



# La relevancia de las enfermedades raras

Su estudio no solo ayuda a hacer frente a un importante problema de salud pública, sino también a conocer mejor las enfermedades comunes

La enfermedad es consustancial a nuestra naturaleza, y los humanos hemos desarrollado conocimientos y técnicas para su tratamiento y prevención. La mayoría de la población reconoce las dolencias comunes, pero sabe poco de las denominadas enfermedades raras o minoritarias debido a su escasa prevalencia (las sufren menos de 5 personas de cada 10.000). Gran parte de estos trastornos se describieron a lo largo de la segunda mitad del siglo XIX y en el siglo XX, pero hoy todavía se siguen descubriendo. La mayoría (alrededor del 80 por ciento) son de índole genética y tienen carácter hereditario. Están causados por mutaciones, bien en el genoma del núcleo celular, o bien en el genoma que hay en las mitocondrias (las «centrales energéticas de la célula»).

Aunque individualmente cada enfermedad rara sea poco frecuente (las hay que son ultrarraras), en su conjunto conforman un grupo muy amplio de trastornos y afecciones que, aun siendo diferentes entre sí, comparten aspectos médicos que hace que constituyan un paradigma de la medicina del siglo XXI. Una visita al portal de información sobre enfermedades raras Orphanet en agosto de 2016 nos muestra 5856 entradas de estas afecciones y 3573 genes relacionados con ellas. Si hacemos lo propio en el portal Herencia Mendeliana en el Hombre (OMIM, por sus siglas en inglés), un compendio de genes humanos y fenotipos de trastornos genéticos, encontramos 8300 fenotipos clínicos en los que se sospecha una herencia mendeliana, hallándose un gen asociado en 4889 casos.

Estas patologías presentan una enorme complejidad clínica, biológica y genética. Más allá de que puedan heredarse, cuentan con otras características singulares. Suelen ser crónicas e incapacitantes y ocurren con mayor frecuencia en niños y adolescentes, a diferencia de las enfermedades comunes, que suelen aparecer en

la edad adulta. Además, se manifiestan a menudo como síndromes, es decir, afectan a varios órganos o sistemas; en cambio, la mayoría de las enfermedades comunes suelen producirse en un único sistema orgánico, como es el caso de la cardiopatía isquémica, que afecta al corazón, o la esquizofrenia, un trastorno mental.

Una característica de interés de las enfermedades minoritarias es que, sea cual sea su rareza, operan bajo los mismos principios biológicos que intervienen en las comunes. La mayoría de ellas son el resultado de la disfunción de una sola vía celular o metabólica, debido a la presencia de un gen mutante. Comprender el impacto de un defecto génico primario puede ayudar a conocer las rutas biológicas implicadas en las enfermedades comunes.



En los últimos años se han establecido las relaciones entre enfermedades raras y comunes que comparten un fenotipo similar y variantes de un mismo gen. Podemos hablar de un espectro continuo entre la enfermedad rara, en la que el gen mutante determina por sí solo la patología, y la enfermedad común, que depende de múltiples factores.

Tomemos como ejemplo el párkinson, un trastorno neurodegenerativo complejo que, en la mayoría de los casos, no es de origen genético. Sin embargo, en alrededor de un 15 por ciento de los pacientes está determinado por un único gen. Tal

es el caso de las mutaciones en los genes *Parkin* y *PINK1*, que participan en el control de calidad y en la dinámica de la red de mitocondrias de la célula. El estudio de otras enfermedades raras en las que el gen mutante también afecta a la función mitocondrial, como las variantes de la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth, causadas por mutaciones en los genes *MFN2* y *GDAP1*, puede ser muy útil para comprender la etiopatogenia de la enfermedad de Parkinson.

Así pues, las formas raras de enfermarnos hablan de mecanismos fisiopatológicos presentes en enfermedades comunes, y nos abren una puerta para identificar dianas moleculares de interés terapéutico no solo para las propias enfermedades raras, sino también para las comunes.

La atención sanitaria de las personas afectadas por una enfermedad minoritaria requiere un enfoque multidisciplinar e integrador de las necesidades clínicas, psicológicas y sociales de los pacientes y de sus familiares. Dada la baja prevalencia de cada una de estas enfermedades por separado, los sistemas de salud deben abordar este proceso en circuitos dinámicos que reúnan atención primaria, atención especializada y unidades de referencia acreditadas. Debe darse prioridad a cuatro cuestiones básicas: la mejora del diagnóstico; la disponibilidad de centros de referencia nacionales, además de los de proximidad, donde puedan acudir los pacientes; el desarrollo y mejora de los protocolos de atención en la transición de la edad pediátrica a la adulta; y la promoción de la investigación terapéutica.

Las enfermedades raras son complejas y el enfoque global de su tratamiento debe realizarse en el marco de los parámetros de la medicina moderna, lo que requiere actuaciones decididas en el ámbito de la atención médica y social, la investigación científica y la formación de los profesionales sanitarios. ■