



# TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS: PRESENTE Y FUTURO

## MANAGEMENT OF GENETIC DISEASES: PRESENT AND FUTURE

Hugo Hernán Abarca-Barriga<sup>1,2,3,a,b</sup>, Milana Trubnykova<sup>2,a</sup>, María del Carmen Castro-Mujica<sup>1,a</sup>

### RESUMEN

El número de enfermedades genéticas se estima que podrían ser más de 10 000 condiciones diferentes, afectando alrededor del 6-8% de la población. La presente revisión nos muestra la importancia del descubrimiento de las variantes patogénicas en nuestro genoma que nos permite conocer con mayor precisión cuales son los mecanismos fisiopatológicos y, por lo tanto, conocer puntos dianas susceptibles de modificaciones mediante diferentes estrategias terapéuticas para poder paliar los síntomas y signos, aumentar la expectativa de vida, mejorando así la calidad de vida de los pacientes que tienen algunas de estas enfermedades genéticas. Las diferentes terapias que existen en la actualidad son muy diversas como fármacos de uso en patologías comunes, terapia nutricional, fórmulas especiales, terapias de reemplazo enzimático, trasplante de órganos y células hematopoyéticas, reducción de sustrato, oligonucleótidos y la terapia génica. Al ser las enfermedades genéticas clínicamente heterogéneas, abre la posibilidad de poder investigar cada vez más nuevas estrategias en un mayor número de enfermedades que en la actualidad están olvidadas.

**Palabras clave:** Enfermedades genética; Terapia genética; Células Madre hematopoyéticas; Trasplantes; Terapias (fuente: DeCS BIREME).

### ABSTRACT

Today, the number of genetic diseases is around 10000 conditions, affecting to 6%-8% of all populations. This review shows us how the discovery of genetic variants in our genome, this facilitated to know with precision about the mechanisms physiopathological, and hence to recognize those target points susceptible to modifications, through therapeutical strategies different with palliative proposals, increase life expectancy, or improve qualities of life. These therapies are diverse, using drugs for polygenic diseases, nutritional therapy, special formulas, enzyme replacement therapies, hematopoietic stem cell transplant, substrate reduction, oligonucleotides, and gene therapy. These genetic diseases are heterogeneous clinically with a very low frequency; nevertheless, open to the possibility of research in new strategies for more genetic disease, that today, furthermore, are orphans.

**Key words:** Genetic diseases; Genetic Therapy; Hematopoietic Stem Cells; Transplant; Therapy (source: MeSH NLM).

<sup>1</sup> Facultad de Medicina Humana, Universidad Ricardo Palma, Lima-Perú.

<sup>2</sup> Servicio de Genética & EIM, Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña, Lima-Perú.

<sup>3</sup> Universidad Científica del Sur, Lima-Perú.

<sup>a</sup> MD Especialista en Genética médica.

<sup>b</sup> Magister en Genética.

**Citar como:** Hugo Hernán Abarca-Barriga, Milana Trubnykova, María del Carmen Castro-Mujica. Tratamiento de las enfermedades genéticas: Presente y futuro. Rev. Fac. Med. Hum. Abril 2021; 21(2):399-416. DOI 10.25176/RFMH.v21i2.3626

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con [revista.medicina@urp.pe](mailto:revista.medicina@urp.pe)

## INTRODUCCIÓN

Una enfermedad rara está definida por la frecuencia de aparición. Es así por ejemplo que, en Europa refieren es aquella con una incidencia menor a 1/2 000 personas. El número de pacientes afectados se estima entre el 6-8% de la población en general. En nuestro País no existen estudios que definen el número real de personas afectadas estimándose por lo tanto que son aproximadamente más de 2 millones de peruanos<sup>(1)</sup>. Sin embargo, se hicieron algunos estudios que estiman que el porcentaje de afectados por una enfermedad rara estaría entre el 3,5-5,9%<sup>(2)</sup>.

La etiología de las enfermedades raras es de origen genético en un 80% de los casos, y el 20% restante, de origen desconocido. Las de origen genético las podemos dividir en tres grupos: i) las que se producen por variantes en único nucleótido (SNV, del inglés nucleotide variant), ii) variantes de múltiples nucleótidos (MNV, del inglés multinucleotide variant) y iii) variantes en el número de copias (CNV, del inglés copy number variation). Las dos primeras variantes, principalmente, producen las enfermedades monogénicas, las que se estiman, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), que son más de 10 000 entidades<sup>(1)</sup>. Las CNV patogénicas (o probablemente patogénicas) que provocan síndromes de microdelección / microduplicación; donde las más frecuentes tienen una prevalencia entre 1/1 000 a 1/25 000<sup>(3)</sup>; aunque, se ha reportado que en fetos la incidencia de las CNV es más alta llegando al 0,7%<sup>(4)</sup>. Es importante aclarar que no todas las enfermedades genéticas son raras. (ej. síndrome Down, síndrome Klinefelter)<sup>(5)</sup>. De todo este gran grupo de condiciones, alrededor de 500 enfermedades tienen un tratamiento dirigido<sup>6</sup>.

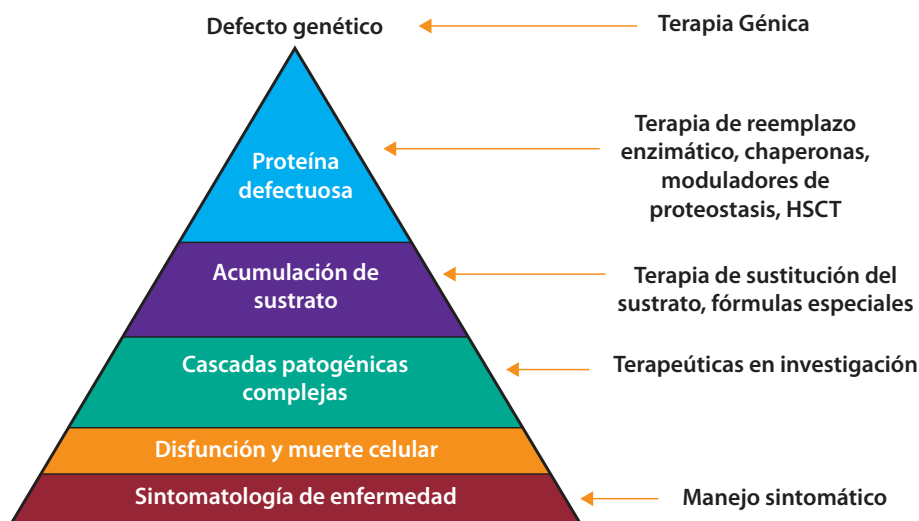
Se tiene que resaltar que las enfermedades genéticas representan hasta el 71% de las hospitalizaciones pediátricas<sup>(7)</sup>, y provocan entre el 20 y el 30% de muertes de este grupo etario<sup>(8)</sup>. Esta proporción de pacientes genera un gran impacto económico en los sistemas de salud; es así que, un estudio australiano desarrollado en una cohorte poblacional durante el año 2010, encontró que los pacientes con enfermedades raras generaron el 10,5% de gastos hospitalarios<sup>(9)</sup>, además de una mayor permanencia hospitalaria que sus pares sin condiciones genéticas<sup>(7)</sup>.

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades genéticas son muy diversas, es decir tienen una gran variabilidad clínica o fenotípica y pueden manifestarse como hipotonía, retraso del desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual, epilepsia, neuroregresión, anomalías congénitas, talla baja, microcefalia, inmunodeficiencias primarias, esquizofrenia, trastornos del espectro autista, trastornos de conducta, déficit de atención e hiperactividad, demencia, movimientos anormales y cáncer. Incluso, hay entidades, como la parálisis cerebral infantil, en las que anteriormente no se describía un componente genético y ahora se considera que hasta un 20% de los casos tiene una causa genética<sup>(1)</sup>. Es importante precisar que las enfermedades genéticas pueden aparecer en cualquier etapa de la vida, desde prenatal hasta la adultez<sup>(10)</sup>.

Desde fines del siglo XX, gracias a la decodificación del ADN y el mejor entendimiento de la fisiopatología de las enfermedades genéticas, las terapias específicas, llámese aquellas que son dirigidas al factor o factores que inician la enfermedad, se han ido incrementando de manera progresiva y sostenida, el cual es coadyuvado a través de la bioinformática<sup>(11)</sup>.

Existen terapias para las enfermedades genéticas que están disponibles y que su uso ha sido aprobado por instituciones internacionales como la Food and Drug Administration (FDA)<sup>(12,12)</sup> y European Medicine Agency (EMA)<sup>(14,15)</sup>. Por otro lado, existe una gran expectativa de tratamientos nuevos los cuales están en investigación básica y algunos de ellos en investigación clínica, tal como se puede apreciar en el portal del clinical trials observando más de 2 520 diferentes estudios<sup>(16)</sup>.

En esta revisión tenemos como objetivo intentar identificar de manera general el tratamiento farmacológico existente en la actualidad y qué se está investigando en estas enfermedades genéticas. La manera como se realiza una aproximación terapéutica está enfocada en alguno de los puntos de la cascada fisiopatológica de las enfermedades genéticas. Es así, por lo tanto, que el tratamiento podría ser a nivel del gen(es) afectado(s) (ej. terapia génica y cromosómica), sustituyendo la proteína anómala (ej. trasplante de células hematopoyéticas), modificando la cascada metabólica (ej. formulas especiales, terapia de reducción de sustrato) y el sintomático<sup>(17)</sup> (Figura 1)



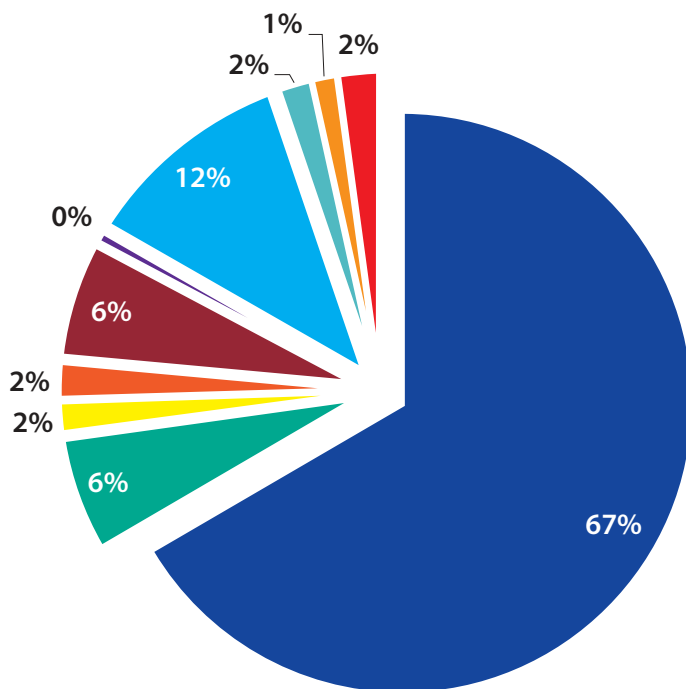
Fuente: Sphingolipid lysosomal storage disorders<sup>(17)</sup>

**Figura 1.** Enfoque terapéutico de las enfermedades genéticas. Algunas condiciones genéticas se pueden plantear una o más de cualquiera de estos eslabones. Por ejemplo, la fenilcetonuria puede ser manejada disminuyendo la cantidad de sustrato (fenilalanina) a través de fórmulas especiales o terapia de reemplazo enzimático.

### TERAPIA GÉNICA

El objetivo principal de la terapia génica (Conocida también como genoterapia) es incorporar de manera suficiente una expresión duradera de un gen o transgen terapéutico con la finalidad de mejorar o curar los síntomas con eventos adversos mínimos<sup>(18)</sup>.

Cuando se iniciaron las investigaciones se enfocó principalmente en aquellas enfermedades monogénicas. Sin embargo, actualmente la mayoría de los estudios clínicos de investigación están dirigidos a cáncer<sup>(19)</sup> (Figura 2).



Fuente: Gene Therapy Clinical Trials Worldwide<sup>(19)</sup>

**Figura 2.** Proporción de enfermedades que utilizan la terapia génica en ensayos clínicos. Las enfermedades genéticas son el segundo grupo de condiciones que se investigan con más frecuencia.

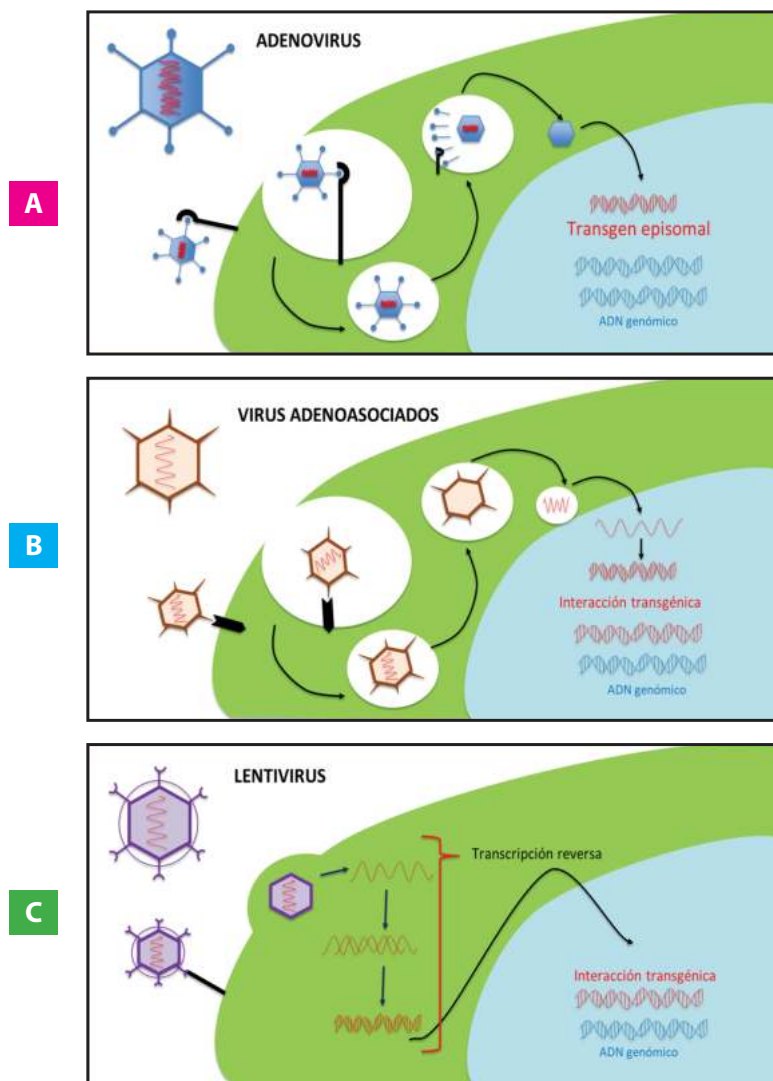
Los tipos de genoterapias están dirigidas a células germinales (espermatozoides u óvulos) o a las células somáticas. La duración de la expresión del gen transferido es según el tipo de patología, por ejemplo, en las enfermedades monogénicas el tiempo deberá ser prolongado, mientras que en aquellas enfermedades multifactoriales (ej. cáncer, enfermedades infecciosas) serían de un tiempo corto<sup>(20)</sup>.

Las formas de transferencia génica son de dos tipos: in-vivo y ex-vivo<sup>(21)</sup>. La primera significa que se realiza la entrega directamente a un tejido; mientras que en la segunda forma se extraen las células del paciente, se realiza la entrega del gen y luego se vuelve

incorporar al individuo afectado<sup>(18,21)</sup>. Los tipos de terapia génica los podemos subdividir en las que utilizan terapia mediada por virus y nanopartículas, nucleótidos cortos sintéticos, así como la edición génica<sup>(22)</sup>.

## TERAPIAS BASADAS EN VIRUS

Los virus que se usan con más frecuencia son: adenovirus, virus adeno-asociados, lentivirus, retrovirus<sup>(23,24)</sup> (Figura 3). Los virus adenoasociados son los que tienen más uso por que tienen una capacidad mayor de infección a diferentes tejidos y con una menor respuesta inflamatoria<sup>(20)</sup>.



**Figura 3.** A. Adenovirus. Están constituidos por una doble cadena (bicatenario) de ADN, luego de “infectar” a la célula huésped, el material genético no es incorporado dentro del material genético del huésped (Episoma). B. Virus adenoasociados. Constituidos por un ADN monocatenario, y posterior a la infección de la células huésped el material genético no se incorpora al genoma del huésped. C. Lentivirus. Son un subtipo de retrovirus (ARN) derivados de los virus de la inmunodeficiencia humana, luego de la incorporación del ARN en la célula huésped, este ARN utiliza una compleja maquinaria de transcripción reversa para producir ADN bicatenario. Posteriormente este ADN bicatenario se incorpora en el genoma del huésped.



Desde el año 2016 a la fecha se han aprobado (por FDA y EMA) genoterapias basadas en virus, las cuales mencionamos a continuación<sup>(18,25)</sup>:

- a. Alipogene tiparvovec -Glybera- es un virus adeno-asociado (AAV1) que se utiliza para la hiperlipoproteinemia tipo 1 (MIM #238600) ocasionado por variantes recesivas del gen LPL, provocando una deficiencia de lipoprotein-lipasa, causando hiperquilomicronemia y pancreatitis<sup>(26)</sup>.
- b. Strimvelis, utiliza como vector un retrovirus, que se utiliza en la deficiencia de adenosina desaminasa (gen ADA), que se caracteriza por una inmunodeficiencia combinada severa (MIM #102700)<sup>(27)</sup>.
- c. Zynteglo, utiliza como vector un lentivirus, es empleado en la betatalasemia (MIM #613985), que se caracteriza por anemia microcítica hipocrómica congénita, disminución de hemoglobina (Hb) A y aumento de Hb F, hepatoesplenomegalia<sup>(28)</sup>.
- d. Voretigene neparvovec-rzyl -Luxturna- (AAV2), aprobado para el uso de variantes recesivas del gen RPE65 que provoca amaurosis congénita Leber (MIM #204100) y retinitis pigmentosa 20 (MIM #613794)<sup>(29)</sup>.
- e. Onasemnogene abeparvovec-xioi -Zolgensma-

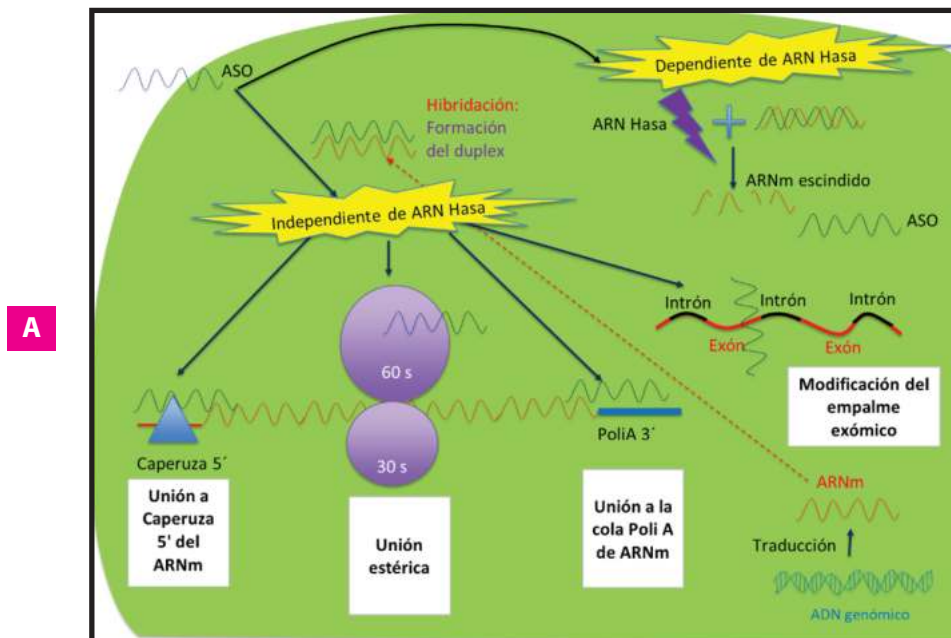
(AAV9), que se utiliza para atrofia muscular espinal 1 (MIM #253300), quienes son niños que presentan hipotonía congénita progresiva, donde la mayoría de los afectados (95-98%) presentan una deleción en el exón 7 del gen SMN1<sup>(30)</sup>.

## TERAPIAS CON NUCLÉOTIDOS CORTOS

Dentro de las terapias que usan nucleótidos sintéticos cortos, se tiene dos tipos:

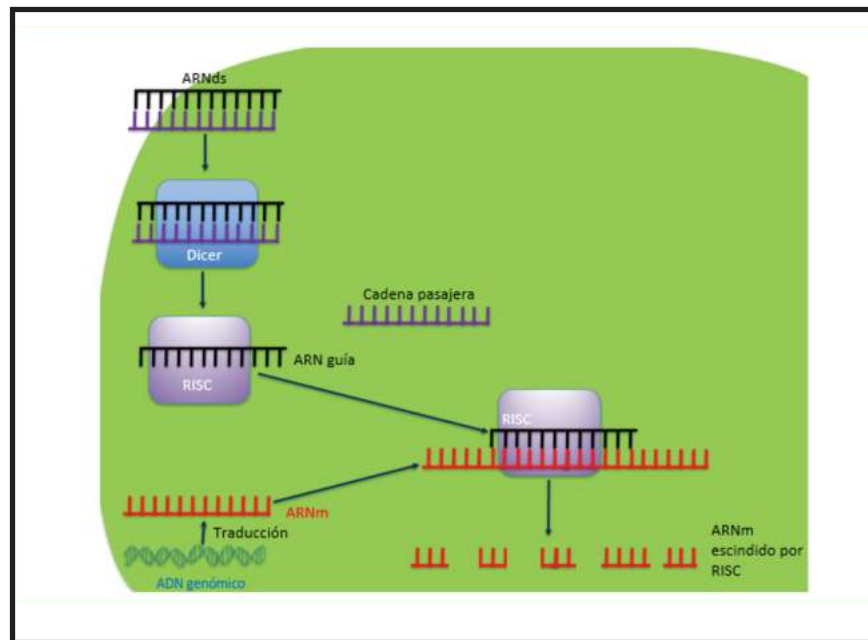
- a. Oligonucleótidos antisentido (AON, del inglés antisense oligonucleotide), tienen 20-30 nucleótidos de ADN, donde las formas de acción son dos: i) utilizando la ARN Hasa, en la cual destruye el ARN mensajero (ARNm) y ii) sin utilizar la ARN Hasa, donde puede actuar modulando el empalme, mediante bloqueo estérico, unión a la región 5' cap del ARNm o de región 3' poli A<sup>(22,31-33)</sup> (Figura 4A).
- b. ARN de interferencia (ARNi), se utilizan como mecanismo de defensa natural contra los virus ARN. El mecanismo de acción es mediante la utilización de los complejos moleculares Dicer (ribonucleasa) y RISC (del inglés, RNA-induced silencing complex), uniéndose de manera complementaria al ARNm y su posterior rompimiento<sup>(22,31-33)</sup> (Figura 4B).

ARTÍCULO DE REVISIÓN





B



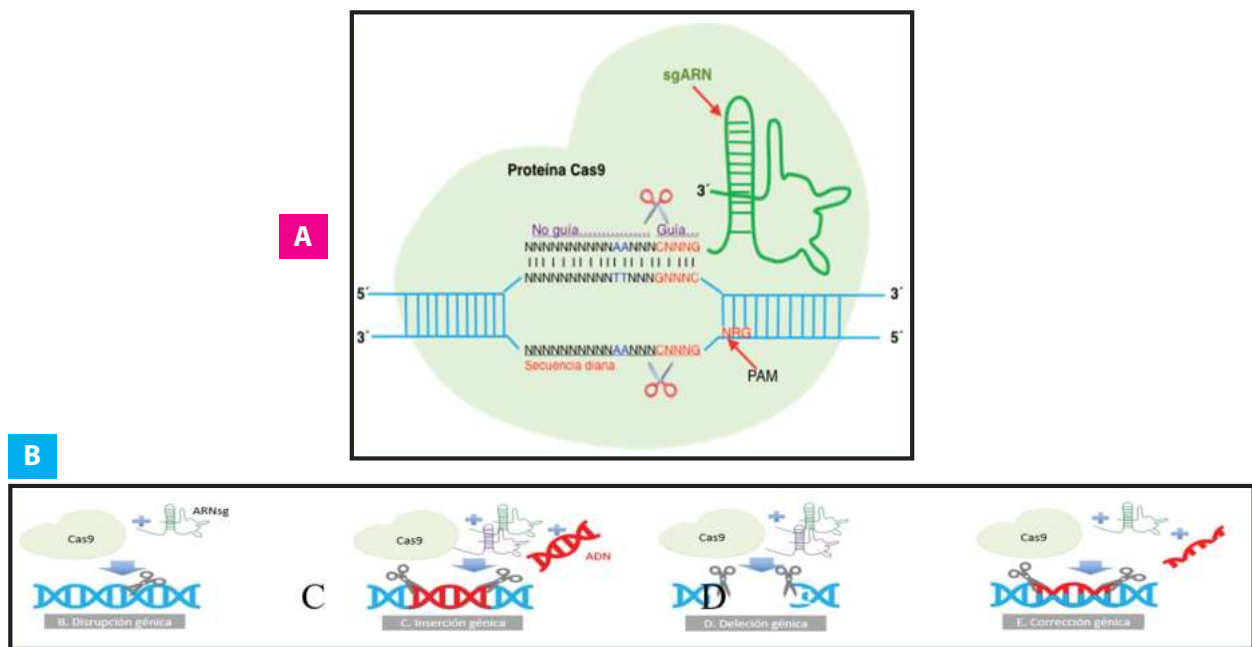
**Figura 4.** Mecanismos de acción de los nucleótidos cortos A. Utilizado por los OAS para alterar al ARN mensajero (ARNm). B. Empleo por los ARN de interferencia (ARNi).

Tenemos, a la fecha, aprobadas por FDA y/o EMA las siguientes moléculas:

- Eteplirsén: es un AON que se utiliza en pacientes con distrofia muscular Duchenne (MIM #310200) y que presentan la delección del exón 51 del gen DMD; haciendo que exista una omisión de este exón provocando una proteína corta, sin embargo, con mayor funcionalidad<sup>(34,35)</sup>.
- Nusinersén: es un AON utilizado en la atrofia muscular espinal tipo 1 (MIM #253300), la cual es provocada por variantes en homocigosis del gen SMN1. Este AON es utilizado en pacientes que tienen al menos una copia del gen SMN2, modificando la expresión del gen SMN2 (la cual usualmente se encuentra disminuida), siendo una proteína similar al SMN1<sup>(36-38)</sup>.
- Patisiran: es un ARNi que se utiliza en la amiloidosis hereditaria relacionada a la transtiretina (MIM #105210), provocada por variantes monoalélicas heterocigotas en el gen TTR. Este ARNi provoca la reducción de la proteína "mutante"<sup>(39)</sup>.
- Mipomersén: es un AON utilizado en hipercolesterolemia familiar (variantes en los genes LDLR, APOB, PCSK9)<sup>(40)</sup>.

## EDICIÓN GÉNICA/GENÉTICA

Por otro lado, es de suma importancia conocer que se está abriendo mayores posibilidades con el uso de la edición génica a través de meganucleasas, nucleasas como el ZNF (del inglés zinger nucleares finger), TALE (del inglés transcription activator-like repeat) y el CRISPR/Cas<sup>(9)</sup> (del inglés clustered regularly interspaced short palindromic repeat / CRISPR associated protein 9 o en español repeticiones cortas palindrómicas agrupadas e interespaciadas regularmente). Este último sistema, está basado en un sistema que se encuentra en bacterias y archae, el cual confiere resistencia a los virus. El CRISPR/Cas 9 contiene dos elementos, una endonucleasa (Cas 9) y una secuencia simple que sirve como guía (sgARN) (Figura 5A). Los usos que se tiene van desde la regulación génica (Figura 5B-5E), modificación epigenética hasta la imagenología del genoma. Las enfermedades monogénicas que se encuentran en investigación básica son catarata congénita, distrofia muscular Duchenne, tirosinemia hereditaria tipo 1, fibrosis quística, betatalasemia, desórdenes del ciclo de la urea<sup>(41)</sup>.



**Figura 5.** CRISPR/Cas9. A. Sistema CRISPR/Cas9. PAM= protospacer adjacent motif, N=A, R=G o A. = Proteína Cas 9. Sg=single guide (guía única). Mecanismos de acción del sistema CRISPR/Cas9. B. Cas9 y ARNsg provocan una disrupción génica (knock out). C. Cas9, dos ARNsg más una cadena de ADN insertan un gen (Knock in). D. Cas9 y dos ARNsg delecionan un gen. E. Cas9, ARNsg y un molde de ADN corrige una variante (“mutación”) genética.

### TERAPIA GÉNICA MEDIANTE VECTORES NO VIRALES

Son estrategias en investigación, que tienen la posibilidad de poder incorporar ADN a través de vectores sintéticos, los cuales frecuentemente son conocidos como nanopartículas (NP) que miden de 10 a 500 nm<sup>(23)</sup>. Estas NP tienen la ventaja de síntesis muy fácil, costos de producción menores a los vectores virales, mayor seguridad, capacidad de transportar moléculas más grande y además mayor eficacia<sup>(23)</sup>. Estas nanopartículas pueden ser por ejemplo compuestos por polisacáridos, lípidos sólidos o recubiertos por CK30PEG (del inglés 30-mer cationic polylysine conjugated with 10KDa polyethylene glycol)<sup>(23)</sup>. Por otro lado, se está probando la incorporación del ADN si la utilización de algún vector (ADN “desnudos”) mediante métodos físicos como la electroporación, sonoporación, magnetofección y genes “bala”<sup>(20)</sup>.

### TERAPIA NUTRICIONAL

Este tipo de terapia está usado principalmente en los errores innatos del metabolismo (EIM)<sup>(42)</sup>. Es importante recalcar que existen al menos 81 patologías que con un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno, evitará el riesgo de padecer discapacidad intelectual ([www.treatable-id.org](http://www.treatable-id.org))<sup>(43)</sup>. Es de suma importancia recalcar que el ideal del

momento del diagnóstico es lo más precoz, y si es posible a través del tamizaje neonatal universal de al menos las entidades más frecuentes<sup>(44)</sup>. Podemos dividir a este tipo de terapias en<sup>(45,46)</sup> (Tabla 1):

a. Restricción de nutrientes

Al conocer que existe un aumento de un metabolito tóxico por la disminución de la actividad enzimática, y que existen otros metabolitos cascada arriba; lo que se realiza es disminuir estos a través de fórmulas especiales, provocando que el tóxico disminuya, evitando así el inicio de la cascada fisiopatológica<sup>(47,48)</sup>.

b. Suplemento nutricional

En muchas oportunidades aparte de la restricción de nutrientes con formulas especiales, se tiene que suplementar con metabolitos que no se producen de manera adecuada<sup>(45,46)</sup>.

c. Eliminación o bloqueo de síntesis del metabolito tóxico

Existen muchos EIM, que la fisiopatología del cuadro se enmarca principalmente en la producción alternativa de un metabolismo tóxico, por lo que es necesario de drogas o procedimientos (ej. el uso de hemofiltración en defectos del ciclo de la urea) que eliminen o bloqueen la síntesis de estos<sup>(45,46)</sup>.



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Tabla 1.** Manejo de algunos errores innatos del metabolismo de aminoácidos, carbohidratos y lípidos.

Enfermedad	Características clínicas sin tratamiento oportuno	Deficiencia enzimática	Mimops	Fórmula especial	Suplemento, consideraciones de la dieta, y otros tratamientos	Referencias
<b>Aminoácidos</b>						
Fenilcetonuria	Fenilalanina↑, discapacidad intelectual profunda e irreversible	Fenilalanina hidroxilasa	261600	□ fenilalanina y □ tirosina	L-tirosina, aminoácidos neutro largos, tetrahidropterina	47, 48
Hiperfenilalaninemia, deficiencia de BH4	Fenilalanina↑. No responden adecuadamente a las fórmulas especiales con FA ↓, RDPM, DI, hipotonía axial e hipertonia apendicular, epilepsia	Dihidropteridina quinoida reductasa	261630	□ fenilalanina y □ tirosina	Tetrahidropterina: 2mg/kg	48
Tirosinemia Ia, Ib	Succinilacetona↑, tirosina↑, FA↑, metionina↑. Enfermedad hepática severa, trastorno tubular renal, raquitismo.	Fumarilacetato	276700	□ fenilalanina y □ tirosina	NTBC 1-2 mg/kg/día	49
Tirosinemia II	Tirosina ↑, FA normal. Úlceras corneales herpetiformes y queratosis punctata de dedos, palmas y plantas, DI.	Tirosina transaminasa	276600	□ fenilalanina y □ tirosina	Suplementación con ácido graso 3-omega	50
Enf. Orina con color a jarabe de arce	↑ Leucina, ↑ isoleucina, ↑ valina. Olor a jarabe de arce de cerilla, encefalopatía neonatal.	Transacilasa de cadena ramificada dihidroliipoamida, decarboxilasa BCKA subunidad beta, decarboxilasa BCKA subunidad alfa.	248600	□ Leucina	Tiamina oral: 100-300 mg/día. L-Valina, L-isoleucina	50
Acidemia isovalérica	Isovalerilacidemia, acidosis metabólica, RDPM, epilepsia, hemorragia cerebral, neutropenia, leucopenia, pancitopenia.	Isovaleril CoA dehidrogenasa	243500	□ Leucina	L-carnitina: 100 mg/kg/día. Glicina 200-400 mg/kg	51





Aciduria 3-OH-isobutírica	Acidemia orgánica, lactato↑, aciduria 3-OH-isobutírica.	Defectos de la cadena respiratoria o defectos de la metilmalonato semialdehído dehidrogenasa	236795	<input type="checkbox"/> valina	L-carnitina: 100 mg/kg/día	52
Aciduria 3-metilglutacónica	Aciduria 3 metilglutacónica. En la tipo 1 se observa falta de medro, atrofia óptica, cuadriplegia espástica, distonía, hiperreflexia, aciduria 3 metilglutacónica	9 enzimas diferentes	PS250950	<input type="checkbox"/> Leucina	L-carnitina: 100 mg/Kg/día. Glicina 250-400 mg/Kg/día. Ácido pantoténico: 15-150 mg/día	53
Homocistinuria	Homocisteina↑, ectopia lentis, RDPM, DI	Cistationina β-sintasa	236200	<input type="checkbox"/> metionina y <input type="checkbox"/> cisteína	Ácido fólico: 500-1000/ mg/ 3 veces por día. Betaina: 150 mg/día. Piridoxina 25- 750 mg/día. B12 1 mg(IM), 10-20 mg (oral)	54
Acidemia glutárica tipo 1	Ácido glutárico↑, ácido glutacónico↑. Encefalopatía aguda, macrocefalia, lesiones de ganglios basales.	Glutaril CoA dehidrogenasa	231670	<input type="checkbox"/> lisina y <input type="checkbox"/> triptófano	Riboflavina: 100-300 mg/ día	55
Intolerancia proteína lisinúrica	Lisina↑. Vómitos recurrentes, diarrea, episodios de coma, aversión a alimentos ricos en proteínas, hepatomegalia e hipotonía muscular	SLC7A7 (solute carrier family 7, member 7)	222700	<input type="checkbox"/> ingesta de proteínas	L-citrulina: 2,5-8,5 g/día en 4 dosis	56
Acidemia propiónica y metilmalónica	Deterioro agudo, acidosis metabólica, amonio↑. Muerte temprana o trastorno neurológico, enfermedad crónica renal, cardiomiopatía	Metilmalonil CoA-mutasa y propionil CoA carboxilasa	606054 y 251000	<input type="checkbox"/> metionina, isoleucina, treonina, valina	Biotina: 5-10 mg/día. B12 10-20 mg/día. L-Carnitina: 100 mg/kg/día.	57

ARTÍCULO DE REVISIÓN



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

Alteraciones del ciclo de la urea	Amonio ↑↑, en casos con deficiencia enzimática severa se observa letargia, anorexia, hiper o hipoventilación, convulsiones y coma. En casos con deficiencia leve, el amonio se eleva ocasionado por algún gatillo (enfermedad aguda o estrés), observándose pérdida del apetito, vómitos, letargia, delirios, alucinaciones, psicosis y encefalopatía aguda	Carbamoil fosfato sintetasa I, ornitina transcarbamilasa, ácido arginino succínico sintetasa, ácido arginino succínico líasa, arginasa, N-acetil glutamato sintetasa, ornitina translocasa, citrina.	Heterogéneo	<input type="checkbox"/> amomino	L-arginina: 200-400 mg/kg. L-citrulina: 200-400 mg/kg/día. Benzoato de sodio: 250-500 mg/kg/día, hemofiltración y hemodiálisis con ECMO, carbamil glutamato.	58
<b>Hidratos de carbono</b>						
Galactosemia clásica	Galactosa 1 fosfato ↑. Problemas de deglución, falta de medro, daño hepatocelular, sangrado, sepsis por E. coli, RDPM, trastorno de lenguaje, falla ovárica prematura, catarata.	Galactosa 1-fosfato uridiltransferasa	230400	Eliminar galactosa (lactosa, galactolípidos)	Leche de soya. Calcio elemental	59
Glucogenosis tipo I	Hepatomegalia, nefromegalia, hipoglicemia, acidosis láctica, ácido úrico ↑, lípidos ↑, triglicéridos ↑, convulsiones. Facies de "muñeca", talla baja, neutropenia crónica, xantoma, diarrea	Glucosa 6-fosfatasa o transportador de la glucosa 6-fosfato	232200	Eliminar lactosa, fructuosa, sorbitol	Hidratos de carbono compuestos: almidón crudo (1,5-2 g/kg/dosis). Fraccionamiento de la dieta	60
Intolerancia hereditaria a la fructuosa	Glucosa, acidemia láctica, fósforo ↓, ácido úrico ↑, magnesio ↑, alanina ↑. Náuseas, vómitos, falta de medro, letargia aguda, convulsiones, coma. Falla hepática y renal.	Fructosa 1-fosfato aldolasa	229600	<input type="checkbox"/> Fructuosa <10 mg/kg	Vitamina C	61
<b>Lípidos</b>						
Defectos de oxidación de ácidos grasos de cadena larga	Hipoglicemia, cetonas ↓↓, insulina ↑, ácidos grasos libres ↓. Cardiomiopatía, miopatía.	Transportador orgánico cationico 2, carnitina palmitoil transferasa tipo 1A y 2, carnitina-acilcarnitina translocasa, VLCAD, proteína trifuncional mitocondrial	Heterogéneo	<input type="checkbox"/> lípidos: 15-20% de las calorías totales	L-carnitina: 100 mg/kg. Fraccionamiento de la dieta. TCM: 30% del total de lípidos, DHA	62

FA= fenilalanina, RDPM= retraso del desarrollo psicomotor, DI= discapacidad intelectual, NTBC=, ECMO=extracorporeal membrane oxigenation. VLCAD= very long chain acyl-CoA dehydrogenase.

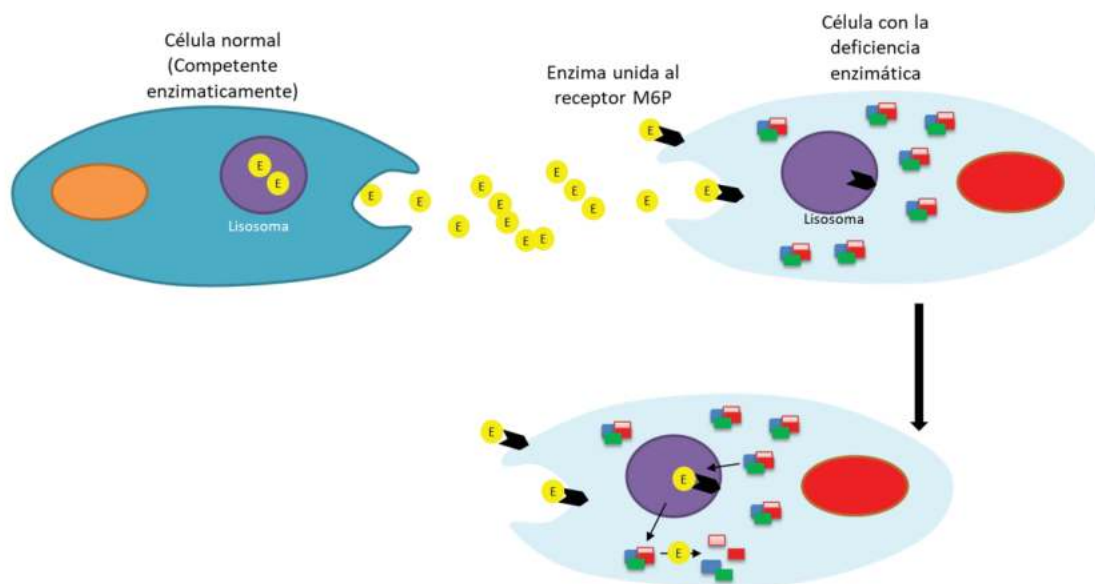
## TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

Conocido como hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), el cual está ampliamente utilizado en diferentes enfermedades genéticas. Este tipo de terapias está disponible y probado su eficacia para inmunodeficiencias congénitas primarias (ej. enfermedad Duncan), osteogénesis imperfecta y enfermedades de depósito lisosomal (LSD) (Figura 6), como la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, mucopolisacaridosis I, II, VI y VII; leucodistrofia metacromática, fucosidosis y manosidosis<sup>(64-67)</sup>.

El fundamento para aplicar HSCT en las enfermedades de depósito lisosomal (LSD) se basa en la capacidad que tienen las células trasplantadas y/o en su progenie celular (o clona) en contribuir a las poblaciones de macrófagos de los tejidos afectados y así convertirse en fuentes permanentes locales de enzimas lisosomales funcionales; de esta manera las células metabólicamente activas pueden mejorar el fenotipo de la enfermedad al eliminar el material de almacenamiento y modular la inflamación local en los sitios enfermos. El recambio de células con el

donante después del trasplante se supone que afecta a todos los tipos de poblaciones mieloides fijadas en tejido, incluidas las células mieloides y posiblemente la microglía en el cerebro. Por esta razón, la HSCT fue pensada como una vía para tratar a pacientes con deficiencias enzimáticas con afectación grave del sistema nervioso central (SNC). Es importante destacar que, si se logra el quimerismo completo del donante, la HSCT es una intervención única capaz de proporcionar una fuente de enzimas de por vida para el paciente afectado. Las células del donante también restablecen un nuevo sistema inmunitario en el paciente, superando las preexistentes y evitando las respuestas inmunitarias posteriores al tratamiento dirigidas a la enzima funcional. Sobre esta base, desde que los primeros pacientes con LSD fueron trasplantados a principios de la década de 1980, unos pocos miles de pacientes con LSD han sido tratados con HSCT alogénico en las últimas décadas<sup>(68)</sup>. (Figura 6).

Es de suma importancia que la efectividad de la terapia dependerá en mayor o menor grado mientras el paciente sea asintomático o mínimamente afectado<sup>(65,66)</sup>.



**Figura 6.** Mecanismo de acción del trasplante de células hematopoyéticas. La célula donante sintetizará la enzima (E) deficiente, la cual será capturada por las células deficientes, a través del receptor 6-fosfato manosa (M6), integrándose este complejo al lisosoma para posteriormente degradar los complejos metabólicos.

## TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO (TRE)

Existen muchas patologías de origen genético que entregando la proteína defectuosa cambiará la

historia natural de la enfermedad. Dentro de este grupo de entidades se encuentran las enfermedades de depósito lisosomal y la deficiencia de adenosina desaminasa<sup>(69-78)</sup> (Tabla 2).

**Tabla 2.** Terapia de reemplazo enzimático en enfermedades genéticas.

Entidad	MIM	Gen afectado	Características clínicas principales	TRE aprobado (FDA y/o EMA)	Referencias
Mucopolisacaridosis I	607014, 607015, 607016	IDUA	Facies tosca, macrocefalia, displasia esquelética, hepatoesplenomegalia, variable afectación neurológica, compromiso pulmonar y cardíaco, contracturas articulares progresivas, opacidad corneal.	Laronidasa	74,75
Mucopolisacaridosis II	309900	IDS	Facies tosca, macrocefalia, displasia esquelética, hepatoesplenomegalia, variable afectación neurológica, compromiso pulmonar y cardíaco, contracturas articulares progresivas, mano en garra.	Idursulfasa Hunterasa	74,75 78
Mucopolisacaridosis IV A	253000	GALNS	Facies tosca, displasia esquelética a predominio torácico, compromiso pulmonar y cardíaco, opacidad corneal, hiperlaxitud en manos.	Elosulfasa alfa	74,75
Mucopolisacaridosis VI	253200	ARSA	Facies tosca, macrocefalia, displasia esquelética, hepatoesplenomegalia, compromiso pulmonar y cardíaco, contracturas articulares progresivas, mano en garra.	Galsulfasa	74,75
Enfermedad Pompe	232300	GAA	Pérdida de fuerza muscular progresiva, al nacimiento se puede observar como hipotonía y cardiomegalia.	Alglucosidasa alfa	70
Enfermedad Gaucher	230800	GBA	Trombocitopenia, esplenomegalia, afectación ósea.	Imiglucerasa Velaglucerasa Taliglucerasa	81



Enfermedad Fabry	301500	AGA	Acroparestesias, angioqueratomas, enfermedad renal crónica, compromiso cardíaco, córnea verticilata.	Agalsidasa alfa Agalsidada beta	69,79
Hipofosfatasa	241500, 241510	ALPL	Disminución de la mineralización ósea y dental. Presentación variable desde fracturas patológicas, condrocalcinosis, "miopatía", pérdida precoz de dientes deciduos, estatura corta Actividad disminuida de la fosfatasa alcalina ósea y sérica.	Asfotasa alfa	73
Deficiencia de lipasa ácida lisosomal	278000	LIPA	Malnutrición, hepatomegalia con falla hepática, calcificación de las glándulas adrenales. Enfermedad de depósito de ésteres de colesterol. Cirrosis, hipersplenismo, malabsorción intestinal.	Sebelipasa alfa	76
Deficiencia de adenosina desaminasa	102700	ADA	Inmunodeficiencia combinada severa por acumulación de metabolitos tóxicos que provocan un malfuncionamiento y formación de los linfocitos.	PEG-ADA	70
Fenilcetonuria	261600	PAH	Utilizado en pacientes adultos con fenilcetonuria.	Pegvaliasa	77
Lipofuscinosis neuronal ceroides tipo 2	204500	TPP1	Inicio a los 2-4 años de edad con epilepsia, neuroregresión, ataxia mioclónica, signos piramidales, discapacidad visual (4-6 años de edad).	Cerliponasa alfa	





## CHAPERONAS

Actualmente aprobado el uso de migalstat en la enfermedad Fabry (MIM #301500). Las chaperonas tienen la función de estabilizar la actividad usual de una proteína<sup>(79)</sup>.

## TERAPIA DE REDUCCIÓN DEL SUSTRATO

La terapia de reducción de sustrato consiste en disminuir el o los metabolitos un paso antes de la vía afectada. El miglustat y el eliglustat se tiene como arma terapéutica para enfermedades como Gaucher 1 (MIM # 230800) y Niemann-Pick tipo C (MIM #257220)<sup>(80-82)</sup>. Existen muchas revisiones que la genisteína tiene este mecanismo de acción en las mucopolisacaridosis (ej. tipo III)<sup>(83)</sup>.

## TERAPIA CROMOSÓMICA

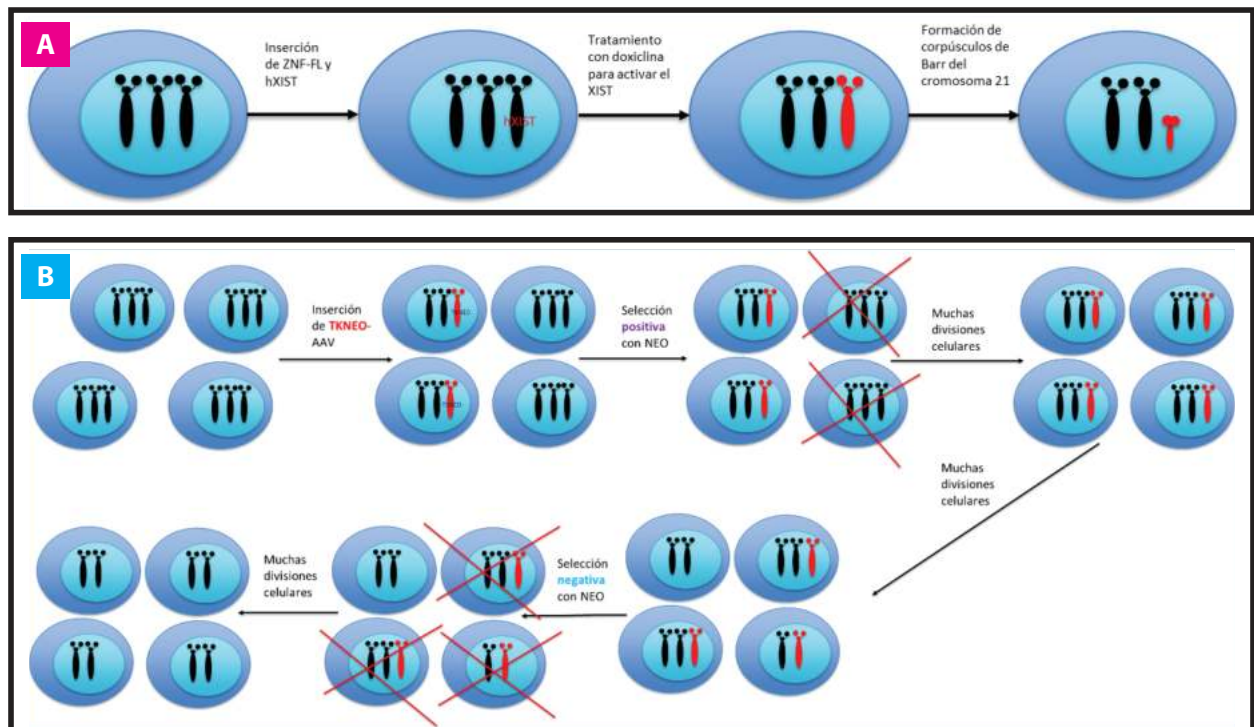
Se encuentra en investigación básica y se basa en mejorar el efecto de las duplicaciones o deleciones parciales o totales. Dentro de las estrategias utilizadas se tiene<sup>(84,85)</sup>:

Silenciamiento de cromosomas con XIST, el cual consiste en utilizar nucleasas (ej. ZNF) para insertar una forma inducible del gen XIST en una de las copias en las células trisómicas (Figura 7A).

a. Marcadores seleccionables positivo-negativo en el cromosoma extra; se usa el transgén de timidina quinasa-neomicina (TKNEO), quien ayuda a seleccionar con antibióticos y luego aislar células disómicas de una población trisómica. Las células totalmente trisómicas (iPSCs-células madre pluripotentes inducibles) son infectadas con un vector viral adeno-asociado (AAV) que contiene un transgén TKNEO el que confiere resistencia a la neomicina (NEO) y sensibilidad al ganciclovir. Debido a la eficiencia imperfecta, sólo algunas células de la población reciben el

transgen TKNEO. La población celular se trata con neomicina, posterior a esto se eliminan las células que no contienen el transgen TKNEO. La población que contiene el transgén puro se prolifera para permitir que ocurran eventos de no disyunción de manera natural. Luego la cohorte de células disómicas y trisómicas se trata con ganciclovir (GCV); eliminándose todas las células trisómicas y que contienen el transgen TKNEO dejando sólo la población disómica pura que puede ser aislada y proliferada (Figura 7B).

- b. Rescate trisómico inducido por drogas; donde se cultiva células trisómicas (trisomía 21 y 18) con ZSCAN4, el cual incrementa el número de células euploides (normales) en un 24%.
- c. Cromosomas humanos artificiales (HAC-human artificial chromosomes); conocidos como minicromosomas, los que se utilizan como "vectores". Estos se integran libremente al ciclo celular en el tiempo, el cual tendría la posibilidad de corregir las deleciones.
- d. Inducción de formación de cromosomas en anillo. A las células trisómicas (iPSCs) se inserta LoxP en el brazo corto y largo del cromosoma a través de CRISPR-Cas<sup>(9)</sup>. Luego las células con tratadas con una recombinasa que induce la formación de cromosomas en anillo, luego estas células se replican y pierden al cromosoma en anillo, de forma natural, restableciendo el estado disómico.
- e. Inhibición del gen DYRK1A, se ha demostrado que este gen se ve implicado en la fisiopatología de la discapacidad intelectual del síndrome Down. Una de las drogas que se demostró su eficacia y seguridad en pacientes adultos (fase 2) con síndrome Down es el de la epigalocatequina-3-galato (extracto del té verde), mejorando la cognición, memoria de reconocimiento visual, control inhibitorio y del comportamiento adaptativo<sup>(86,87)</sup>.



**Figura 7.** A. Silenciamiento de los cromosomas aneuploides insertando XIST. En células trisómicas (iPSCs) se incorpora el XIST (rojo) en uno de los cromosomas mediante la ZNF, luego las células son tratadas para poder activar (transcripción) del XIST, de esta forma se silencia todo el cromosoma extra (rojo), que posteriormente se observa como un corpúsculo de Barr, volviendo a restablecer un estado “disómico”. B. Utilización de marcadores seleccionables positivo-negativo en el cromosoma extra.

## OTRAS TERAPIAS

Algunas enfermedades monogénicas en la actualidad cuentan con terapias en investigación clínica, lo cual podría ser verificado en el portal [www.clinicaltrials.com](http://www.clinicaltrials.com).

Algunas de las terapias mostradas probablemente no estén enfocadas directamente a lo descrito en la figura 1; sin embargo, se ha visto que tienen una utilidad enorme en el manejo de estas enfermedades.

Distrofia muscular Duchenne (DMD), es una patología que se manifiesta por pérdida progresiva de fuerza muscular en la primera década. Actualmente se tiene disponible tres terapias, una de ellas la mencionamos en terapias por nucleótidos cortos, y las otras es el uso de deflazacort y el ataluren. El deflazacort está usado ampliamente en la DMD desde hace más de 30 años; sin embargo, su aprobación por FDA fue recién desde el año 2017<sup>(88)</sup>.

El ataluren se utiliza en aquellos pacientes que tienen una variante sin sentido (10-15% de los pacientes con DMD). Su mecanismo de acción es realizar un salto de lectura en el lugar de la variante sin sentido, haciendo que la proteína sea de mayor tamaño a la proteína “mutada”. De esta manera lo que provoca es

cambiar el fenotipo a la distrofia muscular Becker<sup>(89)</sup>.

En este mismo sentido, el uso de bifosfonatos en enfermedades como osteogénesis imperfecta (PS166200) y síndrome McCune-Albright (MIM #174800) están indicados para disminuir el dolor y el riesgo de aparición de fracturas<sup>(90,91)</sup>.

Otras terapias en la osteogénesis imperfecta que se ha observado que disminuye el riesgo de fracturas es a través de la activación de osteoclastos (denosumab), agentes anabólicos óseos (teriparatide, romosozumab)<sup>(67)</sup>.

En el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (MIM #307800) es una condición donde se observa una hipofosfatemia crónica la que ocasiona una falla en la mineralización provocando raquitismo y osteomalacia. Se ha observado que un inhibidor monoclonal del FGF23 (burosumab) es una terapia prometedora en esta condición<sup>(92)</sup>.

La esclerosis tuberosa (MIM #PS191100) tiene manifestaciones clínicas muy heterogéneas y la FDA ha aprobado el uso de inhibidores mTOR como el everolimus para la epilepsia, rabdomiosarcomas, astrocitomas, angiomiolipomas; y la rapamicina para linfangioleiomatosis<sup>(93)</sup>.

## CONCLUSIÓN

La farmacopea en las enfermedades genéticas se incrementa notablemente en el tiempo. Muchas terapias tratan de ser muy específicas; sin embargo, se están desarrollando medicinas que se utilizarán en más de una entidad, que incluso no tienen relación etiológica.

Como se está viendo en estos últimos años, estas nuevas terapias están cambiando la historia natural de este grupo de entidades. No obstante, el cuello de botella en estas condiciones es el diagnóstico, ya sea por el número limitado de especialistas, falta de implementación, costos elevados, coberturas por parte de las aseguradoras, entre otras.

**Contribuciones de autoría:** Los autores participaron en la génesis de la idea, diseño de proyecto, recolección e interpretación de datos, análisis de resultados y preparación del manuscrito del presente trabajo de investigación.

**Financiamiento:** Autofinanciado.

El futuro de la medicina en general está condicionado a entender de mejor manera los mecanismos subyacentes e inherentes de cada enfermedad, basada en una comprensión individual de nuestra "ómica", llevándolo por lo tanto a otro nivel de medicina: Medicina de precisión.

Finalmente, es importante indicar que todos estas terapias y medicamentos, son opciones terapéuticas prometedoras y valiosas para estas diferentes enfermedades descritas; no obstante, es de suma importancia que el manejo de todas estas condiciones es multi e interdisciplinario y llevadas a cabo por profesionales calificados dentro de laboratorios e instituciones adecuadamente certificadas para estos propósitos.

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

**Recibido:** 07 de abril del 2020

**Aprobado:** 01 de diciembre del 2020

**Correspondencia:** Hugo Hernán Abarca Barriga.

**Dirección:** Servicio de Genética & EIM, Instituto Nacional de Salud del Niño, Av. Brasil 600, CP Lima 05, Lima, Perú.

**Teléfono:** +51 979301132

**Correo:** habarca@insn.gob.pe

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abarca Barriga H, Trubnykova M, Chávez Pastor M, La Serna J, Poterico JA. Factores de riesgo en las enfermedades genéticas. Acta Médica Peruana. 2018 Jan;35(1):43-50. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172018000100007&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172018000100007&lng=es).
2. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. Eur J Hum Genet EJHG. 2019. 28(2):165-173 DOI: 10.1038/s41431-019-0508-0
3. Goldenberg P. An Update on Common Chromosome Microdeletion and Microduplication Syndromes. Pediatr Ann. 2018;47(5):e198-203. DOI: 10.3928/19382359-20180419-01
4. Grati FR, Molina Gomes D, Ferreira JCPB, Dupont C, Alesi V, Gouas L, et al. Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies. Prenat Diagn. 2015;35(8):801-9. DOI: 10.1002/pd.4613
5. Klein, Eva, Gallardo, Bertha, Chávez, Miguel, Abarca-Barriga, Hugo. Atlas de dismorfología pediátrica. 1o Edición. Fondo Editorial del INSN; 2012.
6. Goswami R, Subramanian G, Silayeva L, Newkirk I, Doctor D, Chawla K, et al. Gene Therapy Leaves a Vicious Cycle. Front Oncol. 2019; 9: 297. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00297>
7. McCandless SE, Brunger JW, Cassidy SB. The Burden of Genetic Disease on Inpatient Care in a Children's Hospital. Am J Hum Genet. 2004; 74(1):121-7. DOI: 10.1086/381053
8. Kingsmore S. Comprehensive Carrier Screening and Molecular Diagnostic Testing for Recessive Childhood Diseases. PLOS Curr Evid Genomic Tests. 2012, 4: e4f9877ab8ffa9. DOI: 10.1371/4f9877ab8ffa9
9. Walker CE, Mahede T, Davis G, Miller LJ, Girschik J, Brameld K, et al. The collective impact of rare diseases in Western Australia: an estimate using a population-based cohort. Genet Med Off J Am Coll Med Genet. 2017;19(5):546-52. DOI: 10.1038/gim.2016.143
10. Armenian HK, Khoury MJ. Age at onset of genetic diseases: an application for sartwell's model of the distribution of incubation periods. Am J Epidemiol. 1981, 1;113(5):596-605. DOI: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113137>
11. Alonso-Betanzos A, Bolón-Canedo V. Big-Data Analysis, Cluster Analysis, and Machine-Learning Approaches. Adv Exp Med Biol. 2018;1065:607-26. DOI: 10.1007/978-3-319-77932-4\_37
12. List of FDA Orphan Drugs | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program [Internet]. [Consultado 15 de octubre del 2019]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/fda-orphan-drugs>
13. Sun W, Zheng W, Simeonov A. Drug discovery and development for rare genetic disorders. Am J Med Genet A. 2017;173(9):2307-22. DOI: 10.1002/ajmg.a.38326
14. Pontes C, Fontanet JM, Vives R, Sancho A, Gómez-Valent M, Ríos J, et al. Evidence supporting regulatory-decision making on orphan medicinal products authorisation in Europe: methodological uncertainties. Orphanet J Rare Dis. 2018;13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0926-z>
15. Yu TTL, Gupta P, Ronfard V, Vertès AA, Bayon Y. Recent Progress in European Advanced Therapy Medicinal Products and Beyond. Front Bioeng Biotechnol. 2018;6. DOI: 10.3389/fbioe.2018.00130
16. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [Consultado el 16 de octubre del 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>



17. Platt FM. Sphingolipid lysosomal storage disorders. *Nature*. 2014;510(7503):68–75. DOI: 10.1038/nature13476
18. High KA, Roncarolo MG. *Gene Therapy*. *N Engl J Med*. 2019 01;381(5):455–64. DOI: 10.1056/NEJMra1706910
19. *Gene Therapy Clinical Trials Worldwide* [Internet]. [Consultado el 16 de octubre del 2019]. Disponible en: <http://www.abedia.com/wiley/indications.php>
20. Misra S. Human gene therapy: a brief overview of the genetic revolution. *J Assoc Physicians India*. 2013 ;61(2):127–33. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/24471251>
21. Kumar SR, Markusic DM, Biswas M, High KA, Herzog RW. Clinical development of gene therapy: results and lessons from recent successes. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2016 ;3:16034. DOI: 10.1038/mtm.2016.34
22. Rossor AM, Reilly MM, Sleigh JN. Antisense oligonucleotides and other genetic therapies made simple. *Pract Neurol*. 2018, (2):126–31. DOI: 10.1136/practneurol-2017-001764
23. Planul A, Dalkara D. Vectors and Gene Delivery to the Retina. *Annu Rev Vis Sci*. 2017; 3:121–40. DOI: 10.1146/annurev-vision-102016-061413
24. Milone MC, O'Doherty U. Clinical use of lentiviral vectors. *Leukemia*. 2018 ;32(7):1529–41. DOI: 10.1038/s41375-018-0106-0
25. Shahryari A, Saghaeian Jazi M, Mohammadi S, Razavi Nikoo H, Nazari Z, Hosseini ES, et al. Development and Clinical Translation of Approved Gene Therapy Products for Genetic Disorders. *Front Genet*. 2019;10. DOI: 10.3389/fgene.2019.00868
26. Salmon F, Grosios K, Petry H. Safety profile of recombinant adeno-associated viral vectors: focus on alipogene tiparovec (Glybera®). *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014 ;7(1):53–65. DOI: 10.1586/17512433.2014.852065
27. Stirnadel-Farrant H, Kudari M, Garman N, Imrie J, Chopra B, Giannelli S, et al. Gene therapy in rare diseases: the benefits and challenges of developing a patient-centric registry for Strimvelis in ADA-SCID. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13. DOI: 10.1186/s13023-018-0791-9
28. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil J-A, Hongeng S, et al. Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. *N Engl J Med*. 2018 19;378(16):1479–93. DOI: 10.1056/NEJMoa1705342
29. Maguire AM, Russell S, Wellman JA, Chung DC, Yu Z-F, Tillman A, et al. Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy: Results of Phase 1 and 3 Trials. *Ophthalmology*. 2019;126(9):1273–85. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.06.017
30. Hoy SM. Onasemnogene Apeparvovec: First Global Approval. *Drugs*. 2019 ;79(11):1255–62. DOI: 10.1007/s40265-019-01162-5
31. Di Fusco D, Dinalo V, Marafini I, Figliuzzi MM, Romano B, Monteleone G. Antisense Oligonucleotide: Basic Concepts and Therapeutic Application in Inflammatory Bowel Disease. *Front Pharmacol*. 2019; 10. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00305>
32. Scoles DR, Minikel EV, Pulst SM. Antisense oligonucleotides. *Neurol Genet*. 2019;5(2). DOI: DOI: 10.1212/NXG.0000000000000323
33. Krishnan AV, Mishra D. Antisense Oligonucleotides: A Unique Treatment Approach. *Indian Pediatr*. 2020; 57(2):165–71. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13312-020-1736-7>
34. Mendell JR, Rodino-Klapac LR, Sahenk Z, Roush K, Bird L, Lowes LP, et al. Eteplirsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2013; 74(5):637–47. DOI: 10.1002/ana.23982
35. Charleston JS, Schnell FJ, Dworzak J, Donoghue C, Lewis S, Chen L, et al. Eteplirsen treatment for Duchenne muscular dystrophy: Exon skipping and dystrophin production. *Neurology*. 2018 ;90(24): e2146–54. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005680
36. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet Lond Engl*. 2016 ;388(10063):3017–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31408-8
37. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017 ;377(18):1723–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1702752
38. Meylemans A, De Bleecker J. Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: a systematic review. *Acta Neurol Belg*. 2019;119(4):523–33. DOI: 10.1007/s13760-019-01199-z
39. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018; 379(1):11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1716153
40. Parham JS. Mipomersen and its use in Familial Hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 ;20(2):127–31. DOI: 10.1080/14656566.2018.1550071
41. Luther DC, Lee YW, Nagaraj H, Scaletti F, Rotello VM. Delivery approaches for CRISPR/Cas9 therapeutics in vivo: advances and challenges. *Expert Opin Drug Deliv*. 2018;15(9):905–13. DOI: 10.1080/17425247.2018.1517746
42. Agana M, Frueh J, Kamboj M, Patel DR, Kanungo S. Common metabolic disorder (inborn errors of metabolism) concerns in primary care practice. *Ann Transl Med*. 2018;6(24). DOI: DOI: 10.21037/atm.2018.12.34
43. van Karnebeek CDM, Stockler S. Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: a systematic literature review. *Mol Genet Metab*. 2012;105(3):368–81. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.11.191
44. El-Hattab AW, Almannai M, Sutton VR. Newborn Screening: History, Current Status, and Future Directions. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(2):389–405. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.11.013
45. Cornejo E. V. Dietoterapia en errores innatos del metabolismo. *Rev Chil Nutr*. 2004;31(1):18–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182004000100002>
46. Colombo M, Cornejo V, Raiman E. Errores Innatos del Metabolismo. 4o. Chile: Universitaria; 2017.
47. Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12. DOI: 10.1186/s13023-017-0685-2
48. Evers RAF, van Vliet D, van Spronsen FJ. Tetrahydrobiopterin treatment in phenylketonuria: A repurposing approach. *J Inherit Metab Dis*. 2020;43(2):189–99. DOI: 10.1002/jimd.12151
49. Van Ginkel WG, Rodenburg IL, Harding CO, Hollak CEM, Heiner-Fokkema MR, van Spronsen FJ. Long-Term Outcomes and Practical Considerations in the Pharmacological Management of Tyrosinemia Type 1. *Paediatr Drugs*. 2019;21(6):413–26. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00364-4>
50. Wasim M, Awan FR, Khan HN, Tawab A, Iqbal M, Ayesha H. Aminoacidopathies: Prevalence, Etiology, Screening, and Treatment Options. *Biochem Genet*. 2018; 56(1–2):7–21. DOI: 10.1007/s10528-017-9825-6
51. Blackburn PR, Gass JM, Vairo FP e, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *Appl Clin Genet*. 2017; 10:57–66. DOI: 10.2147/TACG.S125962
52. Ko FJ, Nyhan WL, Wolff J, Barshop B, Sweetman L. 3-Hydroxyisobutyric aciduria: an inborn error of valine metabolism. *Pediatr Res*. 1991; 30(4):322–6. DOI: 10.1203/00006450-199110000-00006
53. Wortmann SB, Kluijtmans LA, Engelke UFH, Wevers RA, Morava E. The 3-methylglutaconic acidurias: what's new? *J Inherit Metab Dis*. 2012; 35(1):13–22. DOI: 10.1007/s10545-010-9210-7
54. Sacharow SJ, Picker JD, Levy HL. Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [Consultado el 27 de marzo del 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1524/>
55. Larson A, Goodman S. Glutaric Acidemia Type 1. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [Consultado el 27 de marzo del 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546575/>
56. Noguchi A, Takahashi T. Overview of symptoms and treatment for lysinuric protein intolerance. *J Hum Genet*. 2019;64(9):849–58. DOI: 10.1038/s10038-019-0620-6





57. Fraser JL, Venditti CP. Methylmalonic and propionic acidemias: clinical management update. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(6):682–93. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000422
58. Ah Mew N, Simpson KL, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML. Urea Cycle Disorders Overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [Consultado el 27 de marzo del 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12117/>
59. Berry GT. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [Consultado el 27 de marzo del 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1518/>
60. Bali DS, Chen Y-T, Austin S, Goldstein JL. Glycogen Storage Disease Type I. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *Gene Reviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2006; 1993 - 2020. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312/>
61. Baker P, Ayres L, Gaughan S, Weisfeld-Adams J. Hereditary Fructose Intolerance. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. 2015 [Consultado el 27 de marzo del 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333439/>
62. Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wüst RCI, Ferdinandusse S, Ulst L, Wijburg FA, et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord.* 2018;19(1):93–106. DOI: 10.1007/s11154-018-9448-1
63. Parenti G, Andria G, Ballabio A. Lysosomal storage diseases: from pathophysiology to therapy. *Annu Rev Med.* 2015;66:471–86. DOI: 10.1146/annurev-med-122313-085916
64. Hagin D, Burroughs L, Torgerson TR. Hematopoietic Stem Cell Transplant for Immune Deficiency and Immune Dysregulation Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(4):695–711. DOI: 10.1016/j.iac.2015.07.010
65. Chiesa R, Wynn RF, Veys P. Haematopoietic stem cell transplantation in inborn errors of metabolism. *Curr Opin Hematol.* 2016;23(6):530–5. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000289
66. Chivu-Economescu M, Rubach M. Hematopoietic Stem Cells Therapies. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2017;12(2):124–33. DOI: 10.2174/1574888X10666151026114241
67. Ralston SH, Gaston MS. Management of Osteogenesis Imperfecta. *Front Endocrinol.* 2020;10. DOI: 10.3389/fendo.2019.00924
68. Biffi A. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for Storage Disease: Current and New Indications. *Mol Ther.* 2017; 25(5):1155–62. DOI: 10.1016/j.yymthe.2017.03.025
69. El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 7:CD006663. DOI: 10.1002/14651858.CD006663.pub4
70. Tartibi HM, Hershfield MS, Bahna SL. A 24-Year Enzyme Replacement Therapy in an Adenosine-deaminase-Deficient Patient. *Pediatrics.* 2016; 137(1). DOI: 10.1542/peds.2015-2169
71. Chen M, Zhang L, Qian S. Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 20;11:CD011539. DOI: 10.1002/14651858.CD011539.pub2
72. Concolino D, Deodato F, Parini R. Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations. *Ital J Pediatr.* 2018;44(Suppl 2). DOI: 10.1186/s13052-018-0562-1
73. Simon S, Resch H, Klaushofer K, Roschger P, Zwerina J, Kocijan R. Hypophosphatasia: From Diagnosis to Treatment. *Curr Rheumatol Rep.* 2018; 20(11):69. DOI: 10.1007/s11926-018-0778-5
74. Neufele E, Muenzer J. 136: The Mucopolysaccharidoses. In: *The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease.* On line. McGraw-Hill; 2019. 3421-3452, DOI: 10.1036/ommbid.165
75. Chen HH, Sawamoto K, Mason RW, Kobayashi H, Yamaguchi S, Suzuki Y, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses; past, present, and future. *J Hum Genet.* 2019; 64(11):1153–71. DOI: 10.1038/s10038-019-0662-9
76. Cohen JL, Burfield J, Valdez-Gonzalez K, Samuels A, Stefanatos AK, Yudkoff M, et al. Early diagnosis of infantile-onset lysosomal acid lipase deficiency in the advent of available enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1129-y>
77. Mahan KC, Gandhi MA, Anand S. Pegvaliase: a novel treatment option for adults with phenylketonuria. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(4):647–51. DOI: 10.1080/03007995.2018.1528215
78. Sohn YB, Cho SY, Lee J, Kwun Y, Huh R, Jin D-K. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in children aged younger than 6 years with Hunter syndrome. *Mol Genet Metab.* 2015 ;114(2):156–60. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.08.009
79. McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs.* 2019;79(5):543–54. DOI: 10.1007/s40265-019-01090-4
80. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, et al. Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy. *Blood.* 2017;129(17):2375–83. DOI: 10.1182/blood-2016-12-758409
81. Mistry PK, Balwani M, Baris HN, Turkia HB, Burrow TA, Charrow J, et al. Safety, efficacy, and authorization of eliglustat as a first-line therapy in Gaucher disease type 1. *Blood Cells Mol Dis.* 2018;71:71–4. DOI: 10.1016/j.bcmd.2018.04.001
82. Pineda M, Walterfang M, Patterson MC. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0844-0>
83. Coutinho MF, Santos JI, Alves S. Less Is More: Substrate Reduction Therapy for Lysosomal Storage Disorders. *Int J Mol Sci.* 2016;17(7). DOI: 10.3390/ijms18010178
84. Kim T, Bershteyn M, Wynshaw-Boris A. Chromosome therapy. *Nucleus.* 2014 Sep;5(5):391–5. DOI: 10.4161/nucl.36300
85. Plona K, Kim T, Halloran K, Wynshaw-Boris A. Chromosome therapy: Potential strategies for the correction of severe chromosome aberrations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2016;172(4):422–30. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31530>
86. Stagni F, Giacomini A, Emili M, Guidi S, Ciani E, Bartesaghi R. Epigallocatechin gallate: A useful therapy for cognitive disability in Down syndrome? *Neurogenesis.* 2017;4(1). DOI: 10.1080/23262133.2016.1270383
87. De la Torre R, De Sola S, Pons M, Duchon A, de Lagran MM, Farré M, et al. Epigallocatechin-3-gallate, a DYRK1A inhibitor, rescues cognitive deficits in Down syndrome mouse models and in humans. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(2):278–88. DOI: 10.1002/mnfr.201300325
88. Shieh PB, McIntosh J, Jin F, Souza M, Elfring G, Narayanan S, et al. Deflazacort vs prednisone/prednisolone for maintaining motor function and delaying loss of ambulation: A post hoc analysis from the ACT DMD trial. *Muscle Nerve.* 2018; 58(5):639-645. DOI: 10.1002/mus.26191.
89. Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve.* 2014; 50(4):477–87. DOI: 10.1002/mus.24332
90. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 10:CD005088. DOI: 10.1002/14651858.CD005088.pub4
91. Majoor BC, Appelman-Dijkstra NM, Fiocco M, van de Sande MA, Dijkstra PS, Hamdy NA. Outcome of Long-Term Bisphosphonate Therapy in McCune-Albright Syndrome and Polyostotic Fibrous Dysplasia. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2017; 32(2):264–76. DOI: 10.1002/jbmr.2999
92. Kinoshita Y, Fukumoto S. X-Linked Hypophosphatemia and FGF23-Related Hypophosphatemic Diseases: Prospect for New Treatment. *Endocr Rev.* 2018; 39(3):274–91. DOI: 10.1210/er.2017-00220
93. Uysal SP, Sahin M. Tuberous Sclerosis Complex: A review of the past, present and future. *Turk J Med Sci.* 2020; 28. DOI: 10.3906/sag-2002-133