



Enfermedades 'menos raras' gracias a la secuenciación

El diagnóstico genético ya es posible en unas 5.000 patologías, pero no son muchos los centros que lo hacen con garantías

El Día Mundial de las Enfermedades Raras, esta semana, recuerda el impulso necesario de la investigación

MADRID
MARÍA SÁNCHEZ-MONGE/
SONIA MORENO



a opinión de los expertos es casi unánime; junto a la mayor visibilidad, la tecnología de secuenciación del genoma, lo que los *iniciados* conocen como NGS (del inglés, secuenciadores de nueva generación), ha transformado el ámbito de las enfermedades raras (ER), al permitir conocer sus causas y ampliar el número de pacientes con diagnóstico. Estas técnicas abarcan desde la secuenciación masiva del genoma o de los exomas—más habitual en el ámbito investigador— a la de paneles de genes, que incluyen aquellos conocidos por su asociación a una enfermedad concreta, y con los que interpretar

síntomas heterogéneos.

De las 7.000 enfermedades raras que estima la Organización Mundial de la Salud, unas 5.000 pueden tener un diagnóstico genético, pero no son muchos los centros en España capaces de proporcionarlo con las adecuadas garantías. No es una mera cuestión de dotación tecnológica, sino de profesionales capacitados dentro de grupos multidisciplinares. Así lo indica Carmen Ayuso, jefa de Departamento de Genética de la Fundación Jiménez Díaz y Hospitales públicos QuirónSalud, en Madrid. "La información de las pruebas que llega al clínico no es comprensible si falta interpretación y consejo genéticos. Y esa situación no se beneficiará de que se haya paralizado el desarrollo de la especialidad en Genética Clínica", expone Ayuso, quien acaba de recibir una de las Ayudas a la Investigación en Ciencias de la Vida de la Fundación Ramón Areces, precisamente para diseñar un sistema de aná-

lisis integrado basado en secuenciación masiva.

Otro beneficio añadido es que se acorta el tiempo del diagnóstico y la angustia de pacientes y familias, reto en las ER, recuerda Francesc Solé, director científico del Campus ICO-Germans Trias i Pujol (IGTP) del Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras. Para ello es imprescindible

Los especialistas consideran prioritario establecer estándares comunes de calidad y crear centros de referencia que cubran el diagnóstico genético de estas patologías

establecer estándares de calidad comunes a todos los centros, apunta Solé, como el que está haciendo un grupo de expertos en los síndromes mielodisplásicos.

La creación de centros de referencia que cubran todo el espectro de enfermedades raras sería lo idóneo, sugiere Eduard Serra, director del

LAS ENFERMEDADES RARAS EN CIFRAS

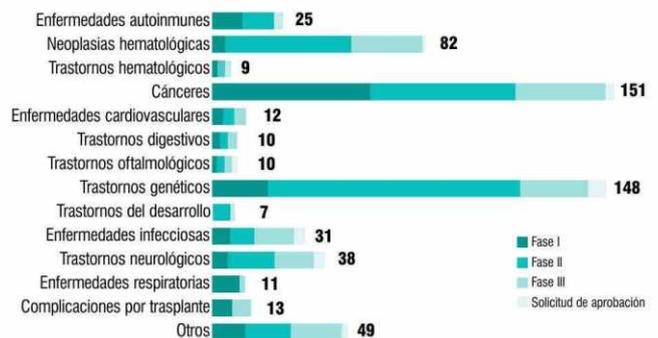
Se considera que una enfermedad es rara cuando afecta a **1 persona de cada 2.000**

Más del **50%** aparecen durante la edad adulta

Hay unas **7.000** enfermedades raras que afectan al 7% de la población mundial

El promedio de tiempo entre la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico es de **5 años**

TRATAMIENTOS EN DESARROLLO PARA ENFERMEDADES RARAS



Fuente: Informe de 2016 de la Patronal Farmacéutica Estadounidense (PhRMA).

grupo de Variación Genética y Cáncer en el IGTP, que ha diseñado un panel flexible con los genes de cáncer hereditario que se está usando en la clínica.

MODELOS DE ENFERMEDAD

Junto al estudio del genotipo, ha cobrado importancia el del fenotipo. Prueba de ello es la creación del Servicio de Fenotipado de Animales de Laboratorio en red (SeFaler), del Ciber de ER (Ciberer), del que forma parte el Grupo de Neurobiología de la Audiación que dirige Isabel Varela-Nieto en el Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (Madrid). Esta plataforma se dedica a la caracterización del fenotipo de modelos de animales de ER para estudiar los mecanismos moleculares, identificar criterios diagnósticos y evaluar terapias. "Nos dedicamos al fenotipado secundario, que permite profundizar más", explica Varela-Nieto. En su opinión, la investigación en red y las plataformas internacionales

han propiciado grandes avances.

Otros métodos de modelización se están abriendo camino en ER. El grupo de investigación de la Universidad de Santiago de Compostela encabezado por Miguel Ángel Fidalgo, que ha sido otro de los 13 proyectos a los que la Ramón Areces ha destinado en conjunto casi un millón y medio de euros, se ha propuesto emplear células madre de pluripotencialidad inducida (iPS) para obtener un modelo de la cavernomatosis múltiple familiar. "Creemos que esta patología tiene que ver con defectos en la diferenciación de las células de los vasos sanguíneos y queremos desmascararlos mediante la utilización de reprogramación celular inducida", señala Fidalgo, quien estima que el escaso avance en la investigación de esta enfermedad se debe a la ausencia de un modelo adecuado. "No hay un modelo animal que copie lo que pasa durante su desarrollo". Los modelos murinos imitan lo que sucede

una vez que ya ha surgido la patología, pero las iPS, en las que se introducirán con tecnología CRISPR/Cas9 las mutaciones implicadas y después se diferenciarán a células endoteliales, permitirán saber lo que sucede "durante ese proceso y ver cómo cambia la expresión génica o cómo se altera la cromatina cuando se alteran esos genes".

La búsqueda de conexiones con las enfermedades comunes amplía el alcance de los resultados y el interés comercial de las posibles terapias

La idea es que este modelo sirva para encauzar la búsqueda de posibles terapias, que también podrían enfocarse a la forma esporádica de cavernomatosis, que afecta a más personas.

La existencia de rasgos compartidos con enfermedades mucho más frecuentes amplía el alcance de los

¿Un avance destacable de la última década?



GLORIA GONZÁLEZ ASEGUIÑOLAZA
CIMA-UNAV
PAMPLONA

El diagnóstico genético (mejor conocimiento de las causas de la enfermedad), lo que posibilita el desarrollo de nuevas terapias"



MIGUEL A. FIDALGO
CIMUS
UNIVERSIDAD DE SANTIAGO

Poder usar iPS permite modelar, entender mejor estas patologías y buscar dianas, reduciendo los costes"



ROSER TORRA
FUNDACIÓN PUIGVERT
BARCELONA

Las nuevas técnicas de secuenciación genética, que han permitido el diagnóstico en más pacientes"



ISABEL VARELA-NIETO
INSTITUTO DE I BIOMÉDICAS
UAM/ CSIC

El Ciber de Enfermedades Raras ha sido fundamental para que los investigadores nos pusieramos en contacto"



ANGELES ALMEIDA
INSTITUTO DE I BIOMÉDICAS DE SALAMANCA

Se ha dotado de financiación y una parte ha ido a la investigación básica para establecer los genes y proteínas implicados"



Más de
3 millones
de personas afectadas en
España,
30 millones de europeos,
25 millones de norteamericanos
y 42 millones en Iberoamérica.

Fuente: Feder y Orphanet

resultados de la investigación y hace la búsqueda de opciones terapéuticas más atractiva para la industria.

Esa es la senda del proyecto *La conexión entre enfermedades raras y comunes: la disfunción de la homeostasis del cobre y la mitocondria como modelo*, que desarrollará el equipo de Francesc Palau, del Instituto de Investigación Pediátrica de la Fundación Sant Joan de Déu (Barcelona) con otra de las ayudas. El objetivo es "relacionar enfermedades raras (de Menkes y de Wilson) y su fisiopatología, con enfermedades comunes (Parkinson) y su fisiopatología", resume Palau.

El proyecto dirigido por Ángeles Almeida, del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, también podría beneficiar, en el futuro, a un amplio espectro de pacientes. En este caso, la investigación se centrará en el papel que juega una proteína, la ubiquitina ligasa APC/C-Cdh1, en la fisiopatología del síndrome del cromosoma X frágil.

La enzima en cuestión, según detalla la investigadora, regula otra proteína clave en esa patología, FMRP. Ahora se trata de actuar sobre la ubiquitina para controlar los niveles de FMRP en el cerebro y, de esa forma, reparar las redes neuronales alteradas. Lo interesante es que esa posible vía terapéutica podría aplicarse a otras enfermedades mucho más comunes asociadas a discapacidad intelectual o a autismo. "El establecimiento de redes neuronales es un proceso bastante conservado en distintas patologías", explica Almeida.

Patología minoritaria, buena candidata a terapias de vanguardia

La medicina personalizada y el tratamiento génico, ejemplos de abordajes punteros en patologías raras

A pesar del impulso en la investigación y diagnóstico de los últimos años, lo cierto es que solo un 5 por ciento de las enfermedades raras cuentan con una opción terapéutica, al margen del tratamiento enfocado a mejorar la calidad de vida de los pacientes. Entre los principales obstáculos que se interponen en la consecución de nuevos fármacos está el desconocimiento de la etiopatogenia y la dificultad de sumar un número de enfermos atractivo a ojos de la industria y suficiente para llevar adelante ensayos clínicos.

Con todo, también hay ejemplos que indican que las enfermedades raras son candidatas idóneas a estrategias de vanguardia como la terapia génica, la dirigida o la farmacogenómica. Ejemplo reciente de esta última es la enfermedad de Fabry, una patología de depósito lisosomal, caracterizada por deficiencia de alfa-galactosidasa.

Como explica la responsable de Enfermedades Renales Hereditarias del Servicio de Nefrología de la Fundación Puigvert, Roser Torra, "de las mutaciones genéticas que presentan los pacientes con Fabry, entre el 30 y 40 por ciento son potenciales candidatas a recibir migalastat". La chaperona farmacológica actúa sobre el plegamiento anómalo de la enzima, eliminando el GL-3 acumulada



Hay 248 ensayos de terapia génica en ER monogénicas.

do. Para Torra esta enfermedad constituye una de las escasas patologías raras en las que se pone en práctica la medicina personalizada.

TERAPIA GÉNICA

La terapia génica también tiene mucho que decir en unas enfermedades mayoritariamente genéticas; de hecho, aquí surgieron

El desconocimiento etiológico y un escaso número de pacientes dificultan el hallar tratamientos, pero también son un acicate para recurrir a terapias innovadoras

sus primeras experiencias en la década de 1990. Los nuevos vectores más seguros y eficaces y un mayor conocimiento de la causa etiológica han reavivado esta línea de investigación, que en fase preclínica se estudia en más de cien patologías.

Gloria González-Aseguinolaza, directora del Programa de Terapia Génica del CIMA de la Uni-

versidad de Navarra, precisa que hay 248 ensayos clínicos sobre enfermedades raras monogénicas, en su mayoría muy iniciales. "En el CIMA trabajamos en el desarrollo de terapia génica para enfermedades que afectan al hígado; recientemente hemos iniciado una línea en enfermedades neurológicas con la enfermedad de Dravet. Hemos llevado a cabo el primer ensayo clínico para la porfiria aguda intermitente, y nuestro objetivo es aumentar las indicaciones (enfermedad de Wilson, hiperoxaluria, desordenes del ciclo de la urea, o PFIC)".

Sobre las diferentes técnicas, parece que los lentivirus se impondrán en la modificación de células *ex vivo*, y los virus adenoasociados en la administración directa al paciente. La edición con CRISPR/Cas9 puede cambiar la terapia génica tal como la conocemos, pero no inmediatamente: "Es necesaria mucha investigación para su optimización y control de su seguridad".

FRANCESC PALAU
FUNDACIÓN
SANT JOAN
DE DÉU

La mejora de los métodos de secuenciación ha transformado la capacidad de diagnóstico y de asesoramiento genético"

CARMEN AYUSO
FUNDACIÓN
JIMÉNEZ DÍAZ
MADRID

Junto al avance genético, destacaría la visibilidad, en gran parte gracias a la organización de los enfermos"

EDUARD SERRA
CAMPUS
ICO-GTIJ- IJC
BARCELONA

El hallazgo de muchas enfermedades raras hasta ahora desconocidas gracias a la secuenciación"

FRANCESC SOLÉ
CAMPUS
ICO-GTIJ- IJC
BARCELONA

El abaratamiento en la secuenciación masiva, y casi al mismo nivel, el crecimiento de la sensibilidad social"