

ENFERMEDADES RARAS

**EL RETO DE ACABAR CON LAS MÁS
DE 7.000 ENFERMEDADES RARAS**



El reto de acabar con las más de 7.000 enfermedades raras

El ex presidente de Estados Unidos Abraham Lincoln y el nadador Michael Phelps. El científico Albert Einstein. La actriz Gwyneth Paltrow. El escritor Quim Monzó. El pintor Vicent van Gogh. El periodista Jordi Évole. La tenista Venus Williams. La periodista Elisa Bení. El físico Stephen Hawking. La actriz Julia Roberts. Y hasta una de “Las Meninas” retratadas por Velázquez. Todos ellos, cuyos nombres conocemos, padecen o padecían un tipo de enfermedad cuya denominación, en cambio, es muy poco común, ya que se trata de enfermedades raras.¹ Estas personas forman parte de un grupo de entre 350 y 500 millones (según las fuentes) en el mundo (unos tres millones de españoles, 30 en el caso de europeos) que tiene que lidiar cada día con dolencias poco conocidas y para las cuales normalmente no hay cura.

Se calcula que existen entre 6.000 y 8.000 “enfermedades raras”, es decir, según la definición vigente en Europa, enfermedades que afectan a menos de cinco personas de cada 10.000 (que equivale a menos de una cada 2.000), es decir menos de 0,05% de la población. En Estados Unidos se utiliza una estadística ligeramente diferente: una enfermedad se considera “rara” si la padecen menos de 200.000 estadounidenses, es decir aproximadamente menos de una persona cada 1.500, mientras que en Japón se considera rara si afecta a menos de 50.000 personas (una de cada 2.500, aproximadamente). Hay fuentes que indican que una gran parte tienen un origen genético y suelen ser crónicas, pro-

¹ Lincoln y Phelps por el síndrome de Marfan, una enfermedad hereditaria del tejido conjuntivo que sobre todo afecta al esqueleto, los pulmones, los ojos, el corazón y los vasos sanguíneos; Einstein por el síndrome de Asperger, un trastorno del espectro autista más leve que el autismo; Paltrow sufre osteopenia, una enfermedad que causa una disminución de la masa ósea; Monzó padece la síndrome de Tourette, caracterizado por tics motores y algunos trastornos psiquiátricos como el trastorno obsesivo compulsivo o el déficit de atención e hiperactividad; Van Gogh estaba afectado por la porfiria aguda intermitente, una enfermedad genética que afecta al sistema nervioso y está relacionada con la forma en que el cuerpo produce una sustancia llamada hemo; Évole padece de cataplexia, que consiste en episodios súbitos y generalmente breves de pérdida del tono muscular durante la vigilia; Williams padece un trastorno autoinmune crónico llamado Síndrome de Sjögren que consiste en la disfunción y destrucción de las glándulas exocrinas; Bení sufre por el Síndrome hipereosinofílico, que se presenta cuando se tiene una gran cantidad de eosinófilos (es decir, glóbulos blancos) que acaban por ingresar en diversos tejidos y dañar los órganos; Hawking como es bien sabido padecía la ELA, esclerosis lateral amiotrófica, una enfermedad degenerativa que destruye las neuronas motoras; y finalmente Roberts padece púrpura trombocitopénica idiopática, una enfermedad hemorrágica autoinmune que se caracteriza por la destrucción prematura de plaquetas específicamente en el bazo. Una de las meninas, en cambio, padecía de acondroplasia (la forma más frecuente de enanismo), una alteración ósea de origen genético; en otros personajes del cuadro se pueden observar rasgos de otras posibles enfermedades. Fuentes EFE SALUD/FEDER: <https://bit.ly/2WR5QKf>; Alma Revista: <https://bit.ly/2KoGbCj>; Bekia: <https://bit.ly/31i2FmY>; El Mundo: <https://bit.ly/2WWzQ7S>; eldiario.es: <https://bit.ly/2WRAFia>; Wikipedia y Orpha-net.

gresivas, degenerativas y potencialmente letales.² Al ser enfermedades con un gran componente genético, los menores suelen estar más afectados. Dichas fuentes estiman que entre el 50% y el 70% de las enfermedades raras debutan en la edad pediátrica, y el 30% de los pacientes mueren antes de cumplir cinco años.³ A pesar de ser enfermedades que, en su conjunto, afectan a una buena parte de la población (alrededor del 7%), un paciente tarda de media unos cinco años en España (que puede llegar a ocho)⁴ antes de recibir un diagnóstico correcto. La razón es que los síntomas son a menudo comunes a otras enfermedades, y como el número de pacientes por cada enfermedad es muy reducido, estos síntomas pueden variar de paciente en paciente y por lo tanto es difícil encontrar patrones comunes. Como recuerda la revista *Nature* en un editorial, solo el 6% de estas enfermedades tienen tratamiento.⁵ Según explica el portal de enfermedades raras en Europa Orpha.net,⁶ una plataforma fundada en 1997 para recopilar la escasa información disponible sobre las enfermedades raras, que hoy comprende 37 países y se ha convertido en una fuente de referencia sobre este tipo de dolencias, “mientras que casi todas las enfermedades genéticas son enfermedades raras, no todas las raras son genéticas”. La causa de la mayoría de las enfermedades raras es hoy desconocida (son “idiopáticas”, como se denomina en lenguaje médico). En diciembre del presente año, la televisión catalana TV3 dedicará la 28 edición de su Marató anual precisamente a recoger fondos para el estudio de enfermedades minoritarias.⁷

Hay entre 6.000 y 8.000 enfermedades raras, que afectan cada una a menos de 1 persona cada 2.000. En su conjunto afectan a hasta el 7% de la población mundial, unos 500 millones de personas



Las meninas, Velázquez.

Fuente: Wikipedia.

Por lo general, este campo sufría una grave falta de investigación y de conocimiento por parte de los profesionales sanitarios. Como resume Julián Sevilla, médico del Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús de Madrid, “las enfermedades raras son muy difíciles. Porque se diagnostican tarde, hay pocos médicos que las saben reconocer; a menudo los métodos de diagnóstico más eficaces no son accesibles; y, además, muchas de ellas o no tienen tratamiento o es muy complejo, porque no se ha investigado lo suficiente, ya que afectan a poca población, o porque afectan a muchos órganos”.

Sin embargo, la realidad está mejorando. Sevilla es un hematólogo pediátrico especialista en **anemia de Fanconi**, una enfermedad ultra rara (afecta a entre una y cinco personas por millón). Hasta el momento se han

² Fuente, EURORDIS Fact Sheet: <https://bit.ly/2ZxGeyV> y Global Genes: <https://bit.ly/2ti5Vpi>

³ Fuente, EURORDIS Fact Sheet: <https://bit.ly/2ZxGeyV> y Global Genes: <https://bit.ly/2ti5Vpi>

⁴ Fuente, Global Genes: <https://bit.ly/2ti5Vpi>

⁵ Fuente: Nature: <https://go.nature.com/2Zwu0qs>

⁶ Fuente, Orphanet: <https://bit.ly/2ne6spa>

⁷ Fuente, TV3: <https://bit.ly/2KmGmOx>

descrito en la literatura científica unos 2.000 casos. La anemia de Fanconi tiene una base genética, con muchos genes implicados, y se caracteriza por una disminución de glóbulos rojos, blancos y plaquetas en la sangre que causa una insuficiencia de la médula ósea, malformaciones y predisposición a una mayor incidencia de cáncer hematológico o de tumores sólidos, sobre todo en cabeza y cuello. “Hace 25 años, la mayoría de los pacientes fallecían en edad pediátrica”, apunta el Dr. Sevilla. “Los trasplantes entonces no obtenían buenos resultados, pero hemos aprendido mucho. Hay pacientes adultos que pueden llegar hasta los 40 años y más. Ahora hay nuevos retos, como la curación de otras complicaciones como los tumores de cabeza y cuello y, la superación de la gran toxicidad de la quimioterapia, a la que estos pacientes son muy sensibles. Pero es una nueva etapa, vamos saltando obstáculos”.

“La unión hace la fuerza, da resultados e indica caminos”, dice Alicia de las Heras Pascual, presidenta de la Fundación Anemia de Fanconi

ximos expertos en nuestro país de esta enfermedad e investigador colaborador de la Fundación Botín desde hace 20 años, que de las Heras se puso en contacto con otras familias para fundar la asociación. “La unión hace la fuerza, da resultados e indica caminos”, asevera la presidenta. El objetivo principal de una asociación de pacientes como esta es “fomentar la investigación en la enfermedad y dar apoyo moral y práctico a las familias en su día a día”, explica ella misma.

En el ámbito de las enfermedades raras, las asociaciones de pacientes, cuya representante máxima en España es **FEDER** (Federación Española de Enfermedades Raras), tienen un papel protagonista en el ecosistema que reúne a investigadores, médicos, pacientes y a sus familias. En palabra del Dr. Sevilla, “las asociaciones no solo son muy importantes para dar a conocer las enfermedades, sino que se convierten en canal de comunicación fiable, donde las familias pueden encontrar informaciones verídicas, ya que están asesoradas por profesionales sanitarios. Es más, los médicos tenemos que reconocer el valor esencial que representan, además de aprender a asumir que los pacientes conocen tanto o más que nosotros su propia enfermedad. Necesitamos sensibilidad para reconocerlo y para aprender a escucharlos”.

Juan Luque es uno de los cuatro gestores científicos del **CIBERER** (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras), un centro que reúne 57 grupos de investigación en hospitales, centros de investigación y universidades con más de 730 investigadores. La idea con la que se fundó en 2007 fue la de fo-



Campaña para apoyar la Fundación Anemia de Fanconi. Fuente: FAF

mentar la colaboración entre grupos de investigación biomédica y clínica para optimizar los esfuerzos y ponerlos en red. Luque tampoco duda en definir las asociaciones de pacientes como el “aliado número uno”.

“Siempre hemos colaborado con FEDER, ya que su papel es esencial para la investigación”, ratifica Luque. “Y en los últimos años, la colaboración se ha hecho aún más estrecha. FEDER es miembro de pleno derecho del Comité Científico Asesor Externo y del Consejo Asesor de Pacientes del CIBERER. Su participación es básica en diferentes niveles, ayudando a definir las prioridades de la investigación, realizando aportaciones económicas de fondos que recaudan las propias asociaciones de pacientes y echando una mano para localizar a pacientes para hacer posible la investigación en enfermedades que son de muy baja prevalencia y trabajando activamente para que se visualice socialmente su importancia. Además, colaboramos en eventos de formación de los pacientes, actividades de divulgación o en el Día de las Enfermedades Raras, el 29 (o 28) de febrero”,⁸ añade.

“El CIBERER ha sido y es, un apoyo vital para la investigación biomédica en enfermedades raras en nuestro país”, asevera Juan Luque.

Luque recuerda que las asociaciones suelen estar formadas por pacientes o familiares muy activos y motivados y que su activismo es clave para los investigadores. “Son patologías que no sabemos cómo van a evolucionar, ya que los datos son pocos. En cambio, los pacientes y las asociaciones viven la enfermedad cada día. Poder colaborar estrechamente con ellos es una fuente muy enriquecedora de información para investigadores y médicos. Nos ayuda a orientar mejor la investigación y a centrar nuestros esfuerzos para que tengan más impacto. Por ejemplo, quizás como científico se me ocurriría buscar cómo mejorar unos niveles de actividad enzimática de alguna proteína, y para los pacientes, en cambio, es más importante no perder la visión o mejorar su autonomía en el día a día”, aclara.

Una muestra interesante de cómo en muchas ocasiones son precisamente las asociaciones de pacientes las que pueden cambiar el rumbo de la investigación es *Chelsea’s Hope*, una entidad estadounidense dedicada a la enfermedad de Lafora, una grave y devastadora forma de epilepsia. En junio de 2014 fueron los familiares de afectados por Lafora los que consiguieron reunir en un primer congreso a todos los especialistas que estudiaban la enfermedad en el mundo. Gracias a este esfuerzo, un proyecto de investigación sobre la enfermedad recibió en 2016 la suma de 8,5 millones de dólares de financiación por los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. (NIH).⁹

En España, en los últimos años, el CIBERER ha catalizado los esfuerzos de todos los actores que trabajan en el campo de las enfermedades minoritarias. En palabras de Luque, “el CIBERER ha sido y es, un apoyo vital para la investigación biomédica en enfermedades raras en nuestro país”. Su creación “ha supuesto una optimización de los esfuerzos. Es importante trabajar conjuntamente porque, además, supone un ahorro”, añade el director científico de este organismo, Pablo Lapunzina. “En estos años el CIBERER ha impulsado el aumento y mejora de la

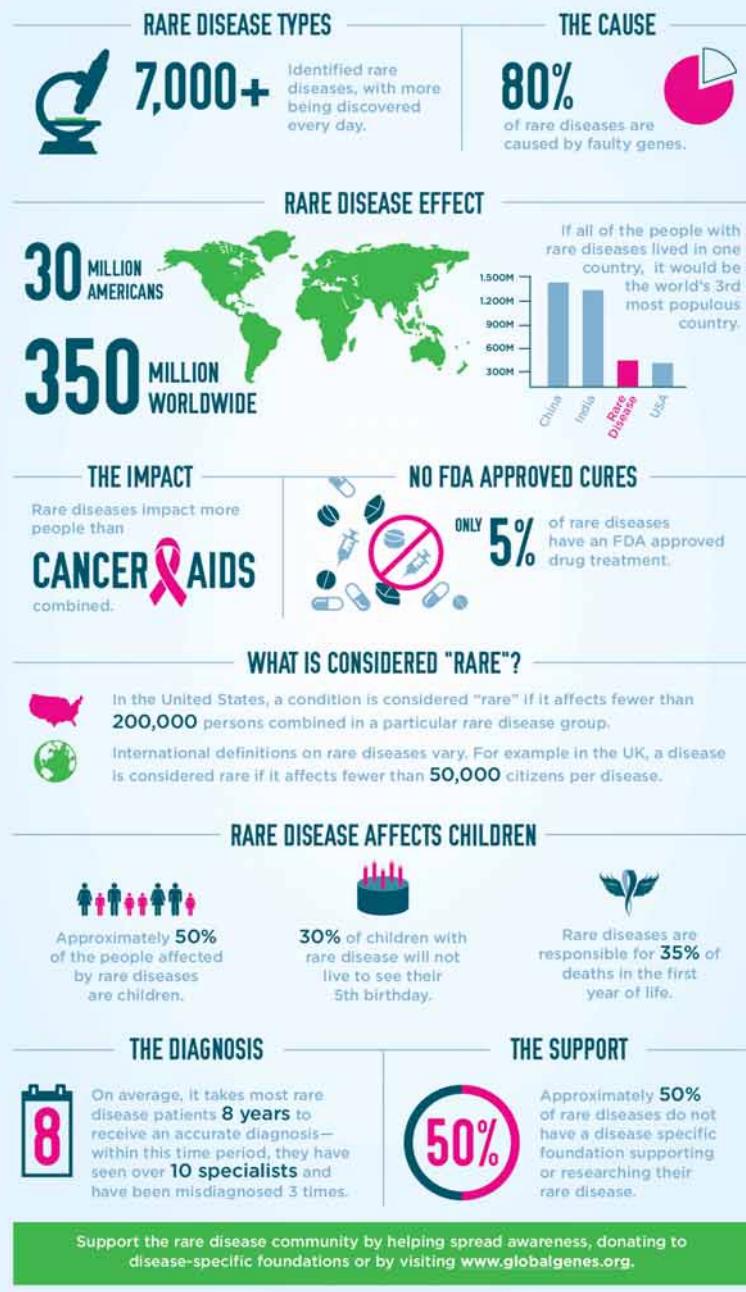
⁸ Técnicamente, el Día de las enfermedades raras fue escogido el 29 de febrero de 2008, ya que era un “día raro”. Cada año ahora se celebra el último día de febrero. Fuente: Wikipedia.

⁹ Fuente, ASBMBToday: <https://bit.ly/2KChfr6>



2019 World Rare Disease Day

The first World Rare Disease Day was organized and held on February 28, 2008 by European organization, EURORDIS and its Council of National Alliances. World Rare Disease Day was created because treatment for many rare diseases is insufficient, as are the social networks to support individuals with rare diseases and their families. On World Rare Disease Day and leading up to this day, people around the world come together to raise awareness of rare diseases and the impact on those affected.



© 2019 Global Genes

Source: Shire Rare Disease Index Report

#WRDD2019



Día mundial de enfermedades raras.
Fuente:
www.globalgenes.org

investigación en enfermedades raras y de las técnicas diagnósticas en los hospitales”, puntualiza.

Los retos a los que se enfrenta el CIBERER y, en general el campo de la investigación en enfermedades raras, están definidos en los **objetivos** del Consorcio internacional de Investigación en Enfermedades Raras –**IRDiRC**, por sus siglas en inglés–¹⁰ como explica Lapunzina. “Por una parte, para el año 2027 aspiramos a contar con todo el diagnóstico de las personas afectadas por enfermedades raras

“Es fundamental construir centros de referencia para optimizar el diagnóstico y ofrecer asistencia médica especializada para el tratamiento”, comenta el Dr. Sevilla

dentro del primer año desde la primera consulta. Y, por otro lado, que haya al menos mil tratamientos para mil enfermedades, siempre para el mismo año”. No se trata de objetivos alcanzables. Los anteriores se cumplieron con tres años de antelación con respecto al plazo previsto, el año 2020.¹¹ Se trataba de desarrollar una herramienta diagnóstica –sin plazo temporal– para cada enfermedad rara conocida en ese momento –en el año 2011– y terapias para tratar al menos 200 de estas dolencias. “La implementación de nuevas técnicas genómicas seguramente está ayudando en gran medida en estos objetivos”, añade Lapunzina. “De hecho, los expertos estamos todos de acuerdo en que hay que instaurar planes de medicina genómica en cada país, como existen en el Reino Unido y se ha comenzado a desarrollar en Francia e Italia. En España, el primer paso sería poner de acuerdo a las comunidades autónomas para que coordinen los esfuerzos sin duplicidades. Lo ideal es que haya un centro importante con herramientas genómicas por cada cinco o diez millones de habitantes. En

Reino Unido hay 11 de estos centros, uno por cada cinco millones. Pero deben ser centros suprarregionales o depender de un solo hospital. No puede haber uno en cada comunidad”, analiza. “Hoy en día, en España ni siquiera tenemos datos fehacientes”, añade. “Cada comunidad tiene su codificación y su registro, y el primer paso sería uniformar los criterios”, comenta.

Los centros de genómica, según explica Lapunzina, “deberían ser capaces de hacerse cargo del diagnóstico de hasta cinco millones de habitantes, con fluidez y velocidad, alto rendimiento y bajo coste. Comprar aparatos de secuenciación para cada hospital en realidad ralentiza el diagnóstico”.

Julián Sevilla, que trabaja como clínico, comparte las prioridades y matiza. “Está claro que es fundamental construir centros de referencia para optimizar el diagnóstico y ofrecer asistencia médica especializada para el tratamiento. Pero, por otro lado, es muy urgente investigar en tratamientos nuevos, utilizar la terapia génica y, en el caso de la anemia de Fanconi, mejorar el tratamiento de los tumores sólidos”. Sevilla está trabajando, y con resultados esperanzadores, en un **ensayo clínico** basado en terapia génica para revertir el fallo medular de los pacientes de la anemia de Fanconi de tipo A. Actualmente, este trabajo cuenta con el apoyo de la compañía biotecnológica Rocket Pharmaceuticals para impulsar ensayos clínicos en Europa y EEUU.

¹⁰ El IRDiRC es un organismo creado en 2011 por los Institutos de salud de EEUU (NIH) y por la Comisión Europea. Fuente, Nature: <https://go.nature.com/2XpX5q0>

¹¹ Fuente, Nature: <https://go.nature.com/2Zwu0qs>

Al ser, en muchos casos, enfermedades con un origen genético, una de las principales expectativas terapéuticas deriva de la terapia génica, una técnica puntera que permite corregir defectos en el genoma de las células enfermas de los pacientes. Además, tiene el potencial de ser aplicada tanto para el tratamiento de enfermedades raras como por otras enfermedades y ser combinada con los avances que permite CRISPR, una técnica molecular de edición del ADN con una precisión sin precedentes.

Un ejemplo¹² es el de la progeria de Hutchinson-Gilford, una enfermedad rarísima. Se considera una de las más raras, ya que solo se conocen 157 niños en el mundo afectados por esta terrible patología¹³ que produce en los afectados un aspecto de personas muy mayores. El investigador Carlos López Otín, investigador de la Universidad de Oviedo y colaborador de la Fundación Botín, ha obtenido recientemente resultados esperanzadores en este sentido -contando, entre otros expertos, con la colaboración de uno de los afectados, el italiano Sammy Basso que se acaba de licenciar en Biología-. En sus estudios con ratones tratados genéticamente, consiguen un incremento del 25% de la esperanza de vida en relación a otros con la misma enfermedad. La complejidad de esta dolencia, como muchas otras enfermedades raras, radica en que son muchos los órganos afectados y, por lo tanto, como se apuntaba anteriormente, una terapia tradicional no suele ser suficiente para paliar los síntomas o para curarla. La terapia génica podría representar una concreta esperanza para este tipo de dolencias.

“Para el año 2027 aspiramos a contar con todo el diagnóstico de las personas afectadas por enfermedades raras dentro del primer año desde la primera consulta y que haya al menos mil tratamientos para mil enfermedades”, comenta Lapunzina

Las enfermedades raras son tan variadas que los enfoques terapéuticos de cada una varían muchísimo y en muchos casos coinciden con los enfoques terapéuticos para enfermedades más comunes. La ataxia de Friedreich, por ejemplo, es una enfermedad neurodegenerativa hereditaria que produce lesiones progresivas en el sistema nervioso, las cuales causan problemas en la coordinación de movimientos, debilidad muscular, problemas del habla y cardiopatías. Dos asociaciones de pacientes, la Babel Family y la Asociación Granadina de la Ataxia de Friedreich (ASOGAF), han financiado una investigación liderada por el Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRB Barcelona),¹⁴ que trabaja en diseñar unas pequeñas moléculas que llaman “lanzaderas moleculares” ya que, según las pruebas efectuadas en laboratorio, consiguen superar la inexpugnable

barrera hematoencefálica y transportar directamente el fármaco en el cerebro, un reto que caracteriza todas las enfermedades cerebrales. Estas lanzaderas que permiten el suministro de una sola proteína -codificada por un único gen que los pacientes de la ataxia de Friedreich tienen alterado- podría paliar los efectos del trastorno. Este enfoque podría ser aplicado a otro tipo de enfermedades cerebrales cambiando el tipo de fármacos utilizados. El problema reside en que el diseño de estas moléculas trasportadoras es complejo y de hecho este tipo de *targeted drug delivery*, es decir que la terapia llegue de forma específica

¹² Fuente, El País: <https://bit.ly/2GQvN3m>

¹³ Fuente, Progeria Research Foundation: <https://bit.ly/2RntzvA>

¹⁴ Fuente, IRB Barcelona: <https://bit.ly/2WQKKXN>

al tejido afectado, representa hoy en día uno de los grandes retos de la investigación biomédica.

Los frentes terapéuticos y biomédicos son muchos. Sin embargo, no hay que olvidar que detrás de los números y de los diagnósticos hay seres humanos. “En una asociación dejamos de ser números y nos convertimos en personas”, proclama la presidenta de la Fundación Anemia de Fanconi, Alicia de las Heras Pascual. “Y como personas somos muy diferentes. Hay quienes luchamos para dar protagonismo a la enfermedad y recibir ayuda. Pero los hay que también temen el estigma de la sociedad, por ser diferentes, por no ser perfectos. Los comentarios pueden ser dolorosos”, concluye.

Que más allá de pacientes hay personas con sus necesidades, bagaje de experiencias y conocimientos es algo que los profesionales del sector tienen cada vez más claro. Además de investigación y recursos, en el futuro hará falta tener a personal médico e investigador capaz de escuchar y acompañar más a quienes sufren.