

LLUÍS MONTOLIU, VICEDIRECTOR DEL CENTRO NACIONAL DE BIOTECNOLOGÍA

“Una de cada 16 personas con las que te cruzas a diario tiene una enfermedad rara”

Abraham Lincoln tenía síndrome de Marfan; Albert Einstein, asperger; Brad Pitt sufre de prosopagnosia y el compositor Chopin tuvo fibrosis quística; Jordi Évole, cataplexia; Goya, síndrome de Susac; y Rafa Nadal, síndrome de Müller-Weiss. Existen alrededor de unas 7.000 enfermedades raras. El investigador del CSIC Lluís Montoliu ahonda en esta problemática en el libro: “¿Por qué mi hijo tiene una enfermedad rara?”.

Cristina Sáez

28/2/2023 10:05 CEST



Lluís Montoliu, investigador del CSIC. / Foto cedida por el autor

Existe una gran variedad de trastornos y enfermedades considerados como raros, todos tienen en común que la prevalencia de cada una es baja: afectan a menos de cinco de cada 10.000 personas. Aparecen al poco de nacer. Algunas son mortales, otras no. Y aunque su gravedad varía, la mayoría no tiene ni cura ni tratamiento.

El biólogo **Lluís Montoliu** es investigador del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y vicedirector del Centro Nacional de Biotecnología. Mientras investigaba cómo funcionan algunos genes del ratón, se percató de que cuando uno en concreto estaba mutado producía la pérdida de pigmentación. La falta de ese mismo gen en humanos da lugar al albinismo, una de esas miles de enfermedades raras que este científico comenzó a investigar.

En 2007, su laboratorio se incorporó al **Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras** (CIBERER), del Instituto de Salud Carlos III, integrado por entre 60 y 70 grupos de investigación de todo el Estado, con el que han impulsado la investigación de estas patologías. Acaba de publicar "¿Por qué mi hijo tiene una enfermedad rara?" (Ed. Next Door Publishers, 2023).

'¿Por qué mi hijo tiene una enfermedad rara?' debe ser la pregunta que más se hacen los padres de niños con alguna de estas patologías congénitas.

Así es. Cuando comencé a investigar en albinismo, muchas familias acudían a mí para entender qué les pasaba a sus hijos. Los médicos no suelen tener todo el tiempo necesario para dedicárselo a las familias y resolver sus dudas. Y aunque no es habitual que un investigador básico hable con los padres, asumimos ese rol. Con el tiempo me percaté de que las preguntas se repetían y que las familias necesitaban saber por qué a ellas les había tocado un hijo así; si tenían la culpa o hubieran podido hacer alguna cosa para evitarlo. Eso me dio la idea de agrupar todas las conversaciones de forma ordenada para que pudiera servirle a todas aquellas personas que tengan que enfrentarse a un diagnóstico de enfermedad rara. De ahí nació el libro.

El término enfermedad minoritaria transmite la idea de que son pocas las personas que la padecen. Y, sin embargo, se estima que hay unos cuatro millones de individuos solo en España diagnosticados con una.

Parece una paradoja, ¿verdad? La mayoría de las enfermedades minoritarias o raras afectan a muy poca gente, pero hay muchas enfermedades raras, miles, posiblemente tantas como genes tenemos, y globalmente, afectan a un número elevado de personas. De hecho, es bastante frecuente tener a alguien cercano con una, aunque es probable

que no lo sepamos: una de cada 16 personas con las que te cruzas a diario en la calle tiene una. Afortunadamente, no todas son igual de graves ni causan la misma discapacidad; tampoco son igual de visibles. Eso sí, la mayoría debutan en la infancia, durante los primeros años de vida, por lo que resulta crucial que haya un diagnóstico temprano para poder comenzar a aplicar tratamientos específicos, en el caso de que los haya, o sintomáticos para mejorar su calidad de vida y la de sus familias.

“ *La mayoría debutan en la infancia, durante los primeros años de vida, por lo que resulta crucial que haya un diagnóstico temprano* ”

La prueba del talón que se realiza a los recién nacidos durante las primeras 48 o 72 horas de vida tras el nacimiento, ¿es una prueba de detección precoz?

Detecta enfermedades metabólicas congénitas con el objetivo de que el bebé reciba un diagnóstico temprano que permita que inicie un tratamiento para reducir las posibles complicaciones. Existe una enfermedad llamada fenilcetonuria, un error congénito poco frecuente del metabolismo de los aminoácidos que se caracteriza por un aumento de fenilamina y niveles bajos o ausencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa. Si se detecta de forma precoz, se puede poner una dieta específica al bebé y evitar así que desarrolle algunas de las consecuencias graves de la enfermedad, como discapacidad intelectual.



Lluís Montoliu en el CNB / Foto cedida por el autor

¿Por qué las asociaciones de pacientes desempeñan un rol fundamental en estas dolencias?

Primero, les permite a las familias sentirse acompañadas. A veces incluso no existe aún una asociación de pacientes de una enfermedad minoritaria concreta, y dos o más familias coinciden en la consulta de un médico, hablan, y acaban montándola. En segundo lugar, son cruciales para fomentar la investigación. Cuando los científicos pedimos financiación para llevar a cabo estudios, es crucial incluir una carta de la asociación de pacientes pidiendo apoyo. También para las familias es importante que nosotros estudiemos las enfermedades de sus hijos. Cuando van a las administraciones locales, autonómicas o estatales pidiendo ayudas, es diferente si adjuntan una carta de un equipo de investigadores que llevan años estudiándola y les dan apoyo. Esta relación entre las asociaciones de pacientes y los investigadores ha dinamizado mucho el campo de las enfermedades raras.

“ *La relación entre las asociaciones de pacientes y los investigadores ha dinamizado mucho el campo de las enfermedades raras* ”

En el libro defiende que probablemente hay tantas enfermedades minoritarias como genes tenemos, aunque no todas conllevan la misma gravedad.

Así es. Tomemos por caso el albinismo, que es la enfermedad rara que yo investigo. No es una sola, sino que hay 22 tipos distintos. Algunos son extremadamente graves y requieren un trasplante de pulmón, y la persona tiene un riesgo elevado de morir. Otros hacen que cuando el niño tiene 2 o 3 años, necesite un trasplante de médula para sobrevivir. En cambio, hay otros tipos que presentan problemas de visión —son ciegos legalmente—, necesitan protegerse mucho del sol para no quemarse, pero llevan una vida relativamente normal. Sus familias se lo toman bien y no les importa que su segundo hijo también nazca con esta alteración. En cambio, otras se agobian mucho y hacen lo imposible para que a los siguientes hijos no les pase. No todas las familias responden de la misma forma.

Sorprende que no todas quieran evitar a futuros hijos tener una dolencia evitable.

La primera vez que escuché a una familia defender que estaba encantada de que su hijo tuviera albinismo y que no les importaba que el siguiente también pudiera estar enfermo, yo también me quedé sorprendido. Pero después aprendí a integrarlo dentro de la esfera personal de decisiones. Cuando hablo de diagnóstico genético para asociaciones de pacientes, por ejemplo, tengo que ir con pies de plomo. En alguna ocasión alguna persona se me ha acercado para decirme que, si sus padres hubieran tomado la decisión de seleccionar otro embrión, y



Portada del libro "¿Por qué mi hijo tiene una enfermedad rara?". / Next Door Publishers

no a él porque era portador de una enfermedad rara, no hubiera nacido.

“ *La primera vez que escuché a una familia defender que estaba encantada de que su hijo tuviera albinismo y que no les importaba que el siguiente también pudiera estar enfermo, yo también me quedé sorprendido*

”

La activista Greta Thunberg, que tiene asperger, también defiende que es una manera de entender el mundo.

Las enfermedades que ponemos ahora bajo el paraguas de trastornos del espectro autista son muchas y de muy baja frecuencia. El autismo no es raro, es mucho más frecuente de lo que parece, pero cada una de las condiciones genéticas asociadas a TEA sí que son raras. No todas están causadas por el mismo gen ni se manifiestan a la misma edad ni con la misma intensidad. Por eso es importante el diagnóstico temprano, sobre todo en las alteraciones del desarrollo del sistema nervioso. Con una atención temprana es posible estimular al niño y que tenga una vida lo más normal posible.

¿Se puede evitar que nazcan niños con enfermedades raras?

Existe una enorme heterogeneidad en estas enfermedades, de las que se calcula que hay entre 6.000 y 8.000. Si tenemos sospechas, porque en nuestra familia ha habido problemas anteriormente, se puede realizar un estudio genético previo. En España, a diferencia de en otros países, lo tiene que encargar un médico y los resultados los tiene que recibir también un médico que interpreta los resultados. Y eso es importante, porque hay que saber descifrar las mutaciones. Por ejemplo, de cada gen tenemos dos copias, la que heredamos por una parte del padre y por otra de la madre; mientras una de ellas funcione, no desarrollarás enfermedad y ni tan siquiera te enterarás de que eres portador. Solo en las enfermedades dominantes se necesita una sola copia para que asome la enfermedad, como en la de Huntington.

“ *Existe una enorme heterogeneidad en estas enfermedades, de las que se calcula que hay entre 6.000 y 8.000* ”

¿Debemos conocer si somos portadores entonces?

Es importante que te expliquen que si eres portadora de una mutación asociada al cáncer de colon no quiere decir que vayas a desarrollarlo. No todas las personas que tienen esa variación acaban enfermando, como tampoco todo el mundo que no la tiene estará libre. Toda esta incertidumbre es difícil de transmitir y se tiene que hacer bien. Son pocos los casos de mutaciones en genes que acaban en un 100 % de enfermedad. La genética no lo explica todo, la interacción con el medio es igual de importante. Aunque es muy difícil investigar las enfermedades raras, las familias necesitan que haya alguien que se dediquen a hacerlo para intentar revertir la situación.

Si tras el estudio genético del embrión, se descubre que tiene mutaciones que pueden dar lugar a una enfermedad rara, ¿los padres pueden decidir no implantarlo?

El diagnóstico genético preimplantacional permite descubrir enfermedades y decidir si se implanta o no un embrión. Pero es una decisión que toma la Comisión Nacional de Reproducción Humana. El médico hace una solicitud y la Comisión la estudia. Ya hay una serie de dolencias para las que está aprobada, como las mitocondriales, que afectan a células musculares y nerviosas y que, si se pueden evitar, se ha de hacer. Ahora bien, en otros casos, por ejemplo, en el de una miopía galopante, se debería justificar muy, muy bien por qué es una enfermedad que hace falta evitar. Generaría debate seguro, porque si dices que sí a evitar la miopía, por qué no a escoger el color del pelo.

“ *Hay personas que han hecho contribuciones muy importantes en la historia de la música, de la cultura, de la ciencia, de la política y que convivían con alguna* ”

enfermedad de este tipo

¿Cuáles son los límites?

Tienen que estar claros. Se determina que es una enfermedad grave que hay que evitar o si es una enfermedad que genera una situación con la que se puede convivir. En el caso de la acondroplasia, por ejemplo, una persona que la tenga no está enferma, tiene una estatura baja. Si sabes de antemano que tu hijo nacerá con esta alteración, ¿le tienes que impedir la vida? Es tu decisión elegir si quieres implantarte un embrión o no, pero la decisión de eliminarlo la toma el médico asesorado por la Comisión.



Lluís Montoliu, vicedirector del Centro Nacional de Biotecnología. / Foto cedida por el autor

¿Hay alteraciones que tienen valoraciones subjetivas?

Hay personas que han hecho contribuciones muy importantes en la historia de la música, de la cultura, de la ciencia, de la política y que convivían con alguna enfermedad de este tipo. Quizás parte esencial de las obras que hicieron son fruto de ellas. Por ejemplo, el músico Maurice Ravel, que compuso el famoso bolero de Ravel, tenía una enfermedad neurológica que, probablemente, propició la utilización de la popular

repetición de estrofas musicales. Decidir qué es estar enfermo y qué sano es a veces subjetivo.

¿Qué tipo de información deben recibir las familias?

Esa es la clave, es crucial que haya una buena transmisión de información a la familia por parte del médico. Los padres tienen que entender muy bien qué es, pongamos por caso, tener a un niño con una neurodegeneración del sistema nervioso grave. A veces las familias creen que es algo que podrán sobrellevar y después se percatan de que es más complicado. Por tanto, hay que transmitir la información, y ponerlos en contacto con otras familias, que podrán compartir sus experiencias. A partir de aquí, con toda la información, que la familia tome la decisión que considere dentro de la ley.

“ Hay que transmitir la información, y ponerlos en contacto con otras familias, que podrán compartir sus experiencias ”

Cuenta en el libro que una de las preguntas que suelen hacerle los padres es si ellos tienen la culpa de que sus hijos tengan una enfermedad rara.

Nadie tiene la culpa. Y esto es algo en lo que les insisto mucho: la familia no hubiera podido hacer nada para evitar aquella enfermedad que viene predeterminada por los genes.

También explica que hay personas que tienen mutaciones que normalmente darían lugar a enfermedad y que, sin embargo, están sanas.

Es un descubrimiento reciente que están cambiando el paradigma de abordaje de las enfermedades raras. Seguramente, esas personas tienen alguna alteración más que evita que la enfermedad se manifieste. Hasta ahora lo que habíamos hecho era estudiar a los individuos diagnosticados con la enfermedad, pero estos resultados comienzan a apuntar que tal vez deberíamos revisar a las personas sanas y preguntarnos por qué lo están. Algunas no tienen mutaciones, pero

puede que haya un pequeño porcentaje que estén sanas porque han logrado una combinación genética determinada que compensa una mutación que al resto nos produciría una enfermedad. Si descubrimos cómo logran superar la enfermedad, podríamos utilizarlo para ayudar a las personas enfermas.

Es lo que persigue el **proyecto Resiliencia**.

Así es, surgió por pura serendipia científica. De forma inesperada se empezaron a secuenciar genomas de miles de personas para realizar diversos estudios y encontraron que había individuos con mutaciones que en teoría deberían ser mortales o provocarles una enfermedad grave; en cambio, esas personas estaban vivas y sanas. ¿Cómo podía ser?

Posteriormente, otros estudios dentro de este proyecto han incluido a familias que tienen a distintos miembros que también deberían estar afectados por una enfermedad grave, pero tienen otra mutación en otro gen que supera o bloquea el efecto negativo de la primera mutación. Esto es muy importante, porque si sabes que hay personas con esa mutación que desarrollarán la enfermedad y que, si bloqueas otro gen, puedes impedir su desarrollo, se puede intentar corregir un gen mutado y hacer que la mutación del primer gen no se manifieste. Es un cambio de paradigma.

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

ENFERMEDADES RARAS |

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)

