



Día Mundial de las Enfermedades Raras: investigación con modelos animales y anomalías congénitas, dos ámbitos fundamentales

- Dos de las líneas de trabajo en el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del ISCIII son las anomalías congénitas, con el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), y el uso de modelos animales para conocer mejor el origen de las enfermedades y buscar posibles terapias. Al respecto, la generación de dos modelos de ratón está permitiendo mejoras en la investigación de la distrofia muscular y de un tipo poco común de cáncer de ovario.

26 de febrero de 2021.- Este domingo, como cada 28 de febrero, se celebra el Día Mundial de las Enfermedades Raras, una nueva oportunidad para aumentar la sensibilización social y para impulsar la toma de decisiones que favorezcan una mejor investigación, diagnóstico, tratamiento y divulgación. El ISCIII, que tiene en el **Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER)** y en el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (**CIBERER**) sus dos principales estructuras para el estudio clínico y epidemiológico de estas patologías, se une una vez más a esta conmemoración, centra este año sus contenidos informativos en la investigación con modelos animales y en el estudio de las anomalías congénitas.

Una enfermedad se considera rara cuando afecta a menos de 1 de cada 2.000 personas. Se calcula que hay en torno a 7.000 enfermedades raras conocidas, la gran mayoría relacionadas con alteraciones genéticas; afectan aproximadamente al

6-7% de la población mundial y en España se calcula que puede haber unos 3 millones de personas afectadas.

Una de las claves para mejorar el abordaje de las enfermedades raras es la investigación, y en este ámbito es fundamental el trabajo con modelos animales de experimentación. La investigación con animales, necesaria casi siempre antes de comenzar los ensayos clínicos en personas, está cada vez más cuidada y enfocada al bienestar animal, con normas éticas que vigilan su uso y con protagonismo de las denominadas 'tres erres' (reemplazar, reducir y refinar), que buscan evitar o sustituir al máximo la investigación con animales.

El 80 por ciento de las enfermedades raras tiene componente genético, la mayoría de veces causado por alteraciones en un solo gen (enfermedad monogénica), según explica **Ignacio Pérez de Castro**, científico del Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (IIER) del ISCIII. El uso de modelos animales, gracias a la ingeniería genética, permite investigar en ellos cómo se producen y desarrollan las alteraciones genéticas que provocan enfermedades raras en las personas.

Dos ejemplos de modelos animales

Con el uso de modelos animales generados en laboratorio se consiguen fundamentalmente dos cosas, continúa Pérez de Castro: "Conocer mejor los mecanismos que las causan, una información desconocida en muchísimos casos, y probar en ellos el potencial terapéutico de diferentes compuestos". El ISCIII, como muchos otros centros de investigación, tiene instalaciones -como el animalario- que permiten generar mediante modificación genética diversos modelos animales para trabajar con ellos. Son diversos los animales que se utilizan en investigación: gusanos, peces cebra, ratones, cerdos, etc., y cada uno tiene sus pros y sus contras dependiendo del tipo de investigación que se quiera hacer.

El IIER trabaja con modelos de ratón para estudiar diferentes enfermedades y, en concreto, el equipo de Pérez de Castro ha desarrollado dos modelos. Uno de ellos, denominado LmnaR249W, tipo 'knock-in', se ha desarrollado para investigar un tipo de distrofia muscular: "Hemos generado en los ratones la misma mutación genética que produce la enfermedad en las personas, imitando en su organismo muchas de las características de la enfermedad en humanos. Con este nuevo avatar (un modelo de ratón modificado genéticamente para imitar específicamente la enfermedad en

personas) que hemos desarrollado estamos avanzando para poder probar posibles terapias génicas en el tratamiento de este tipo de distrofia muscular".

El segundo modelo, Foxl2C130W, desarrollado en colaboración con el Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), está permitiendo estudiar un caso especialmente raro de tumores de ovario, denominados tumores ováricos de células de la granulosa, que son muy poco frecuentes: "La introducción en los ratones de la mutación genética más común que aparece en las mujeres (FOXL2-C134W) que desarrollan este tipo de cáncer nos ha permitido demostrar y explicar por primera vez que la presencia de esta mutación está causalmente asociada a la aparición y desarrollo de esta enfermedad rara", explica el investigador del ISCIII. En el futuro, esta información se utilizará "para intentar desarrollar tratamientos que luchen contra este tipo de tumor infrecuente que, llegado un punto determinado, no tiene cura".

Estos dos ejemplos, entre los muchos que hay en torno a la investigación con animales en enfermedades raras, ilustran bien cómo "los modelos animales ayudan, sin duda, a la búsqueda de un mayor bienestar y una posible cura de las personas afectadas de estas enfermedades", concluye Pérez de Castro.

Malformaciones congénitas

Las malformaciones congénitas están muy relacionadas con las enfermedades raras, ya que la gran mayoría de las anomalías congénitas están consideradas como tal, y a su vez muchas enfermedades raras son congénitas. **Eva Bermejo**, científica del IIER y responsable de la Unidad de investigación en el ISCIII sobre Anomalías Congénitas, explica que estas alteraciones del desarrollo prenatal pueden afectar a la forma y función de cualquier estructura o sistema corporal: "Algunas están presentes desde el nacimiento y otras se manifiestan en otras etapas del desarrollo. Generan importantes discapacidades y un alto nivel de mortalidad: se estima que en España el 27% de las muertes antes de los 5 años se deben a defectos congénitos".

El Día Mundial de los Defectos Congénitos se celebra el 3 de marzo, sólo unos días después del Día Mundial de las Enfermedades Raras. El ISCIII tiene un programa de investigación específico sobre anomalías congénitas centrado en el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), que cuenta con una red clínica de más de 300 pediatras de todo el Sistema Nacional de Salud, y que dispone de información de más de 46.000 recién nacidos y de otros tantos niños y

niñas sanos como grupo de comparación. El objetivo es, desde un punto de vista multidisciplinar, investigar las causas, vigilar su incidencia y promover la prevención.

Entre otras líneas de estudio, el ECEMC investiga en torno a los aspectos clínicos, diagnósticos y epidemiológicos de síndromes con defectos congénitos; la formación clínica sobre los diferentes tipos de patologías; la experiencia en la consulta pediátrica y obstétrica; la información sobre teratógenos, y las causas ambientales de los defectos congénitos. Entre otras enfermedades, algunos ejemplos de síndromes congénitos son los de Beckwith-Wiedeman, Kleeftstra, Wolf-Hirschhorn, Williams y Treacher-Collins.

En el momento actual, y en colaboración con la red mundial ICBDSR, el ECEMS está desarrollando diversos estudios sobre la mortalidad de ciertas malformaciones congénitas como la extrofia de vejiga (un grave defecto genitourinario en el que la vejiga sale a través de la pared abdominal), y ha constatado una elevada cifra de mortalidad en el período neonatal temprano y una estrecha vinculación de ésta con la existencia de otros defectos concomitantes.

El programa de investigación sobre anomalías congénitas, que desarrolla su actividad en el ISCIII, lleva funcionando desde 1976. Su objetivo general es impulsar la investigación, la transmisión del conocimiento, la formación continuada de profesionales sanitarios, el establecimiento de interacciones entre clínicos y, en definitiva, la mejora del Sistema Nacional de Salud en la prevención de las malformaciones congénitas.

Mensaje del IIER en año de pandemia

Manuel Posada, director del IIER, señala que en este Día Mundial de las Enfermedades Raras es también necesario lanzar un mensaje relacionado con la pandemia de COVID-19: "Los pacientes deben seguir protegiéndose, especialmente los afectados de enfermedades respiratorias, cardíacas o hematológicas". El estudio de estas patologías está conviviendo con las prioridades que marca la investigación sobre coronavirus, pero el ISCIII ha seguido dedicando buena parte de su trabajo a este ámbito, centrándose especialmente en los objetivos de reducción del retraso diagnóstico y al impulso a las terapias avanzadas. Posada confía en que "en este Día Mundial de las Enfermedades Raras podamos ver un futuro más esperanzador desde el punto de vista de la actual pandemia para seguir progresando en su conocimiento y dedicar aún más esfuerzos a su prevención e investigación".

- En el siguiente enlace se pueden descargar **tres vídeos** protagonizados por Ignacio Pérez de Castro (modelos animales), Eva Bermejo (anomalías congénitas) y Manuel Posada:

<https://wetransfer.com/downloads/7bc5dfd4f5a6a514ae5b28400ae4206d20210226101258/151cf3d865cfcfe040f303853ccd42d920210226101708/204379>