precoç) en la fase preclínica, o tan precoçment com sigui possible quan apareixen els símptomes i amb l'objectiu de començar la teràpia; a la prevenció terciària, dirigida a reduir les discapacitats i la dependència, incloent-hi rehabilitació i suport; i finalment a la prevenció quaternària, que promou evitar intervencions mèdiques innecessàries.

4.3.2. Prevenció primària

La prevenció primària **es dirigeix a reduir la freqüència d'una malaltia o disfunció, reduint el nombre de nous casos (incidència)** que apareixen en una població definida.

En l'apartat Freqüència de les malalties s'han comentat alguns conceptes elementals de genètica de poblacions i de quina manera la freqüència de les variants genètiques deletèries, en absència d'influències distorsionadores, roman sense canvi en les generacions següents.

Crear aquestes influències distorsionadores a fi de fer decreixer la incidència d'una MMH a nivell de la població general, és gairebé impracticable pel fet que a cada generació apareixen de nou mutacions que es perpetuen a través dels heterozigots sans. No obstant això, és positiu emprendre mesures per controlar la malaltia en les famílies o bé en grups de població amb risc genètic elevat.

Quan es diagnostica un cas de MMH, s'ha d'oferir **consell genètic** als pares. Formen part d'aquest procés l'estimació de recurrència de la malaltia en la descendència, l'oferiment d'informació sobre les opcions reproductives per tenir fills sans, evitar tenir més fills afectats i la invitació de comunicar als familiars el seu risc genètic.

Hi ha diverses opcions disponibles per a la prevenció primària, incloent la **detecció d'heterozigots en la família**, el dia-

gnòstic prenatal i les **tecnologies de reproducció assistida**, les quals possibiliten el **diagnòstic genètic preimplantacional** amb implantació selectiva dels preembrions no afectats i la **selecció preimplantacional de sexe fetal** en les malalties lligades al X, així com la possibilitat de recórrer a un/una **donant heteròleg/loga de gàmetes**. Avui dia és possible el diagnòstic prenatal de la gran majoria de MMH i les tècniques de reproducció assistida són assequibles en molts països (36). Hi ha dades referents a Espanya que indiquen un descens de les síndromes autosòmiques recessives en el seu conjunt, entre 1980-2005, i s'apunta que pot ser a causa de l'impacte de les ILEs (interrupcions legals de l'embaràs) (134).

Les aproximacions anteriors van dirigides a la unitat familiar i impliquen un coneixement del risc genètic només si s'ha aconseguit el diagnòstic del *cas índex*. No obstant això, hi ha una aproximació més anticipativa per a la població general que s'aplica quan la freqüència d'una malaltia severa i sense tractament és elevada en una població diana concreta. Es tracta del **cribratge de població d'heterozigots** en el període prereproductiu o prenatal amb l'objectiu d'identificar individus heterozigots que podran accedir més precoçment a l'assessorament reproductiu i evitar un primer fill afectat.

Hi ha programes per a la detecció d'heterozigots que han tingut un impacte molt important en poblacions de risc. És el cas de les malalties de Gaucher i Tay-Sachs en comunitats asquenazites de tot el món, de l'anèmia falciforme i de les talassèmies en alguns països àrabs, i de les talassèmies a Xipre, Sardenya i Canadà (vegeu l'apartat Cribratges de població). Aquests programes han reduït en un 90% la presència de la malaltia de Tay-Sachs en comunitats asquenazites, i a Sardenya han reduït en un 90% els casos amb talassèmia major, que han passat d'1 en 250 naixements a 1 en 4.000 (90).

El cribratge selectiu, és a dir, el que va dirigit a un grup diana de població, implica seleccionar els individus als quals s'ofereix el cribratge mitjançant una pregunta: l'individu pertany o no al grup de risc? La pregunta és en si mateixa un procés de cribratge amb falsos positius i falsos negatius, i en les nostres societats multiètniques pot ser una pregunta més difícil de respondre del que sembla. Per això, actualment a diversos països (França, Regne Unit, EUA) s'ofereix el cribratge de portadors previ a la concepció o prenatal per a la fibrosi quística, l'anèmia falciforme i les talassèmies, de

forma universal a totes les parelles, independentment de si pertanyen o no a un grup de població de risc. En canvi, el cribratge de portadors per a la malaltia de Tay-Sachs s'ofereix a diversos països només a les comunitats asquenazites, junt amb altres malalties per a les quals tenen un risc augmentat (90)(98).

No obstant, l'abaratiment dels panells de cribratge extensius degut als avenços de la genòmica contribuiran al desplaçament del paradigma basat en l'ètnicitat envers un cribratge universal. També caldria considerar les preferències socials en contra de la categorització ètnica en medicina.

És important que els metges de l'assistència primària estiguin ben informats dels programes de cribratge de població inclosos en el sistema de salut, i també de les MMH i dels altres trastorns genètics que presentin incidències elevades en altres països o en grups de població específics, a fi de poder oferir informació preventiva a les famílies.

4.3.3. Prevenió secundària

La prevenió secundària **es dirigeix a reduir la prevalença** d'una malaltia reduint la duració del trastorn o de les disfuncions associades en individus que han expressat signes i símptomes d'aquest trastorn. Això requereix ser capaç de proporcionar una intervenció precoç i un tractament, la qual cosa implica tenir recursos per fer un diagnòstic precoç.

Per a algunes MMH com la fenilcetonúria, l'èxit del tractament depèn del fet que es detecti la malaltia abans de la sospita clínica en base als símptomes. De fet, aquest és l'origen dels programes de cribratge neonatal. D'acord amb la definició de cribratge de població (37), un cribratge s'aplica a individus que no han cercat atenció mèdica, i aquest és el cas del cribratge neonatal de MMH. Per aquesta raó el cribratge neonatal es pot considerar en una posició intermèdia entre **prevenió secundària precoç** o **prevenió primària tardana** (136).

Si considerem les MMH en el seu conjunt, el nombre de malalties objecte dels programes de cribratge neonatal és comparativament molt baix, fins i tot considerant els panells més extensos. Als EUA hi ha actualment 30 malalties en el panell primari, 28 de

les quals són MMH, i un panell secundari amb 25 MMH que en realitat formen part del diagnòstic diferencial de les del panell primari (en total són 53 MMH). Si tenim en compte els centenars de MMH existents, per discernir-les globalment ens hem de basar en la sospita clínica i en un correcte diagnòstic de laboratori fet tan precoçment com sigui possible. Per tant, tenir uns bons serveis clínics i uns laboratoris experts, en genètica bioquímica i en genètica molecular serà un element clau en la prevenció secundària. Els pediatres generalistes han d'estar ben informats dels progressos del cribratge neonatal i també de les seves limitacions. Un nou-nat malalt amb símptomes de MMH necessita una cerca més àmplia que qualsevol dels cribratges neonatals en sang seca. Per més extens que sigui el panell, aquesta cerca ha d'incloure un perfil metabòlic extensiu d'aminoàcids al plasma i a l'orina i d'àcids orgànics a l'orina o altres materials biològics, si escau, realitzats en un laboratori de genètica bioquímica.

El segon aspecte a considerar és l'efectivitat dels tractaments. Les MMH per definició són malalties genètiques i, per tant, cròniques. A l'apartat Epidemiologia analítica ja es va comentar que aproximadament només per a un 12% hi ha un tractament reeixit, per a un 45% s'aconsegueixen beneficis parcials i per a un 34% no hi ha resposta (18). És cert que els beneficis parcials s'han de considerar avenços positius, però algunes teràpies encara estan en els primers passos envers la curació. De vegades s'aconsegueix convertir una malaltia fatal en una malaltia crònica, però amb persistència de símptomes importants. Per tant, cal considerar quina qualitat de vida estan destinats a tenir aquests nens.

És molt difícil estimar si estem reduint la prevalença de les MMH. Possiblement és així en aquelles malalties per a les quals aconseguim un tractament reeixit, però en el cas de beneficis parcials és més difícil d'establir. Les MMH tenen incidències individuals molt baixes, i la majoria tenen baixes prevalències a causa de l'elevada mortalitat en la infància. Tot i això, també hi ha MMH amb esperança de vida llarga, que a més és sovint augmentada gràcies als beneficis dels tractaments. Això vol dir que paradoxalment la prevalença en un període de temps pot augmentar per la millora de la supervivència.

Certament, el desenvolupament de nous tractaments contribueix de manera important a una millor i més llarga esperança de vida, però al mateix temps crea una demanda i una considerable i creixent necessitat de serveis especialitzats per a les persones afectades. Només s'hi podrà fer front amb una bona organització dels serveis de salut.

Respecte a la prevalença al naixement, en un estudi recent que abraça una dècada de cribratge als EUA per a tres malalties, fenilcetonúria, hiperplàsia adrenal congènita i anèmia falciforme, es conclou que no hi ha canvis substancials (137).

La manca de dades epidemiològiques acurades i comparables és un handicap per conèixer i quantificar l'efectivitat de la prevenció secundària. L'establiment de registres (133) i la recollida continuada de dades epidemiològiques són eines molt importants per a la resolució d'aquests aspectes.

4.3.4. Prevenció terciària

La prevenció terciària **es dirigeix a reduir les discapacitats i la dependència**, i també a prevenir els handicaps malgrat la persistència de l'alteració. Quan es comprenen les causes de la malaltia, es poden emprendre intervencions mèdiques específiques per prevenir-ne les conseqüències. Juntament amb el tractament, la prevenció terciària inclourà els aspectes psicosocials, educatius, familiars i socials. Els professionals de l'assistència primària han de conèixer quines intervencions són possibles per als pacients i per a les famílies. Sovint hi estaran implicats, en connexió amb els recursos terciaris, tenint cura dels pacients en les malalties intercurrents. El metge generalista ha de conèixer la importància de la sostenibilitat i la continuïtat d'una dieta o dels suplementes adients i donar suport als pares per aplicar-ho durant anys. Depenent de les característiques clíniques i del curs de la malaltia, el pacient pot necessitar programes de rehabilitació que incloguin l'estimulació cognitiva precoç, l'educació especial i la rehabilitació per potenciar les funcions afectades, programes comunitaris de suport i tractament continuat per a la cronicitat. Les MMH són malalties aclaparadores i l'accés a les cures pal·liatives, especialment al final de la vida, és també molt important.

La millor i més llarga esperança de vida crea una demanda de serveis pediàtrics i d'adults per a l'atenció continuada, que inclouen els aspectes reproductius relacionats amb la fertilitat/infertilitat i l'embaràs. Efectivament, gràcies als progressos realitzats, hi ha un augment de les dones amb MMH que han arribat a l'edat de tenir fills. Amb l'atenció mèdica adequada, el resultat ha estat satisfactori com a mínim en 14 diferents MMH. De totes maneres, els canvis bioquímics, hormonals i fisiològics que tenen lloc durant i després de l'embaràs, i el part, poden tenir conseqüències per a la mare afectada. La malaltia materna pot, en ocasions, tenir un efecte advers per al fetus. Al contrari i en casos molt rars, és el fetus homozigot el que pot causar danys a la mare heterozigota (138) (1389).

Els programes de cribatge neonatal tenen també elements de prevenció terciària ja que els afectats requereixen tractament i seguiment tota la vida.

Cal establir les necessitats de serveis per a les persones amb MMH a fi de proporcionar-los uns serveis integrals i equitatius. Els grups de pacients cada cop estan més i millor informats, i han esdevingut participants actius en el procés.

4.3.5. Prevenció quaternària

La prevenció quaternària promou **evitar intervencions mèdiques innecessàries**. L'existència de grups mèdics i serveis especialitzats tant en el diagnòstic com en el tractament escurça el camí per arribar al diagnòstic i evita intervencions innecessàries tant en proves diagnòstiques com en intervencions terapèutiques inapropiades.

Avui dia hi ha una gran quantitat de proves genètiques; els pacients i les famílies poden accedir a molta informació sobre les malalties i sobre la recerca que s'hi desenvolupa. Recerca que, de fet, contribueix a promoure la demanda de més resultats aplicables al diagnòstic i tractament. Com a contrapartida això pot provocar que de vegades es vulguin proves que no contribueixen clarament a rectificar, tractar o prevenir res. Aquesta situació és especialment crítica quan el risc de la prova és significatiu, el risc de malaltia és mínim i el benefici del diagnòstic precoç és petit (140).

El cribratge neonatal també té elements de prevenció quaternària, com evitar al màxim els falsos positius que porten a sotmetre els nadons a proves diagnòstiques innecessàries i generen angoixa i preocupació als pares (141), la detecció de formes benignes de les malalties i la identificació de nadons amb valors dels paràmetres de cribratge fora del rang normal preestablert, que no sempre es correlacionen clarament amb categories de malalties ben definides. A la referència (142) es fa una interessant anàlisi d'aquesta situació que implica els nadons, els pares i els professionals que en tenen cura, tot agrupant aquests nadons sota un concepte paraigua de "pacients en espera" perquè durant llargs períodes es debaten sota atenció mèdica entre salut i malaltia.

5. CONSIDERACIONS FINALS

L'aproximació a les MMH des de la perspectiva de la seva epidemiologia té un impacte molt positiu per conèixer-les: ens dona eines per detectar quines necessitats emergeixen i així poder planificar els recursos per millorar tant la pràctica assistencial com la prevenció i control. Hi ha d'haver una estratègia global per a les MMH que posi en marxa els serveis necessaris per cobrir tota la població equitativament.

- S'han d'estructurar els serveis en xarxes que proporcionin a la població serveis pediàtrics, d'adults i de laboratori integrats. Es necessita una massa crítica de professionals connectats en un equip interdisciplinari que proporcionin serveis integrals, amb l'accés a les urgències inclòs.
- S'han d'establir acords formals amb les especialitats terciàries de suport.
- S'han d'establir acords formals per proporcionar suport i atenció compartida amb els hospitals perifèrics i els metges de la primària.
- Les cures pal·liatives i l'acompanyament al final de la vida (amb el suport als pares perquè moltes són pediàtriques) han de ser objecte d'atenció.
- S'han d'establir i mantenir bases de dades clíniques i de laboratori, i registres de pacients.

- El sistema de salut ha d'integrar a la pràctica assistencial els programes de cribratge adients en funció de les malalties (neonatal, de portadors si escau, o ambdós).
- Com que es tracta de malalties genètiques, el pacient i la família són la unitat clínica. Tant les necessitats de consell genètic com els recursos per tenir accés a les opcions reproductives han d'estar coberts.

Algunes de les anteriors recomanacions ja s'han remarcat en estudis específics anteriors sobre MMH (143) o generals per a malalties rares (144). De fet, la majoria són aplicables a les malalties òrfenes en general, ja que encara que tinguin etiologies, pronòstic i característiques clíniques molt diferents, comparteixen problemes socials i mèdics semblants, que afecten tant els pacients com les seves famílies i el conjunt de la societat.

Moltes gràcies

BIBLIOGRAFIA

- (1) Rosenberg L E. Duncan's Diseases of Metabolism. A: Inborn Errors of Metabolism. pp.31-58. W.B. Saunders Company. 1974. VII edition. Philadelphia.
- (2) Scriver ChR. Why mutation analysis does not always predict clinical consequences: Explanation in the era of genomics. *J. Pediatr* 2002; 140 (5): 502-506.
- (3) Sanderson S., Green A., Preece M., Burton H. The frequency of inherited metabolic disorders in the west midlands, United Kingdom. *Arch. Dis. Child* 2006; 91(11):896-899

- (4) Pampols T. Inherited metabolic rare diseases. A: Rare disease epidemiology. pp.397-431. *Advances in Experimental medicine and Biology* 2010; Vol 686. Springer
- (5) REDEMETH. Memoria final de la Red de Investigación cooperativa sobre Enfermedades metabólicas hereditarias REDEMETH (2006). Fondo de Investigación Sanitaria. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad.
- (6) Posada de la Paz M., Groft S C. A: Rare disease epidemiology. Preface pp.vii-ix. *Advances in Experimental medicine and Biology* 2010; Vol 686. Springer
- (7) Monfort M., Chabás A., Vilageliu L. and Grinberg D. Functional analysis of 13 GBA mutant alleles identified in Gaucher patients: Pathogenic changes and “Modifier” polymorphisms. *Hum. Mutat* 2004; 23:567-575
- (8) Armour JA., Barton DE., Cockburn DJ., et al. The detection of large deletions or duplications in genomic DNA. *Hum. Mutat* 2002; 20 (5): 236-241
- (9) Wu X., Xiao H. Progress in the detection of human genome structural variations. *Sci. China Ser C-Life Sci* 2009; 52(6): 560-567
- (10) University of Pennsylvania School of Medicine. Jumping Genes Discovery Challenges Current Assumptions. *Science Daily* 2009, June 13. Retrieved September 9, 2011, from <http://www.sciencedaily.com/releases/2009/06/090611160700.htm>
- (11) Feinberg AP. Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. *Nature* 2007; 447:433-440
- (12) Simonaro CM, Park HJ., Eliyahu E., Shtraizent n., McGovern MM., Scuchman EH. Imprinting at the SMPD1 locus: implications for acid-sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *Am. J. Hum. Genet* 2006; 78: 865-870. doi. 10.1086/503750

- (13) Gugliri M., Bushby K. Molecular treatments in Duchenne muscular dystrophy. *Curr. Opin. Pharmacol* 2010; 10: 331-337
- (14) Diaz-Font A., Chabás A., Grinberg D., Vilageliu LI. RNAi-mediated inhibition of the glucosylceramide synthase (GCS) gene: A preliminary study towards a therapeutic strategy for Gaucher disease and other glycosphingolipid storage diseases. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 2006;37:197-203
- (15) Kuzmiak H. A., Maquat L.E. Applying nonsense-mediated mRNA decay research to the clinic. Progress and challenges. *Trends in Molecular Medicine* 2006; 12:306-316
- (16) Kerem E. Mutation specific therapy in CF. *Paediatric Respiratory Reviews* 2006; 75:5166-5169
- (17) Tracy E. P., Valle D., Scriver Ch. R. Treatment of genetic diseases. A: The metabolic and molecular bases of inherited disease. pp.175-192. McGraw-Hill, Inc. 2001; VIII edition. New York
- (18) Zhang M., Zhu Ch., Jacomy A., Lu LJ., Jegga AG. The orphan disease networks. *The Am. J. Hum. Genet* 2011; 88: 755-766
- (19) Theophilus B., Latham T., Grabowski GA., Smith FI. Gaucher disease. Molecular heterogeneity and phenotype/genotype correlations. *Am. J Hum. Genet* 1989; 45:212-225
- (20) Chabás A., Cormand B., Grinberg D. et al. Unusual expression of Gaucher's disease: cardiovascular calcifications in three sibs homozygous for the D409H mutation. *J.Med. Genet* 1995; 32:740-742
- (21) Moser HW., Smith KD., Watkins PA. , Powers J., Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy. A: The metabolic and molecular bases of inherited disease. pp. 3257-302. McGraw-Hill, Inc. 2001;VIII edition. New York.

- (22) Gregersen N., Bross P., Andressen B.S., Pedersen C.B., Corydon T.J., Bolund L. The role of chaperon folding and quality control in inborn errors of metabolism protein folding disorders. *J. Inher. Metab. Dis* 2001; 24: 189-212
- (23) Khajavi M., Inoue K., Lupski JR. Nonsense-mediated mRNA decay modulates clinical outcome of genetic disorders. *Eur. J. Hum. Genet* 2006; 14(10):1074-81
- (24) Kuzmiak HA., Maquat L.E. Applying nonsense-mediated mRNA decay research to the clinic. Progress and challenges. *Trends in Molecular Medicine* 2006; 12:306-316
- (25) Vockley J. Metabolism as a complex genetic trait, a systems biology approach: Implications for inborn errors of metabolism and clinical diseases. *J. Inher. Metab. Dis* 2008; 31:619-629
- (26) Zschocke J. Dominant versus recessive: Molecular mechanisms in metabolic disease. *J. Inher. Metab. Dis* 2008; 31:599-618
- (27) Saudubray J.M. Carpentier Ch. Clinical Phenotypes: Diagnosis /Algorithms. A: The metabolic and molecular bases of inherited disease 2001; pp.66:1327-1406. McGraw-Hill, Inc. New York.
- (28) Fernandes J., Saudubray J. M. ,Van den Berghe G. Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment. 2006; 4th ed. Springer –Verlag. Berlin
- (29) Blau N., Durand M., Blaskovits M.E., Gibson K.M. Physicians Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases. 2002. Springer. Berlin
- (30) Clarke J.T.R. A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases. Cambridge University Press. 2002. London
- (31) Nyhan W.L., Barshop B.A., Ozand P.T. Atlas of Metabolic Diseases. 2005. 2ⁿ edition. Hodder Arnold. UK

- (32) Saudubray J.M.; Sedel F. Enfermedades metabólicas hereditarias: generalidades, grupos clínicos y algoritmos diagnósticos. A:Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2010; pp. 63-119. Ergon. Madrid
- (33) Scriver Ch.R. Work the clinicien-scientist and human biochemical genetics. Clin. Invest. Med 2001; 24:179-195
- (34) Blau N., Duran M., Gibson K.M. Eds. Laboratory guide to the methods in Biochemical Genetics. 2008. Springer.Berlin
- (35) Pampols T . Els gens parlen bioquímica: Una introducció a la genètica bioquímica i les malalties metabòliques hereditàries. Revista de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. 2007; N.30-31: 23-77
- (36) Pampols T. Diagnóstico prenatal de las enfermedades metabólicas hereditarias. A: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2010; pp.25-42. Ergon. Madrid.
- (37) Wald N.J. Guidance on terminology. J. Med. Screen 2006; 13:53
- (38) Grupo de trabajo de la Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado poblacional. Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad 2012
- (39) Adams P.C., Barton J.C. Haemochromatosis. Lancet 2007; 370:1855-1860
- (40) Phatak P.D., Bonkovsky H.L., Kowdley K.V. Hereditary Haemochromatosis: Time for targeted screening. Ann. Intern. Med 2008; 149:270-272
- (41) U.S. Preventive Services Task Force: Screening for Haemochromatosis: recommendation statement. Ann. Intern. Med 2006; 145:204-208

(42) Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. 1968 Geneva: World Health Organization. (accessible en whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf)

(43) Millington D.S., Kodo N., Norwood D.L., Roe C.R. Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J. Inher. Metab. Dis* 1990; 13: 321-324

(44) Vela-Amieva M., Belmont-Martínez L., Fernández –Lainez C., Ramirez-Frias C., Ibarra González I. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Pediátrica de México* 2009; 30(3):156-162

(45) Mc Hugh D.M.S. Camero C.A. Abdenur J.E. et al. Clinical validation of cut-off target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative project. *Genetics in medicine* 2001; 1383: 230-254

(46) Bennett M.J. editor. Laboratory medicine practice guidelines follow-up testing for metabolic diseases identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. National Academy of Clinical Biochemistry. 2009 Washington DC. Accessible a: www.aacc.org

(47) Lindner M., Gramer G., Haegel G., et.al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases. Report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011; 6:44 doi: 10.1186/1750-1172-6-44

(48) Sweetman L, Millington D.S. Therrell B.L. et al. Naming and counting disorders (conditions) included in newborn screening panels. *Pediatrics* 2006; 117: S308-S314. DOI: 10.1542/peds.2005-2633J

(49) Gregersen N., Andressen B.S., Pedersen C.B., Olsen R.K.J., Corydon T.J., Bross P. Mitochondrial fatty acid oxidation defects, remaining challenges. *J. Inher. Metab. Dis* 2008; 31: 643-657

(50) Grosse S.D., Khoury M.J., Greene C.L., Crider K.S. and Pollitt R.J. The epidemiology of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: An update. *Genetics in Medicine* 2006;8(4):205-212

(51) Venditti L.N., Venditti Ch.P., Berry G.T., Kaplan P.B., Kaye E.M., Glick H. and Stanley A. Ch. Newborn Screening by Tandem Mass Spectrometry for Medium-Chain acyl-CoA Deshidrogenas Deficiency: A Cost-Effectiveness Analysis. *Pediatrics* 2003;112:1005-1015

(52) Pandor A., Eastham J., Chilcott J., Paisley S., Beverly C. Economics of tandem mass spectrometry screening of neonatal inherited disorders. *Int. J. Technol. Assess. Health Care.* 2006; 22:321-326

(53) Einöder Moreno M, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tandem. Parte I: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria, aciduria glutárica tipo I, acidemia isovalérica, y deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: avalia-t Núm2012/3

(54) Ramos Goñi J.M., Serrano Aguilar P.G., Espada Sáenz-Torre M., Posada de la Paz M. . Coste efectividad del CN de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Madrid. Plan Nacional para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Servicio canario de Salud. Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria:SESCS N° 2006/21

(55) Cipriano LE, Rugar CA , Zaric GS . The cost-Effectiveness of Expanding Newborn Screening for up to 21 Inherited Metabolic Disorders Using Tamdem Mass Spectrometry: Results from a Decision-Analytical Model. *Value in Health* 2007; 10: 83- 97

- (56) Norman R., Haas M., Wilcken B. International perspectives on the cost-effectiveness of tandem mass spectrometry for rare metabolic conditions. *Health policy* 2008. Article in press, doi:10.1016/j.healthpol.2008.08.003
- (57) Norman R., Haas M., Chaplin M., Joy P., Wilcken B. Economic evaluation of tandem mass spectrometry newborn screening in Australia. *Pediatrics* 2009; 123:451-457
- (58) Dietzen D.J., Rinaldo P., Whitley R., Rhead W., Hannon W.H., Garg U.C., Lo S.F. and Bennett M.J. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory Medicine Practice Guidelines: Follow-Up Testing for metabolic Disease Identified by Expanded Newborn Screening Using Tandem Mass Spectrometry Executive Summary. *Clinical Chemistry* 55:9 doi:10.1373/clinchem.2009.131300
- (59) American College of Medical Genetics, Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. 2005. Washington DC (Available in <http://mchb.hrsa.gov/creening>)
- (60) Calonge N., Green N.S. Rinaldo p. et al. for the Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. Committee report: Method for evaluating conditions nominated for population based screening for newborns and children. *Genet. Med* 2010; 212 83: 153-159
- (61) Harris R, Sawaya G.F. Moyer V.A. Calonge N. Reconsidering the criteria for evaluating proposed screening programs: reflections from four current and former members of the U.S. preventive services task force. *Epidem* 2011 Review 33 (1): 20-35
- (62) Bodamer A., Hoffmann G.F. Linder M. Expanded newborn Screening in Europe. *J. Inher. Metab. Dis* 2007; 30: 439-444
- (63) Pollitt J. Introducing new screens: Why are we doing different things. *J Inher. Metab. Dis* 2007; 30: 423-429

(64) Burton H., Moorthie S. Expanded newborn screening. A review of the evidence. National Institute for Health Research. phg foundation. 2010. Cambridge. UK. Accessible a: www.phgfoundation.org

(65) Haute autorité de santé. Recomandations pour l'extension du dépistage neonatal au deficit en MCAD. 2011. Accessible a: www.has-sante.fr

(66) Cornel M, Rigter T, Weinreich S, Burgard P, Hoffman GF, Lindner M, Loeber G, Rupp K, Taruscio D, Vittozzi L. Newborn Screening in Europe. Expert opinion document. Final 28/08/2011

(67) Burgard P., Cornel M., Di Filippo F., Haege G., Hoffmann G. F., Lindner M., Loeber G.L, Rigter T., Rupp K., Taruscio D., Vittozzi L., Weinreich S. Short Executive Summary of the Report on the practices of newborn screening for rare disorders implemented in Member States of the European Union, Candidate, Potential candidate and EFTA Countries.2011.

(68) Loeber J., Burgard P., Cornel M., Rigter T., Weinreich S., Rupp K., Hoffmann G. F., Vittozzi L. Newborn Screening Programs in Europe: arguments and efforts regarding harmonization.Part 1- From blood spot to screening. *J Inher Metab Dis* 2012; 35 (4) 603-611

(69) Burgard P., Rupp K., Lindner M., Haege G., Rigter T., Weinreich S., Colher G., Taruscio D., Vittozzi L., Cornel M., Hoffmann G. F. Newborn Screening Programs in Europe: arguments and efforts regarding harmonization.Part 2- From screening laboratory results to treatment. *J Inher Metab Dis* 2012; 35 (4) 613-625

(70) Pampols T . Newborn Screening in Spain. *OrphaNews Europe* 8 April 2009

(71) Andermann A. , Blancquaert I. , Beauchamp I., Déry V. Revisiting Wilson and Jugner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bulletin of the World health Organization* 2008; April 2008, 86 (84)

(72) The President's Council of Bioethics. The Changing Moral Focus of Newborn Screening: An Ethical Analysis by the President's Council on Bioethics. Washington, DC. Decembre 2008. (Available in www.bioethics.gov)

(73) Wilcken B., Haas M., Joy P., et al. Expanded newborn screening outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics* 2009;124. e241-e248

(74) Population genetic screening programmes: technical, social and ethical issues. Recommendations of the European Society of human Genetics. *Eur.J. Hum. Genet* 2003; 11, Suppl2, S5-S7. doi: 10.1038/sj/ejhg.5201112

(75) Pampols Ros T., Terracini B., de Abajo Iglesias F.J., Feito Grande L., Martín-Arribas M^a.C., Fernández Soria J.M^a., Redondo Martín del Olmo T., Campos Castelló J., Herrera Carranza J., Júdez Gutierrez J., Abascal Alonso M., Morales Piga A. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. *Rev Esp Salud Pública* 2010; 84: 121- 136

(76) Baily M.A., Murray T.H. Ethics, Evidence, and Cost in Newborn Screening. *Hastings Center Report* 2008; 38: 23-31

(77) Feito Grande L. Aspectos éticos del cribado genético neonatal. *Revista de Derecho y Genoma Humano* 2010; n° 32

(78) Hollegaard M.V., Thorsen P., Noorgard-Pedersen B., Hougaard D. Genotyping whole-genome-amplified DNA from 3- to 25-year-old neonatal dried blood spot samples with reference to fresh genomic DNA. *Electrophoresis* 2009; 30: 2532-2535

(79) Koo S.K., Dyken K., Vadiapatia N.M., La Halo D., Valle S., Satterthwaite D. et al. Acquiring genome-wide gene expression profiles in Guthrie card blood spots using microarrays. *Pathology International* 2011; 61: 1-6

(80) Human Genetic Commission. Profiling the newborn: a prospective gene technology. 2005. (Accesible en www.hgc.gov.uk)

(81) ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics). Policy statement. Points to consider in the clinical application of genomic sequencing. 2012

(82) Pampols T. “Más” no es igual que “mejor”. desafíos científicos, éticos y sociales que habrá que afrontar en el cribado neonatal en la era de la medicina genómica. Documentos técnicos de salud pública 2012 (Departamento de Sanidad. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco). En prensa.

(83) Anderman A., Blancquart I., Beauchamp S., Costea I. Guiding policy decisions for genetic screening: developing a systematic and transparent approach. *Public health genomics* 2011;14: 9-16

(84) Moyer V.A., Calonge N., Teutsch S.M., Botkin J.R. on behalf of the United States preventive task force. Expanding Newborn Screening: Process, Policy, and Priorities. *Hastings Center Report* 2008; 38: 32-39

(85) Grosse S.D., Rogowsky W.H., Ross L.F., Cornel M.C., Dondorp W.J., Khoury M.J. Population Screening for genetic Disorders in the 21st Century: Evidence, Economics and Ethics. *Public Health Genomics* 2009; 1:1-10 . DOI: 10.1159/000226594

(86) Potter B.K., Avar D., Entwistle V., Kennedy C., Maguire M. Ethical, Legal, and Social Issues in Health Technology Assessment for Prenatal/Preconceptional and Newborn Screening: A Workshop Report. *Public Health Genomics* 2009;12: 4-10

(87) Pollitt R.J. New technologies extend the scope of newborn blood-spot screening, but old problems remain unresolved. *Acta Paediatrica* 2010; 99: 1766-1772

- (88) Bennett M.J., Rinaldo P., Wilcken B., Pass K.A., Watson M.S., Wanders R.J.A. Newborn Screening for metabolic Disorders: How Are we Doing, and Where Are We Going? *Clinical Chemistry* 2011; 58:2. Papers in Press. doi: 10.1373/clinchem.2011.171215
- (89) Wilcken W. Newborn screening. How are we travelling, and where should we going?. *J. Inher. Metab. Dis* 2011; 34: 569-574
- (90) Zlotogora J. Population programs for the detection of couples at risk for severe monogenic genetic diseases. *Hum. Genet* 2009; 126:247-253
- (91) Kaback M.M. Population –based genetic screening for reproductive counselling: the Tay-Sachs disease model. *Eur. J. Pediatr* 2000; 159 (Suppl3):S192-S195
- (92) de Wert G. Cascade screening. Whose information is it anyway? *Eur. J. Human Genet* 2005; 13:397-398.
- (93) Harms E., Olgemöller B. Neonatal screening for metabolic and endocrine disorders. *Dtsch.Arztebl.* 2011. Int. 108 (1-2): 11-12.DOI: 10.3238/arztebl.2011.0011
- (94) CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report. Impact of Expanded Newborn Screening in United States, 2006. Sept 19, 2008/578 (37);1012-1015
- (95) Bodmer W.H. Population genetics. A: The metabolic and molecular bases of inherited disease. pp.299-309. McGraw-Hill, Inc. 2001.VIII edition. New York
- (96) Vogel and Motulsky's. Human Genetics. Problems and approaches. 2010. 4th ed. Springer
- (97) The 1000 genomes Project Consortium. A map of the human genome variation from population-scale sequencing. 2010. Doi:10.1038/nature 09534

- (98) Ostrer H. A genetic profile of contemporary Jewish populations. *Nature Reviews/genetics* 2001; 2:891-898
- (99) Peltonen L., Jalanko A., Varilo T. Molecular genetics of the Finnish disease heritage. *Hum. Mol. Genet* 1999; 8:1913-1923
- (100) Andersen B., Zoega T. Icelandic genetics. *Nature Biotechnol* 1999; 17: 517
- (101) Jenkins T. The molecular basis of South African genetic porphyry established at last!. *S. Afr. Med. J* 1997; 87:733-735
- (102) Lewis R. A: *Human Genetics: Concepts and Applications*. Brown Publishers. Second edition. 1997; pp.247-248
- (103) WHO/HGN/CF/WG/04.02 . The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. Report of a joint meeting of WHO/ECFTN/ICF(M)A/ECFS. 2002. Genoa.Italy
- (104) Romeo G., Devoto M., Galieta L.J.V. Why is the Cystic fibrosis gene so frequent?. *Hum. Genet* 1998; 84:1-5
- (105) Petersen G.M., Rotter I.J., Cantor R.M., Field L.L., Greenwald S. and Lini J.S. et al. The Tay-Sachs disease gene in North American Jewish populations. Geographical variations and origin. *Am. J. Hum. Genet* 1983; 35: 1258-1269
- (106) Beutler E. , Grabowski G.A. A: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. pp.1258-1269. McGraw-Hill, Inc. 1995. VIII edition. New York
- (107) Kronn D., Oddux C., Phillips J., Ostrer H. Prevalence of Canavan disease heterozygote in the NewYork metropolitan Ashkenazi Jewish population. *Am. J. Hum. Genet* 1995; 57:1250-1252
- (108) Arvio M., Autio S., Loubiala P. Early clinical symptoms and incidente of aspartylglucosaminuria in Finland. *Acta Paediatr* 1993; 82: 587-589

- (109) Santavuori P. Neuronal cereoid-lipofuscinoses in childhood. *Brain Dev* 1988; 10: 80-83
- (110) Puffenberg E.G. Genetic heritage of the old Order Mennonites of south-eastern Pennsylvania. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet* 2003; Aug 15; 121C(1):18-31
- (111) Marshall L., DiGeorge A. Maple syrup urine disease in old order Mennonites . *Am. J. Hum. Genet* 1981; 33:139A
- (112) Wood K. Cystic Fibrosis in the Ohio Amish. Gene frequency and founder effect. *Hum. Genet* 1983; 65: 94-98
- (113) Halvorsen S. Screening for disorders of tyrosine metabolism. A: Neonatal screening of inborn errors of metabolism. 1980. pp.45-47. Springer Verlag. Berlin.
- (114) de Braekeleer M., Larovhelle J. Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and Saguenay-Lac-St.Jean. *Am. J. Hum. Genet* 1990; 47:302-307
- (115) Hirschfeld A.I., Fleischman J.K. An usually high incidence of salt losing congenital adrenal hyperplasia in the Alaskan Eskimo. *J. Pediatr* 1969; 75:492
- (116) Guldberg P., Friis Henriksen K., Sipila I., Guttler F., de la Chapelle A. Phenilketonuria in a low incidence population: molecular characterization of mutations in Finland. *J. Med. Genet* 1995; 32: 97
- (117) Cheung K.L., Tang N.L., Hsiao K.J. et al. Classical galactosemia in Chinese: a case report and review of disease incidence. *J. Pediatr. Child Health* 1999; 35:399-400
- (118) Flanagan J.M., Mc Mahon G., Brender Chia S.H. et al. The role of human demographic history in determining the distribution and frequency of transferase-deficient galactosemia mutations. *Heredity* 2009; 1-7

- (119) Gresham D., Morar B., Underhill A., Passarino G., Lin A.A., Wise C., Angelicheva D., Calafell F., Oefner P.J., Shen P., Tournev I., de Pablo R., Kucinskas V., Perez-Lezaun A., Marushiakova E., Popov V. and Kaladjieva L. Origins and Divergence of the Roma (Gypsies). *Am. J. Hum. Genet* 2001; 69:1314-1331
- (120) Martínez G., García –Lozano J.R., Ribes A. et al. High risk of medium chain acyl –coenzyme A dehydrogenase deficiency among gypsies . *Pediatric Res* 1998; 44(1):83-84
- (121) Santamaría R., Chabás A., Coll M.J. et al. Twenty-one novel mutations in the GLB1 gene identified in a large group of GM1-gangliosidosis and Morquio B patients: possible common origin for the prevalent p.R59H mutation among gypsies. *Hum. Mutat. Mutation in brief* 2006 ; 27(10) p 1060
- (122) van Baal S., Kaimakis P., Phommarinh M., Koumbi D., Cuppens H., Riccardino F., Macek M. Jr., Scriver Ch. R. and Patrinos G.P. FIND database: a relational database recording frequencies of genetic defects leading to inherited disorders world wide. *Nucleic Acids Research* 2006;Vol 00, Database issue.D1-D6 .doi 1093/nar/gkl 934 . Veure <http://.findbase.org>
- (123) Orphanet Report Series. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Listed in alphabetical order of diseases . November 2012 N°1. Accessible a www.orpha.net
- (124) Dionisi-Vici C., Rizzo C., Boenzi S. et al. Inborn errors of metabolism in the Italian paediatric population: a national retrospective survey. *J. Pediatr* 2002; 140:321-327
- (125) Applegarth D.A., Toone J.R., Lowry R.B. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996 . *Pediatrics* 2000; 105.1.e 10

(126) Pampols T., Briones P., Coll M.J., Clusellas N., Chabás A., Girós M.L., Lluch M., Maya A., Puliol M., Ribes A., Rodés M. Investigaciones encaminadas a la prevención de las anomalías cromosómicas y de las enfermedades metabólicas hereditarias. Premio Reina Sofía 1996, de Investigación Sobre Prevención de Deficiencias. Ed. Real Patronato de Prevención y Atención a Personas con Minusvalía. 1997. Documentos 46/97

(127) Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F. Prevalence of Lysosomal Storage disorders . JAMA 1999; 281: 249- 254

(128) Fuller M., Meikle P.J., Hopwood J.J. Epidemiology of lysosomal storage disorders: an overview. A: Fabry disease. Perspectives from 5 years of FOS. 2006 Oxford Pharma Genesis Ltd.

(129) Posada M., de Andrés R., Ramirez A. and Baanante I. Concept and methods for the study of Natural History of rare disease. E-Rare”ERA-Net for Research Programmes on Rare Diseases. April 2008. Madrid

(130) Rajmil L., Perestelo-Pérez L., Herdman M. Quality of Life and rares diseases. A: Rare diseases epidemiology pp.251-282. Advances in Experimental medicine and Biology 2010; Vol 686. Springer

(131) Kishnani P.S., Hwu W.L., Mandel H., Nicolino M., Yong F., Corzo D. A retrospective, multifunctional, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. J. Pediatr 2006; 148(5) 671-676

(132) Kishnani P.S., Steiner R.D., Bali D., Berger K., Byrne B., Case L., Crowley J., Downs S., Howell R.R., Kravitz R.M., Mackey J., Marsden D., Martins A.M., Millington D., Nicolino M., O’Grady G., Patterson M., Rappoport D., Slorim A., Spencer C., Tiff C., Watson M. ACMG Standards and Guidelines. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genetics in medicine 2006; 8 (5) 267-288

(133) Richesson R and Vehik K. Patient Registries: Utility, Validity and interference. A: Rare diseases epidemiology pp.87-104. Advances in Experimental medicine and Biology. 2010. Vol 686. Springer

(134) Bermejo E., Mendioroz J., Cuevas L., Martínez-Frías M.L. Integración de los aspectos clínicos en el análisis epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECMC: 30 años preparándonos para el futuro. Boletín del ECMC: revista de dismorfología y epidemiología. 2006. Serie V.nº5. ISSN: 0210-3893

135) Lazarin G.A., Haque I.S., Nazareth S., Iori Z., Patterson S.A. Jacobson J.L., Marshall J.R., Seltzer W.K., Patrizio P., Evans E.A., Srinivasan B. An empirical estimate of carrier frequencies for 400 causal Mendelian variants: results from an ethnically diverse clinical sample of 23.453 individuals. Genetic Medicine 2013; 15(3): 178-186

(136) Pampols T. Los cribados genéticos de población como herramientas de salud pública. A Hacia una nueva medicina. Consejo genético, Romeo Casabona, Carlos María (Editor), Cátedra Interuniversitaria de Derecho y Genoma Humano – Comares, Bilbao - Granada, España, 2012 (en prensa).

(137) Hertzberg, V.S., Hinton C.F., Therrell B.L., Shapira S.k. Birth prevalence rates of newborn screening disorders in relation to screening practices in the United States. The Journal of Pediatrics 2011. Article in press. www.jpeds.com

(138) Walter J.H. Inborn errors of metabolism and pregnancy. J. Inher. Metab. Dis 2000; 23(3):229-236

(139) Ribes A., Rodés M., Osorio J.H. Effect of a Fetal Inherited Metabolic disease on the mother: Defects of Mitochondrial Fatty Acid β -oxidation. A: Proceedings of the 5th World Congress of Perinatal Medicine . The perinatal medicine of the new millennium . pp1303-1307. 2001; Monduzzi Editore. Italy

- (140) Bermejo E., Martínez-Frías M.L. Prevention diagnosis and services. A: Rare disease epidemiology. pp.55- 75. Advances in Experimental medicine and Biology. 2010. Vol 686. Springer
- (141) Gurian E.A. et al. Expanded newborn screening for biochemical disorders: the effect of a false positive result. Pediatrics 2006; 117:1915-1921
- (142) Timmermans S., Buchbinder M. Patients-in-waiting: Living between sickness and health in the genomic era. J. of Health and Social Behaviour 2010; 51(4): 408-423
- (143) Burton H., Sanderson S., Shortland G., Lee P.H. Needs assessment and review of services for people with inherited metabolic diseases in the United Kingdom. J. Inhe. Metab. Dis 2006; 29:667-676
- (144) Càtedra de recerca qualitativa. Fundació Doctor Robert. Universitat Autònoma de Barcelona. Anàlisi del procés d'atenció a persones afectades d'una malaltia minoritària: bases per a la planificació d'un model d'atenció integral en el context públic català. 2010.

DISCURS DE CONTESTACIÓ

A càrrec de l'Acadèmic Numerari

Molt Il·lustre Dr. Joan Sabater i Tobella
President d'honor

Excel·lentíssim Senyor President
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics
Senyores i Senyors

En primer lloc vull agrair la deferència que la Junta de Govern ha tingut amb la meva persona en designar-me per contestar el discurs d'ingrés de la Dra. Teresa Pàmpol i Ros. És per a mi un honor poder col·laborar en aquest acte acadèmic, i més tractant-se de la Dra. Pàmpol, de gran vàlua professional i científica, a la qual m'uneix des de fa molts anys un entranyable vincle de col·laboració professional i d'amistat personal.

La Dra. Pàmpol es va llicenciar en Farmàcia l'any 1965 a la nostra Facultat de Barcelona.

L'any 1968 va obtenir el grau de Doctor en Farmàcia per la Universitat de Barcelona, amb la Tesi Doctoral *Determinación del nitrógeno alfa-amínico en líquidos biológicos*, tesi qualificada amb "Sobresaliente cum Laude" i de la qual vaig tenir el goig de ser el director.

Va ser a causa d'aquests tres anys de relació a través del treball a la tesi doctoral que em vaig adonar de la gran vàlua personal i capacitat per a la recerca de la Dra. Pàmpol. De fet va ser l'inici d'una col·laboració professional que va durar més de quinze anys i d'una amistat personal que roman fins el dia d'avui.

En efecte, l'any 1969 vaig ser nomenat director de l'acabat de crear "Instituto de Bioquímica Clínica. Fundación Juan March" de la Diputació de Barcelona, primer centre a l'Estat espanyol dedicat a la detecció precoç i recerca de malalties metabòliques congènites que cursen amb deficiència mental, especialment aquelles en què un tractament a temps pot evitar la minusvàlida. La Dra. Pàmpol va formar part del primer equip de quinze persones amb les quals va començar a funcionar el centre. Com a continuació del treball de la seva tesi, es va incorporar a l'Institut com a investigadora de malalties lligades a trastorns del metabolisme dels aminoàcids. Pocs anys després, però, a causa de la major complexitat, amplitud i novetat dels trastorns metabòlics dels lípids amb afectació del sistema nerviós, es va incorporar al departament de Neuroquímica que dirigia el Dr. Francesc González-Sastre. L'any 1981, en demanar el Dr. González-Sastre l'excedència per incorporar-se a la plaça de Pro-

fessor Agregat de Bioquímica de la Facultat de Medicina de la UAB, la Dra. Pàmpol va ser nomenada Cap del Departament de Neuroquímica. L'any 1989 va ser nomenada Directora de l'Institut, en demanar jo l'excedència per dedicar-me a l'activitat privada.

Des de l'any 1989 fins el 2006, és a dir, durant disset anys, la Dra. Pàmpol va realitzar una gran tasca al timó de l'Institut i el va situar en el grup dels més reconeguts del món. Prova d'això és que l'any 1996 va ser la persona que va encapçalar l'equip de l'Institut de Bioquímica Clínica que va rebre el guardó "Premio Reina Sofía de Investigación sobre la prevención de deficiencias", el de més alt nivell d'Espanya en la recerca de les minusvalideses físiques i psíquiques. A l'Institut de Bioquímica s'estudien actualment unes 180 malalties metabòliques congènites. S'hi estudien mostres de pacients -provinents de tot Espanya i de l'estranger- de les esmentades malalties, en el coneixement de les quals l'Institut és una referència mundial. Fins a la seva jubilació recent, per imperatius de l'edat, la Dra. Pàmpol ha estat Consultora Sènior de la Secció d'Errors Congènits del Metabolisme-Institut de Bioquímica Clínica del Servei de Bioquímica i Genètica Molecular de l'Hospital Clínic de Barcelona i investigadora del CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras) i de l'IDIBAPS (Institut de Investigació Biomèdica Agustí Pi i Sunyer)

No faré una revisió completa de tots els càrrecs nacionals i internacionals que ha exercit, sinó que relacionaré només els que ostenta a l'actualitat.

-Vicepresidenta de l'AECNE (Asociación Española de Cribado Neonatal)

-Presidenta de la Comissió d'Ètica de l'AEGH (Asociación Española de Genética Humana)

-Vocal del Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del Instituto de Salud Carlos III

-Vocal del Comité de Ética de la Investigación y Bienestar Animal (CEyBA) del Instituto de Salud Carlos III

-Membre de la Comisión para la Especialidad de l'AEGH (Asociación Española de Genética Humana)

-Membre de la CAMM (Comissió Assessora de Malalties Minoritàries) del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya i Coordinadora del grup de treball de laboratoris clínics de diagnòstic de malalties minoritàries.

-Membre del Comitè Científic d'Orphanet.

-Coordinadora del Comitè de Experts de FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras)

Vull ressaltar, com es desprèn d'alguns dels càrrecs que ostenta, la seva implicació en temes de bioètica, cosa que la dignifica com a científica i com a persona.

Crec que a la vista del que és encara a l'actualitat malgrat la jubilació oficial, es fa innecessari esmentar tots els càrrecs que ha tingut en el decurs de la seva sòlida trajectòria professional. Vull ressaltar també que ha participat en divuit projectes de recerca multicèntrics amb centres nacionals i estrangers. Té més de cent publicacions en revistes nacionals i internacionals, ha presentat cent vuitanta comunicacions a congressos i ha dirigit diverses tesis doctorals i tesines de llicenciatura.

La Dra. Pàmpol ha tingut també una activitat docent d'alt nivell en cursos de postgrau. Des de l'any 1985 fins el 2006 va ser la responsable de l'assignatura de tercer cicle "Errores Congénitos del Metabolismo con Patología del Sistema Nervioso. Bases Bioquímicas y Moleculares" a la Facultat de Medicina (UAB). Des de 2007 a 2009 coordinadora i professora del : Bloc V Malalties Metabòliques Hereditàries del Mòdul 9 (Bioquímica Clínica avançada) del Màster de Bioquímica, Biologia Molecular i Biomedicina de la UAB. Des de 2008 a 2012 ha coordinat el Bloc de Genètica bioquímica del Master d'Assessorament Genètic de la Universitat Pompeu Fabra. A més ha participat en 39 cursos com a professora convidada. Actualment forma part del comitè organitzador local de l'ICIEM 2013 (*International Congress of the Inborn Errors of Metabolism*) que se celebrarà el mes de setembre del 2013 a Barcelona.

El discurs de la Dra. Pàmpol presenta un recorregut per tot el procés de la genètica, el diagnòstic, el tractament i el pronòstic de les malalties metabòliques hereditàries, que escrit per una persona amb una sòlida formació científica i dedicada durant més de quaranta anys al seu estudi en un centre d'alt nivell, esdevé en realitat un tractat de referència sobre el tema.

En el seu discurs la Dra. Pàmpols ens diu: “Les malalties metabòliques hereditàries són causades per mutacions. La informació genètica emmagatzemada a l’ADN s’ha de replicar o copiar fidelment en cada divisió de la cèl·lula. Malgrat els complexos mecanismes cel·lulars protectors i reparadors, de vegades es produeixen errors en el procés de còpia (...). El terme mutació es reserva per als canvis en l’ADN que causen malaltia. Si són neutres es denominen *polimorfismes*, contribueixen a la diversitat, permeten adaptacions als canvis ambientals i són una base important de l’evolució. Particularment, els polimorfismes d’un únic nucleòtid (SNP) s’han revelat com la font principal de variació genètica i fenotípica en l’espècie humana, i són un referent important per a la medicina genòmica perquè es relacionen amb el risc de patir moltes de les malalties comunes multifactorials de la vida adulta.”

Reprendré el tema en aquest punt, el dels polimorfismes d’un sol nucleòtid o SNP, que no produeixen cap malaltia i que, per tant, fins fa poc no mereixien cap interès per part de la comunitat científica. Sabem que en l’ADN exòmic un triplet de bases codifica un aminoàcid. Tenim quatre bases que ordenades de tres en tres ens donen 64 combinacions, però només hi ha 20 aminoàcids formadors de proteïnes. Per tant, molts triplets codificaran el mateix aminoàcid i, en conseqüència, un canvi de base no produirà cap canvi d’estructura a la proteïna. En alguns casos el SNP pot condicionar un canvi d’aminoàcid a l’estructura de la proteïna. Ara bé, no necessàriament ha de provocar una alteració de la seva funció. En efecte, si la proteïna és un enzim i el canvi d’aminoàcids està situat a la perifèria de la seva estructura proteica tridimensional, és molt probable que no se n’alteri la capacitat catalítica; ara bé, si el canvi d’aminoàcid es produeix al cor del centre actiu de l’enzim, l’afinitat amb el substrat –enllaços covalents o ponts d’hidrogen– pot alterar-se segons l’estructura bioquímica de l’aminoàcid i canviar-ne, per tant, l’activitat, generalment a menys activitat.

Si la proteïna és una transportadora transmembrana, el canvi d’un aminoàcid pot comportar una canvi estructural que faci que tingui menys afinitat per la molècula a transportar i aquesta funció es vegi alterada. En els receptors hormonals o receptors de la transmissió nerviosa, un canvi d’aminoàcids pot fer que el receptor tingui més o menys afinitat per l’hormona o pel neurotransmissor, respectiva-

ment, i pot, per tant, variar en més o menys la resposta biològica davant d'una mateixa quantitat d'hormona o de neurotransmissor.

Aquests canvis han existit sempre, però com que no produeixen cap malaltia no s'estudiaven, i tampoc no es tenien eines per estudiar-los. L'any 2003, però, es produeix un descobriment que ha marcat un abans i un després en la medicina. Es tracta de la descodificació del genoma humà, portat a terme pel Prof. James Watson (Premi Nobel de Medicina de l'any 1967 pel descobriment de l'estructura de l'ADN) i el seu equip, en un treball extraordinari que es va perllongar durant tretze anys i que va comptar amb un pressupost de 3.000 milions de dòlars. En un treball immens van descodificar l'estructura de tot l'ADN humà. Aquesta enorme recerca va lliurar a la comunitat científica les dades següents:

La molècula d'ADN està formada per 3.200 milions de parells de bases, i es va descodificar, és a dir, es va conèixer l'ordre en què les quatre bases que el formen –adenina, guanina, citosina i timina– estan ordenades al llarg dels 3.200 milions de parells de bases. Alguns dels qui cerquen fets impactants han establert que, si escrivíssim una darrere l'altra les lletres de les bases -A,G,C i T- en l'ordre en què estan a la molècula de l'ADN, ocuparien 200 volums de 1.000 pàgines com les de la guia Telefònica de Manhattan; o que si pretenguéssim llegir-lo dient en veu alta les lletres tardaríem a fer-ho nou anys seguits sense dormir. Bé, sigui el que sigui, la informació lliurada és immensa. Però vull ressaltar un descobriment que de fet és el que més transcendència té a la pràctica: els humans tenim en l'ordre de les bases del nostre ADN diferències personals del 0.1 per cent, és a dir, entre nosaltres ens diferenciem en uns 3 milions de bases. Ens diferenciem del ximpanzé en un 1% en l'ordre de bases.

Una aportació col·lateral, però molt important a la pràctica, va ser el desenvolupament de la tecnologia adient per als estudis de les seqüències de bases de fragments –o tota la molècula– de l'ADN. L'evolució de la tecnologia que existia en el moment en què el Prof. Watson i el seu equip van començar el treball, tecnologia que al llarg de l'estudi va ser millorada i simplificada, va permetre que en lloc dels quinze anys planificats per fer el treball se n'empressin només tretze. Aquesta tecnologia és la que permet, amb uns costos assequibles, fer estudis de centenars de milers de SNP en diferents grups de població. En veurem alguns exemples.

Per no trencar, però, el fil d'aquesta exposició potser serà millor explicar el final. Aquests 3 milions de canvis en l'ordre del nostre ADN, encara que no ens produeixen cap malaltia, ens poden predisposar a patir-ne amb un factor de risc determinat en relació a la població general. És a dir, mitjançant el coneixement a nivell individual de canvis de bases en l'ADN d'alguns exons, es pot establir un índex de risc personal de patir determinades malalties, com la diabetis tipus 2, la hipertensió arterial, el risc de trombosi, el risc de càncer de mama si es fa a la menopausa una terapèutica hormonal substitutiva, el risc de degeneració macular associada a l'edat, el risc d'arteriosclerosi i un etcètera molt llarg que, amb un degoteig constant, es va ampliant, millorant-ne al mateix temps l'establiment de l'índex risc. En resum: el coneixement d'alguns polimorfismes d'un sol nucleòtid a nivell individual permet establir un índex de risc per a moltes malalties i permet, per tant, fer una medicina predictiva que és la base d'una medicina preventiva personalitzada. En una paraula, s'ha obert la porta a una nova medicina, la medicina del segle XXI, la Medicina Preventiva Genòmica.

Tothom aposta per una medicina preventiva, però, ¿es pot fer medicina preventiva de tot a tothom? Òbviament la resposta és no. La medicina preventiva que ens recomanen els metges és: "Menja sa, fes exercici i cuida't". En el moment actual i amb el que ja sabem sobre canvis en l'ordre de bases de l'ADN i risc de malalties, podem fer una medicina preventiva personalitzada, segons els riscos individuals que es deriven d'alguns polimorfismes genètics de cada persona. *Per se* no produeixen directament cap malaltia; aïlladament o en grups ens predisposen, però, a tenir-ne.

La pregunta és: Cal estudiar el genoma complet, és a dir els 3.200 milions de bases?

La resposta és que en el moment actual no sabem què fer de la informació que ens proporciona conèixer el genoma complet d'una persona. Des d'un punt de vista pràctic el que interessa no és conèixer totes les bases sinó els canvis de base que poden significar factors de risc de patir malalties. El estudis se centren a relacionar els SNP i els canvis de funcionalitat que provoquen en determinades proteïnes, és a dir: enzims, proteïnes transportadores de fàrmacs i molècules del metabolisme intermediari, receptors hormonals i de neurotransmissors, principalment. La síntesi de pro-

teïnes està codificada pels fragments de l'ADN que formen part del denominat exoma i aquest representa només el 6 % de l'ADN total. Per tant, en el moment actual i amb un enfocament d'aplicacions de la genòmica a la medicina assistencial, els treballs es concreten en l'estudi de l'ADN exòmic, no de la totalitat sinó d'uns grups de SNP escollits per grups d'experts, que des d'un punt de vista analític es concreten en uns microxips de 250.000 SNP. En el mercat es troben quatre microxips diferents; els treballs se centren a estudiar en general mig milió de SNP seleccionats del milió disponible de forma ja comercialitzada.

Com es du a terme una recerca d'aquest tipus? Hi ha casos en què se sap què es busca –per exemple SNP que afectin el metabolisme d'un fàrmac– i es va directament a estudiar els SNP dels gens que codifiquen els enzims que el metabolitzen o les proteïnes que el transporten a través de les membranes cel·lulars. Són estudis molt concrets i relativament senzills, tenint en compte la tecnologia actual.

Ara bé, hi ha casos en què tenim un problema mèdic greu, que fa sospitar amb fonament que té un component genètic, però no sabem a quina via metabòlica atribuir-lo. Llavors s'emprenen els denominats GWAS (*Genomic Wide Association Studies*). Són treballs molt costosos i en general fets a través d'estudis multicèntrics, amb un important finançament públic o de fundacions per a la recerca. L'esquema és tenir un grup de malalts d'una determina patologia, un grup de malalts de característiques comparables però normals, i estudiar milers de SNP i veure si s'hi troben diferències, per cercar quins SNP poden representar un índex de risc estadísticament acceptable per a la pràctica clínica. És a dir, un treball de “perdigonada”. A títol d'exemple en comentaré dos. A causa de la gravetat de la síndrome de Crohn, s'ha volgut conèixer si hi podia haver canvis en determinats SNP que ens donessin un índex de risc de suficient solvència per cercar-los en determinats grups de població amb la finalitat de proposar unes mesures preventives segons els resultats que s'obtinguin. En un grup de 2.000 malalts amb la síndrome de Crohn i en 3.000 controls es van estudiar 500 000 SNP. Al final d'aquest costosíssim estudi es van trobar 12 SNP que establien un índex de risc acceptable. És a dir, tot aquest gran treball de recerca, es resum en un estudi de 12 SNP en la medicina assistencial, amb un cost molt assequible. El problema és que moltes

vegades aquests treballs es queden a les publicacions científiques i no arriben de forma clara i didàctica a la medicina assistencial per aplicar-ne els resultats en benefici de les persones.

Acabaré amb un exemple de gran abast pràctic i encara poc conegut pels metges. Recordo que l'any 2009 es van vendre a Espanya uns 40 milions de caixes d'estatines per valor de més de 800 milions d'euros. Se sap que del 10 al 15 per cent dels pacients tractats amb estatines desenvolupen una miopatia a vegades greu, fins i tot amb morts per rabdomiòlisi. A través d'estudis epidemiològics es va intuir que podia haver-hi components de tipus genètic. L'any 2008 es va fer un GWAS amb 300.000 SNP. Doncs bé, dels 300.000 SNP estudiats només en va sortir un fortament associat a les persones que desenvolupaven la miopatia: era un polimorfisme en el gen *SLCO1B1*. Es va buscar què codificava aquest gen i es va veure que era la proteïna OATPB1. I quina funció té aquesta proteïna? Doncs és la proteïna transmembrana que transporta les estatines a dins de la cèl·lula hepàtica. Com que les estatines no entren al fetge perquè la proteïna transportadora no és funcional a causa del SNP, no es metabolitzen, s'incrementen els nivells en sang i entren a altres teixits i òrgans, incloent-hi el múscul, en quantitats anormalment altes. Les estatines també inhibeixin la síntesi de Coenzim Q10, metabòlit cabdal per evitar la formació d'excés de radicals lliures a la mitocòndria en el mecanisme del transport electrònic que forma la molècula d'ATP, font d'energia per a la funció muscular. Amb l'excés d'estatines al teixit muscular, hi ha, per tant, un defecte a la síntesi d'ATP, és a dir, d'energia per a la funció muscular, i demés un excés de radicals lliures, és a dir, estrès oxidatiu. La conjunció d'ambdues coses desencadena la miopatia. La conclusió a la pràctica clínica d'aquesta recerca és que abans de receptar estatines caldria estudiar aquest SNP -un sol SNP-, és a dir, assequible pràcticament per a tothom. En cas que aparegui el polimorfisme *SLCO1B1**5, no s'han de prescriure estatines i s'ha de fer baixar el colesterol per altres mecanismes. Aquesta recerca ha aportat a la medicina assistencial una eina senzilla i assequible per prevenir, individualment i personalitzadament, el risc d'una miopatia per tractament amb estatines, que afecta milers de persones només al nostre país.

Amb aquests exemples he volgut destacar el nou horitzó que per a la medicina preventiva ha obert la descodificació del genoma humà. La genètica ens permet diagnosticar les malalties hereditàries en tant que la genòmica és una nova eina al servei de la medicina predictiva, base per fer una medicina preventiva personalitzada.

Tots els estaments científics i polítics a l'entorn de la salut ens prediquen que la prioritat és fer una medicina preventiva. Si aconseguim que els avenços de la recerca genòmica arribin al coneixement dels metges assistencials i que aquests facin un petit esforç per entendre-ho i aplicar-ho als seus pacients, tenim una nova i poderosa eina per poder aplicar a cada persona una medicina preventiva personalitzada d'acord amb el que genèticament té més risc de patir al llarg dels anys. Amb això es millorarà molt la qualitat de vida de les persones i es podran estalviar molts diners a la sanitat tant pública com privada.

Acabo aquesta exposició sobre alguns conceptes sobre el que ens ha aportat la descodificació del genoma humà a la medicina i per tant a la humanitat, com a continuació de la magnífica exposició sobre malalties genètiques que ens ha exposat la Dra. Pàmpols en el seu discurs.

Excel·lentíssim Senyor President: Complert el requisit estatutari de la lectura del discurs d'ingrés, li prego que lliuri a la Dra. Teresa Pàmpols el diploma i la medalla que l'acreditin com a Acadèmica de Número d'aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

Moltes gràcies.

ÍNDEX

1. Preàmbul	3
2. Introducció a l'epidemiologia de les malalties metabòliques hereditàries (MMH)	5
3. Epidemiologia analítica de les MMH : Etiologia, factors implicats en el seu desenvolupament i transmissió	7
3.1 Mutacions i bases moleculars de l'expressió gènica	8
3.2 Relació entre mutació, producte gènic alterat i malaltia	11
3.3 Variabilitat de l'expressió clínica. Causes intrínseques i extrínseques	13
3.4 Transmissió a la descendència	15
4. Epidemiologia descriptiva de les MMH: Discerniment dels casos. Freqüència i mesures de prevenció i control	17
4.1. Discerniment dels casos: Definició dels casos i criteris diagnòstics	17
4.1.1. Diagnòstic en pacients simptomàtics	17
4.1.2. Identificació de casos mitjançant cribratges de població i investigacions ulteriors	20
4.1.2.1. Cribratge neonatal	21
4.1.2.2. Cribratge d'heterozigots	26
4.1.2.3. Cribratge en cascada	27
4.2. Freqüència de les MMH	28
4.3. Control i prevenció de les MMH	37
4.3.1. Importància del coneixement de la història natural de la malaltia	37
4.3.2. Prevenció primària	39
4.3.3. Prevenció secundària	41
4.3.4. Prevenció terciària	43
4.3.5. Prevenció quaternària	44
5. Consideracions finals	45
6. Bibliografia	46
7. Discurs de contestació de l'academic numerari Molt Il·lustre Dr. Joan Sabater i Tobella	65

