



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



cib
Margarita Salas

Reportaje

CIB MARGARITA SALAS comunicación

Tel.: 91 837 31 12 / 442863

difusion@cib.csic.es

www.cib.csic.es

Madrid, 29 de febrero de 2024

El CIB Margarita Salas y las enfermedades raras: del laboratorio a los pacientes



El 29 de febrero se celebra el [Día Mundial de las Enfermedades Raras](#). Como se puede intuir, la elección de ese día no fue casualidad, ya que al tratarse de una fecha peculiar resulta especialmente apropiada para conmemorar unas patologías que están agrupadas bajo la definición de ‘raras’ o ‘poco frecuentes’. En los años que no son bisiestos, la jornada se celebra el 28 de febrero.

El Día fue establecido en 2008 con el objetivo de sensibilizar a la sociedad sobre estos trastornos y dar visibilidad a quienes los padecen y sus familias. Según la Organización Europea para las Enfermedades Raras ([EURORDIS](#), por sus siglas en inglés), hay que crear conciencia de que las personas con enfermedades poco



frecuentes [sufren desigualdad](#) en el acceso al diagnóstico, tratamiento y cualquier instrumento de apoyo, y el fin último de la jornada es lograr una mayor equidad para ellas y sus familias.

A pesar de surgir como una iniciativa europea –lanzada por primera vez por EURORDIS y su [Consejo de Alianzas Nacionales para las Enfermedades Raras](#)–, la conmemoración se ha extendido progresivamente a otros países y en la actualidad es una campaña mundial. Sin embargo, la jornada todavía no cuenta con la aserción de la Organización Mundial de la Salud.

En la actualidad, se conocen muchísimas enfermedades raras y la gran mayoría de ellas no tiene tratamiento curativo ni preventivo. Además, esas patologías son poco atractivas para las compañías farmacéuticas, ya que no representan una fuente relevante de beneficios. Por eso, investigar en estos trastornos y tratar de mejorar las opciones diagnósticas y de tratamiento es algo que recae mayoritariamente en la academia y las instituciones públicas de investigación.

En el Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas ([CIB-CSIC](#)), distintos laboratorios estudian varias de estas patologías con el fin de entender los mecanismos de las enfermedades, mejorar el diagnóstico y tratar de encontrar posibles tratamientos.

Unas enfermedades poco rentables

Las enfermedades raras son aquellas que afectan a un número limitado de personas en una población. Los diversos países del mundo tienen definiciones legales diferentes para estos trastornos, y [en Europa](#), para que una enfermedad se considere rara, su prevalencia ha de ser igual o inferior a un caso por cada 2.000 habitantes. Esta definición induciría a pensar que un número muy limitado de personas en todo el mundo padece una enfermedad poco frecuente. Sin embargo, existe una variedad tan grande de patologías raras que a nivel global son más de 300 millones las personas que conviven con un trastorno de ese tipo; en España los afectados son más de 3 millones.

Se estima que existen más de 7.000 enfermedades raras distintas, que determinan condiciones patológicas muy diferentes. La mayor parte de ellas –según EURORDIS al menos el 80 %– son genéticas y, por tanto, crónicas, y muchas se caracterizan por ser degenerativas. Algunas de estas patologías tienen un inicio precoz, presentándose al nacimiento o antes de los dos años de edad, mientras que otras aparecen una vez alcanzada la edad adulta. Además, el mismo trastorno puede tener manifestaciones clínicas muy distintas de una persona a otra y muchos desórdenes presentan una gran diversidad de subtipos.

El [65 %](#) de estas patologías son graves e invalidantes y muchas se caracterizan por provocar una discapacidad motora, sensorial o intelectual que culmina en un déficit de autonomía. Según la Federación Española de Enfermedades Raras ([Feder](#)), sólo entre un 12 y un 13 % de los pacientes no necesita ningún apoyo para realizar sus actividades diarias.



Al tratarse de enfermedades cuya prevalencia en la población es considerablemente baja, a menudo el mismo diagnóstico es complicado y problemático para el paciente. Eso se debe sobre todo al desconocimiento que rodea estas patologías y a la dificultad de localizar profesionales y centros especializados. Feder señala que un paciente que padece una enfermedad rara espera una media de 4 años hasta obtener un diagnóstico, y en el 20 % de los casos transcurren 10 o más años hasta dar con el correcto. Mientras se demora el tiempo de diagnóstico, el paciente no recibe ningún apoyo ni tratamiento, y en algunos casos esto determina un agravamiento de la enfermedad.

Los fármacos destinados a la prevención, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades raras se denominan ‘medicamentos huérfanos’. Esta definición –que es adoptada a nivel mundial– se debe a que, debido a los costes elevados de la investigación y el desarrollo farmacéuticos, la industria del sector es poco propensa a elaborar esos medicamentos. Se trata de fármacos muy necesarios para pequeños colectivos de afectados, que al tener un valor comercial bajo no resultan atractivos para las industrias farmacéuticas. Por eso, en la actualidad existen medidas y facilidades (como exenciones tributarias o exclusividad de mercado) destinadas a incentivar la investigación, el desarrollo y la comercialización de este tipo de medicamentos. En los diferentes países o áreas geopolíticas, la designación de un medicamento como ‘huérfano’ está regulada por leyes locales; en Europa es competencia de la Agencia de Medicamentos (EMA, por su sigla en inglés). Existen por lo tanto registros oficiales de estos fármacos.

Por otra parte, en el ámbito de las enfermedades raras juega un papel importante también el llamado ‘reposicionamiento de fármacos’. Esa definición hace referencia a los casos en que un medicamento que se utiliza para tratar una patología resulta tener un efecto beneficioso para otro trastorno. Debido a los altos costes asociados al desarrollo de nuevos fármacos, la investigación en reposicionamiento de medicamentos es altamente relevante en la búsqueda de terapias para trastornos poco frecuentes.

Investigación en el CIB-CSIC: del laboratorio a la clínica

Distintos laboratorios del CIB-CSIC estudian una o más enfermedades raras. Si bien el centro tiene una larga tradición de investigación básica, varios grupos impulsan también la transferencia de sus resultados a la clínica. Así, el CIB Margarita Salas aborda la investigación en patologías raras con un triple enfoque: investigación básica, servicios diagnósticos, y búsqueda de posibles tratamientos.

El [laboratorio](#) liderado por los investigadores Enrique de la Rosa y Catalina Hernández trabaja en la [retinosis pigmentaria](#), una afección neurodegenerativa hereditaria de la retina que conduce a la ceguera. Más específicamente, se trata de un grupo de enfermedades que son clínicamente similares a pesar de estar causadas por mutaciones genéticas muy diversas. “Según el gen afectado, esas patologías pueden tener exordios o patrones de evolución diferentes, pero todas acaban inexorablemente en la ceguera”, explica de la Rosa. La retinosis pigmentaria es la causa más común de ceguera hereditaria en personas de entre 20 y 60 años, y en la actualidad no tiene cura ni existe manera de prevenirla.



El equipo de Hernández y de la Rosa tiene como objetivo avanzar en el conocimiento de las alteraciones celulares y moleculares asociadas a esta patología e investigar posibles tratamientos. Durante más de una década los investigadores han estudiado el potencial terapéutico de la proinsulina para contrarrestar el avance de esta enfermedad. Los resultados de sus investigaciones han llevado a la obtención de una patente y, además, tanto la EMA como la FDA (la agencia estadounidense para la regulación de medicamentos) han concedido a ese fármaco la designación de medicamento huérfano. En 2007 los investigadores cofundaron la *spin-off* (iniciativas empresariales que nacen de contextos académicos) ProRetina Therapeutics, dedicada al desarrollo de terapias para enfermedades degenerativas de la retina, que estuvo activa hasta el año 2017.

“Nuestro objetivo es poner al alcance de los pacientes algunos tratamientos que retrasen su enfermedad”, indica de la Rosa, y añade: “Hemos patentado también otro fármaco y en la actualidad estamos en negociaciones con una empresa para licenciar su explotación. Además, estamos trabajando con una tercera molécula con intención de patentarla”.

La **Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria** ([HHT](#) por su sigla en inglés) es una enfermedad genética y se denomina HHT de tipo 1 o 2 según el gen mutado. La patología se caracteriza por la aparición de estructuras vasculares anómalas que pueden desarrollarse en cualquier órgano y son responsables de la mortalidad asociada a esta enfermedad. La prevalencia media de la HHT se estima en torno a 1:6.000, pero en algunas zonas del mundo su frecuencia es [más alta](#), entre ellas, las Islas Canarias. En la actualidad, la HHT es una patología infradiagnosticada, sin tratamiento curativo definitivo y con una relevante mortalidad asociada.

Los laboratorios del CIB-CSIC dirigidos por Luisa María Botella y por Carmelo Bernabéu estudian esta enfermedad con dos enfoques distintos. El [grupo](#) de Bernabéu investiga la implicación de una proteína del sistema vascular denominada endogлина en la HHT de tipo 1.

Por otro lado, el [laboratorio](#) dirigido por Botella trabaja en enfermedades raras con afectación vascular. Además de la HHT, estudia el [Síndrome de Von Hippel Lindau](#), una patología oncológica, y la [Cavernomatosis cerebral familiar](#), un trastorno que se caracteriza por la presencia de malformaciones vasculares intracraneales congénitas. Además de estudiar las bases moleculares de esas enfermedades, el grupo se dedica a realizar diagnósticos genéticos (es decir, identificar, en muestras de pacientes, la mutación que determina la enfermedad) y buscar tratamientos. “En nuestro laboratorio recibimos muestras de pacientes, las utilizamos para realizar las pruebas diagnósticas y entonces transmitimos los resultados a los médicos”, explica Botella.

Por otra parte, en los últimos años sus investigaciones han llevado al reposicionamiento de cuatro medicamentos, que han obtenido la designación de ‘huérfano’ por parte de la EMA: tres de ellos para la HHT (raloxifeno, bazedoxifeno y etamsilado) y uno para el Síndrome de Von Hippel Lindau (propranolol). “Tenemos también dos patentes licenciadas en desarrollo –que esperamos que lleguen pronto a la fase clínica– para un medicamento que podría servir para tratar las 3 enfermedades que investigamos”, indica la investigadora.

En 2022, Botella fundó la *spin-off* [Helprare](#), una empresa dedicada al diagnóstico y tratamiento de enfermedades raras. Helprare propone una asistencia integral personalizada a los pacientes y forma parte de Feder, EURORDIS y de la red europea de enfermedades raras vasculares ([VASCERN](#)).

La **esclerosis lateral amiotrófica**, comúnmente conocida como [ELA](#), es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta a las células nerviosas responsables de controlar los músculos y tiene un pronóstico fatal. La investigadora [Estela Area](#) y su equipo buscan determinar la causa principal y temprana de esta enfermedad y, además, trabajan en el desarrollo de herramientas diagnósticas. Por otra parte, el laboratorio liderado por las investigadoras Ana Martínez y Carmen Gil aborda ese mismo trastorno con un enfoque traslacional.

“En nuestro grupo nos dedicamos a desarrollar nuevos fármacos, en particular para la ELA y para la [demencia frontotemporal](#) que son dos enfermedades raras”, indica Gil. Los proyectos de investigación llevados a cabo en el laboratorio cubren desde las fases tempranas de diseño y/o descubrimiento de nuevos fármacos hasta la prueba de eficacia en modelos animales. Además, el grupo trabaja en contacto con industrias farmacéuticas con el fin de transferir a la sociedad los resultados de sus investigaciones.

En 2014 las investigadoras co-fundaron la *spin-off* AnkarPharma, cuyo objetivo es llevar a ensayos clínicos candidatos a fármacos para la ELA, y en particular un tratamiento innovador descubierto en su grupo. “En nuestro laboratorio estamos muy concienciados con que lo que hacemos debe llegar a la sociedad y por eso ponemos mucho empeño en la transferencia”, subraya Martínez, y añade: “Hemos patentados tres familias de fármacos y las tres están licenciadas a AnkarPharma. Esperemos que para finales de este año empiecen los estudios en fase clínica para el más avanzado de ellos”, concluye.

El [Síndrome Hemolítico Urémico atípico](#) y la [Glomerulopatía C3](#) son dos enfermedades raras asociadas a alteraciones en el sistema del complemento, un conjunto de proteínas que forman parte de nuestro sistema inmune. El Laboratorio de Diagnóstico Genético Molecular de Complemento (denominado ‘[D-COM](#)’), que está dirigido por el investigador Santiago Rodríguez de Córdoba, está especializado en el diagnóstico de enfermedades asociadas a defectos en ese sistema, incluidas estas dos patologías raras. En la actualidad, D-COM es un laboratorio de referencia nacional e internacional, y numerosas instituciones públicas y privadas, tanto de España como de otros países, le solicitan estudios genéticos y moleculares en muestras de pacientes.

Por otra parte, el laboratorio liderado por la investigadora [María Cristina Vega](#) trabaja en el desarrollo de anticuerpos como posibles tratamientos para este tipo de enfermedades. Tanto Rodríguez de Córdoba como Vega son cofundadores de la *spin-off* [Avance SRL](#), una empresa biotecnológica que desarrolla medicamentos innovadores basados en anticuerpos para el tratamiento de enfermedades inmunológicas, incluidas las patologías raras asociadas a disfunciones del sistema del complemento.

La [hipertensión arterial pulmonar](#) es una enfermedad rara, que afecta a los vasos sanguíneos del pulmón y presenta una alta tasa de morbilidad y mortalidad. El grupo liderado por [Eduardo Oliver](#) trata de desarrollar



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



Reportaje

CIB MARGARITA SALAS comunicación

Tel.: 91 837 31 12 / 442863

difusion@cib.csic.es

www.cib.csic.es

estrategias terapéuticas capaces de combatir la enfermedad. Además, los investigadores estudian el uso de marcadores que puedan ayudar a mejorar la clasificación de los pacientes según el grado de daño vascular, lo que permitiría establecer una estrategia clínica de mayor precisión.

Además, el grupo liderado por la investigadora [Dolores Pérez-Sala](#) se centra en el estudio de la [enfermedad de Alexander](#), una patología rara de origen genético con pronóstico fatal, que destruye de forma progresiva la sustancia blanca del cerebro y las neuronas, provocando graves alteraciones neurológicas. Por último, los laboratorios liderados por [Ignacio Benedicto](#), [Carlos Fernández Tornero](#) y [Ángel Corbí](#) llevan a cabo proyectos de investigación básica para profundizar en las bases moleculares de tres enfermedades raras: el [Síndrome de progeria Hutchinson-Gilford](#), el [Xeroderma Pigmentoso](#), y el [síndrome de osteólisis carpotarsal multicéntrico](#), respectivamente.

-

Iole Ferrara Romeo

CIB Margarita Salas Comunicación

Contenido realizado dentro del Programa de Ayudas CSIC – Fundación BBVA de Comunicación Científica, Convocatoria 2022