



28 FEB
2025

El abecedario de las Enfermedades Raras en el CIB Margarita Salas



Enfermedades raras son aquellas que afectan a un número reducido de personas en comparación con la población general. En la Unión Europea, se considera rara a una enfermedad cuando su prevalencia es inferior a 1 caso por cada 2.000 habitantes, mientras que en Estados Unidos se clasifican así si afectan a menos de 200.000 personas en total.

Además de ser poco frecuentes, se estima que aproximadamente el 80 % de estas enfermedades tienen una base genética, aunque también pueden deberse a causas infecciosas, autoinmunes o ambientales. Por otra parte, son enfermedades en las que el reconocimiento de sus síntomas puede tardar años, lo que retrasa el acceso a un tratamiento adecuado, que además tarda en llegar dado que son enfermedades poco estudiadas por lo general.

Aunque cada enfermedad rara afecta a un pequeño número de personas, en conjunto se estima que existen más de 7.000 enfermedades raras, que impactan a millones de personas en todo el mundo que ven afectada su calidad de vida al ser enfermedades normalmente crónicas y degenerativas.

En conjunto, y debido a su complejidad, la investigación en este campo es fundamental para mejorar el diagnóstico, el tratamiento y la calidad de vida de quienes conviven con estas enfermedades. Con objeto de concienciar a la sociedad sobre los desafíos que enfrentan las personas con enfermedades raras, darles visibilidad a los pacientes y sus familias y promover la investigación y el desarrollo de tratamientos para estas patologías, así como fomentar políticas públicas que mejoren la calidad de vida de quienes viven con estas enfermedades, la Organización Europea para las Enfermedades Raras (EURORDIS) creó en 2008 el **Día Internacional de las Enfermedades Raras**. Se celebra el último día de febrero de cada año, el 28 normalmente, excepto en los años bisiestos, cuando se conmemora el 29 de febrero, una fecha poco común, elegida simbólicamente para representar la rareza de estas enfermedades.

La campaña de 2025 se centra en destacar que, detrás de cada enfermedad rara, hay personas y familias que enfrentan desafíos diarios. La Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) ha enfatizado en este año la importancia de reconocer y visibilizar a las personas afectadas, recordando que estas patologías pueden impactar a cualquier individuo.

En el Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CSIC) se trabaja desde hace décadas en el estudio de los mecanismos moleculares de diversas patologías con objeto de sentar las bases para el desarrollo de posibles fármacos. Desde siempre, se ha tenido especial enfoque en el estudio de un conjunto de enfermedades de las catalogadas como raras, para algunas de las cuales incluso se han designado medicamentos huérfanos que permiten mejorar la calidad de vida de los pacientes que las padecen. Además, los grupos de investigación enfocados en ellas mantienen un contacto estrecho con la clínica, así como con las asociaciones de pacientes con objeto de asesorarles y facilitar que la información actualizada en relación a la búsqueda de tratamientos les llegue adecuadamente.

Para conmemorar este 28 de febrero de 2025 recogemos en este texto, a modo de abecedario de las enfermedades raras en el CIB Margarita Salas, una descripción del trabajo de investigación que realizamos actualmente en este contexto.



Alexander (enfermedad de)

La **enfermedad de Alexander** cursa con una sintomatología que puede ser muy variable dependiendo de la edad de aparición de los síntomas, cubriendo desde irritabilidad, espasticidad, problemas de coordinación, o trastornos de la marcha, hasta retraso psicomotor, convulsiones, deterioro cognitivo y trastornos neurológicos severos.

Actualmente se está revisando la prevalencia de la enfermedad. Se asumía que era de 1 paciente en 2,7 millones de personas, pero las últimas estimaciones apuntan a que puede ser más frecuente (del orden de 7-8:100.000).

La enfermedad se produce por mutaciones en el gen que codifica la proteína GFAP que se expresa en astrocitos. La proteína mutante provoca un deterioro del astrocito y lo incapacita para llevar a cabo sus funciones en el mantenimiento de otras células del cerebro. El grupo de [“Modificación postraducciona de proteínas”](#) utiliza modelos celulares para estudiar los mecanismos por los que la proteína mutante causa daño celular en el astrocito e intenta encontrar puntos en los que se pueda intervenir para atenuar este proceso.

Mantienen contactos con dos asociaciones relacionadas con esta enfermedad: ELA (*European Leukodystrophy Association*) y ENDAxD.

[Grupo “Modificación postraducciona de proteínas”](#)

Dolores Pérez Sala

Cavernomatosis Cerebral Múltiple (CCM)

Es una patología rara vascular, que afecta a las células de la capa más interna de los vasos sanguíneos, las células endoteliales. Las mutaciones en uno de estos tres genes: CCM1 (Krit), CCM2 (Malcavernina), o CCM3(PDC10) producen cavernomas. Estas son unas estructuras vasculares anómalas, con un desarrollo anormal con dilatación y circunvoluciones de las venas post-capilares que adoptan una apariencia de “mora”. Los cavernomas son múltiples y se desarrollan fundamentalmente en el cerebro, apareciendo de forma menos frecuente en médula espinal. Pueden aparecer también en hígado malformaciones cavernosas o hemangiomas vasculares. Los cavernomas crecen y comprimen el tejido nervioso provocando en consecuencia pérdida de equilibrio, migrañas, epilepsia, pequeñas hemorragias venosas y, en los casos más graves, ictus cerebral.

La prevalencia de esta enfermedad no se conoce con precisión, pero se estima que es alrededor de 1:10.000.

El grupo [“Investigación traslacional en enfermedades raras con implicación vascular: del laboratorio a los pacientes”](#) del CIB Margarita Salas lleva investigando en esta enfermedad desde el año 2020. Comenzaron estudiando el diagnóstico genético y la caracterización molecular de la patología en colaboración con la Asociación Española de Cavernomas y la doctora Ana Lopresti, neurocirujana de la Fundación Jiménez-Díaz. La investigación en esta enfermedad rara es reciente, así como la creación de la asociación, que se fundó en el año 2018.

Además del diagnóstico genético, el grupo ha avanzado con el cultivo de células de los pacientes con cavernomatosis, tanto derivadas de precursores endoteliales presentes en la sangre del paciente (BOECs, *Blood Outgrowth Endothelial Cells*) que son heterocigotas para la mutación familiar, como más recientemente a partir de las células de lesiones cavernosas procedentes de cirugías.

Las células de las lesiones cavernosas sufren una mutación adicional en el gen afectado de

los tres causantes de la CCM (CCM1, CCM2 o CCM3) que dan lugar a la lesión cavernosa. Por tanto, los pacientes son heterocigotos con un alelo normal y otro mutado en todas las células de su organismo, pero cuando se produce una segunda mutación en el alelo normal, se desarrolla la lesión del cavernoma. Los investigadores han empezado a estudiar las rutas moleculares afectadas por la enfermedad en estas células con el objetivo de conseguir diferentes cultivos de lesiones cavernosas para usarlos como modelo en la búsqueda de terapias con medicamentos ya existentes para patologías más generales que se puedan usar para esta enfermedad, usando la estrategia de reposicionamiento terapéutico. Como moléculas candidatas tenemos el propranolol, la atorvastatina y la vitamina D, solas o en combinación, así como fármacos antioxidantes como tempol y N-acetil cisteína.

En el contexto de las investigaciones sobre CCM el grupo colabora con la Asociación Española de Cavernomas, formando parte del comité de asesoramiento científico de la asociación, en contacto directo y muy estrecho con todos los pacientes y los clínicos que les han tratado. Cabe destacar, dentro de la Fundación Jiménez Díaz, a la Dra. Ana Lopresti, del departamento de Neurocirugía. Además, el grupo de investigación recibió en 2024 una ayuda económica de la asociación para continuar con sus investigaciones en este contexto. Además, actúan como representantes españoles de investigación de cavernomatosis en la ECA (*European Cavernomatosis Alliance*).

[Grupo “Investigación traslacional en enfermedades raras con implicación vascular: del laboratorio a los pacientes”](#)

Luisa María Botella

Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)

La **esclerosis lateral amiotrófica** es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la pérdida progresiva de las motoneuronas lo que produce debilidad muscular afectando a la capacidad de moverse de forma autónoma, a la comunicación oral, la deglución y la respiración. Sus causas son en estos momentos desconocidas. La mayoría de los casos son esporádicos, y solo en un porcentaje bajo (5-10%) los casos de ELA son familiares, heredándose mayoritariamente de manera autosómica dominante.

La prevalencia de la enfermedad es de 1-3:100.000 personas.

En el grupo de “[Química Médica y Biológica Traslacional](#)” del CIB Margarita Salas se investiga en la identificación de dianas farmacológicas y diseño de fármacos innovadores para enfermedades neurodegenerativas. En el contexto de la ELA, investigan una proteína que está presente de manera patológica en más del 97% de los pacientes. La proteína nuclear TDP-43 se trasloca al citoplasma, sufriendo diversas modificaciones y perdiendo su función fisiológica de control del ARN, lo que provoca que haya muchas proteínas que se expresan aberrantemente y muchas otras que dejan de expresarse. El grupo ha identificado varias moléculas de tipo fármaco, todas ellas inhibidores de quinasas que fosforilan patológicamente a TDP-43, que son capaces de recuperar la funcionalidad de TDP-43 devolviéndola a su estado fisiológico normal. Estos fármacos se han probado en modelos animales y han mostrado su eficacia, previniendo la muerte de las motoneuronas, las células del sistema nervioso que se encuentran en la médula espinal y que son las encargadas de producir estímulos que contraen los músculos de todo el organismo.

Estos investigadores colaboran con diferentes asociaciones de pacientes afectados por la ELA, destacando la Fundación Luzón, que financia parte de la investigación a través de convocatorias competitivas tales como los proyectos La Caixa Health Research (en concreto,



Talento ELA 2021) y la convocatoria UNZUE-Luzon. A través de ellos realizan todos los años una reunión divulgativa con pacientes para presentarles los resultados de la investigación. Por otra parte, Ana Martínez, responsable de este grupo, participa en las jornadas organizadas por FUNDELA para visibilización de la ELA, así como en los programas divulgativos de ADELA con los pacientes y la sociedad. Esta última asociación también les concedió una donación para financiar parte de sus trabajos de investigación. El grupo ganó el I Premio de Investigación de ELA promovido por la Fundación HNA y actualmente están en proceso de trámite de un convenio con el CSIC para financiación basal del laboratorio.

Por su parte, el grupo [“Papel de las membranas de RE asociadas a mitocondrias \(MAM\) en la homeostasis celular”](#) ha encontrado que a nivel molecular, las células de pacientes con ELA presentan síntomas aparentemente independientes, como son la disfunción mitocondrial, la desregulación de la autofagia y la dishomeostasis lipídica. Sus resultados indican que estas alteraciones moleculares son consecuencias de una disfunción primaria en la regulación de las membranas del retículo endoplasmático (RE) asociadas a la mitocondria (MAM), un dominio transitorio que se forma en áreas del RE conectadas a las mitocondrias. La formación de este dominio induce el reclutamiento temporal de múltiples enzimas metabólicas para regular coordinadamente el metabolismo de glucosa y lípidos, la homeostasis del calcio, la funcionalidad mitocondrial y la autofagia, en respuesta a cambios metabólicos. Varios grupos han vinculado defectos en la formación de MAM con la patogénesis de ELA, pero la contribución de este defecto a la enfermedad es desconocida.

Los investigadores liderados por Estela Area han validado una reducción significativa en las actividades residentes de MAM en células y modelos animales de ELA. Además, sus datos preliminares también muestran que estas alteraciones en la regulación de MAM causan alteraciones en el metabolismo de lípidos y posterior disfunción celular tanto en modelos de ELA con mutaciones en genes asociados a la enfermedad, como en células de pacientes con ELA esporádica, lo que les lleva a proponer que la disfunción de MAM es un defecto primario y temprano en la progresión de la ELA que resulta en defectos en la regulación de las vías de lípidos y la alteración progresiva en la composición lipídica de las células de ELA y la sangre de pacientes con ELA. Además, proponen que estos cambios inducidos por MAM en la composición lipídica podrían usarse como biomarcadores para el diagnóstico y la progresión de este trastorno. Este trabajo de investigación genera una nueva perspectiva donde deducir los mecanismos de disfunción de MAM y su impacto en las neuronas puede ayudar a explicar los déficits neurológicos en la ELA. Bajo este marco, integran enfoques moleculares y clínicos para comprender el mecanismo de disfunción de MAM en la ELA y sus efectos en la regulación de la homeostasis de lípidos. El uso de técnicas de lipidómica permite detectar alteraciones en la composición de muestras de sangre longitudinales de pacientes con ELA para usar como biomarcadores para diagnosticar y monitorear este trastorno complejo. Por otra parte, los cambios en los lípidos provocados por la alteración de MAM correlacionan significativamente con aumentos en los niveles de neurofilamentos en casos sintomáticos de ELA, lo que respalda su papel como trazadores para el diagnóstico y la progresión de la enfermedad.

[Grupo “Química Médica y Biológica Traslacional”](#)

Ana Martínez y Carmen Gil

[Grupo “Papel de las membranas de RE asociadas a mitocondrias \(MAM\) en la homeostasis celular”](#)

Estela Area

Glomerulopatía C3 (GC3)

La **glomerulopatía C3** es una enfermedad glomerular rara caracterizada por la acumulación de depósitos de complemento, específicamente de C3, en los glomérulos renales. Forma parte de las enfermedades mediadas por alteraciones en la regulación del sistema del complemento y es una enfermedad progresiva que lleva al fracaso renal y terapia sustitutiva. Se estima una incidencia de 1 a 2 casos por millón de habitantes al año y es más frecuente en niños y adultos jóvenes, aunque puede presentarse a cualquier edad. No se han observado diferencias significativas en cuanto a género, aunque algunos estudios sugieren una ligera predominancia masculina.

Su diagnóstico es complicado por la enorme heterogeneidad en los pacientes. La C3G se clasifica en dos formas principales: La Glomerulonefritis C3 (C3GN), con depósitos predominantes en las regiones mesangiales y subendoteliales del glomérulo y la Enfermedad por Depósitos Densos (DDD), con depósitos de alta densidad en la membrana basal glomerular. Ambas formas comparten mecanismos fisiopatológicos relacionados con la disfunción del complemento.

Los síntomas de la C3G varían según la progresión de la enfermedad, pero comúnmente incluyen proteinuria, hematuria, hipertensión arterial e insuficiencia renal. Adicionalmente, puede presentarse edema, fatiga, malestar general e infecciones recurrentes en pacientes con hipocomplementemia sostenida.

El diagnóstico requiere biopsia renal (con microscopía electrónica), estudios del complemento, análisis genéticos y detección de autoanticuerpos. La C3G es generalmente crónica y su curso es impredecible, con muchos pacientes progresando hacia enfermedad renal crónica avanzada o terminal. El tratamiento puede incluir inmunosupresores y nuevas terapias experimentales dirigidas contra el complemento, como pegcetacoplan o iptacoplan, que están mostrando resultados muy prometedores recientemente.

El grupo de [“Patología Molecular/Genética del Complemento”](#) del CIB Margarita Salas se enfoca en comprender las bases moleculares de la glomerulopatía C3 así como de otras enfermedades raras mediadas por el complemento (ver “Síndrome Hemolítico Urémico Atípico” y “Hemoglobinuria Paroxística Nocturna”), así como en mejorar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes afectados.

Los objetivos del grupo en el contexto de estas enfermedades son varios: caracterización de los mecanismos patogénicos responsables del desarrollo de estas enfermedades; desarrollo de modelos experimentales; identificación y caracterización de factores de riesgo genéticos o adquiridos; y desarrollo de herramientas diagnósticas y terapéuticas. Toda esta actividad se ha traducido en numerosos trabajos que han contribuido de manera muy significativa a avanzar en el conocimiento del papel del complemento en el desarrollo de estas enfermedades.

La actividad diagnóstica desarrollada por los investigadores del grupo se canaliza a través del Laboratorio de [Diagnóstico Genético Molecular de Complemento \(D-COM\)](#), creado hace más de 20 años en el CIB Margarita Salas. Este laboratorio, reconocido internacionalmente, es un pilar estratégico dentro del Sistema Nacional de Salud español y forma parte de la Red de Laboratorios de la Comunidad de Madrid. D-COM provee los siguientes servicios: diagnóstico integral de enfermedades mediadas por el complemento con tecnologías avanzadas como secuenciación masiva (NGS) y análisis de CNV para identificar causas genéticas; estudios bioquímicos e inmunológicos para determinar anomalías en la actividad del sistema del complemento; y búsqueda de anticuerpos contra las proteínas del complemento para

identificar formas autoinmunes de estas enfermedades raras. DCOM asesora a los clínicos con informes personalizados que interpretan los hallazgos genéticos, bioquímicos e inmunológicos en el contexto de reforzar el papel del complemento, anticipar la evolución de la enfermedad y evaluar la respuesta a tratamientos anti-complemento. DCOM, además, ayuda al consejo genético, realizando análisis genéticos en familiares asintomáticos portadores de mutaciones.

El grupo de “Patología Molecular/Genética del Complemento” colabora activamente con asociaciones de enfermos, como ASHUA, asesorando y participando en sesiones informativas con los pacientes y sus familiares, explicando las bases moleculares de estas enfermedades, así como su diagnóstico y tratamiento.

Además, y en el contexto de la glomerulopatía C3, el grupo de [“Biología Estructural de las Interacciones Huésped-Patógeno”](#) del CIB Margarita Salas ha desarrollado anticuerpos y otros tipos de compuestos biológicos capaces de bloquear la activación del complemento que causa los síntomas de la enfermedad, así como modificar estos anticuerpos con sondas fluorescentes para poder aplicarlos en el diagnóstico temprano de la enfermedad.

[Grupo “Patología Molecular/Genética del Complemento”](#)

Santiago Rodríguez de Córdoba

[Grupo “Biología Estructural de las Interacciones Huésped-Patógeno”](#)

Cristina Vega

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)

La **hemoglobinuria paroxística nocturna** es un trastorno sanguíneo raro causado por una mutación somática en el gen PIGA, que afecta la síntesis de proteínas ancladas a GPI (glicosilfosfatidilinositol) en la membrana celular. Esto hace que los glóbulos rojos sean más susceptibles a la destrucción mediada por el complemento.

Se estima una prevalencia de 1 a 5 casos por millón de personas. Y aunque puede diagnosticarse a cualquier edad, es más frecuente en adultos jóvenes y en regiones donde son comunes las enfermedades hematológicas relacionadas, como la anemia aplásica.

La HPN presenta una amplia variedad de síntomas debido a tres mecanismos principales: hemólisis intravascular, trombosis y disfunción de la médula ósea. Sin tratamiento, la supervivencia media es de 10 a 15 años desde el diagnóstico. Los principales factores pronósticos son la severidad de la hemólisis, la presencia de trombosis y la disfunción medular.

Las terapias específicas han mejorado significativamente la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Actualmente, el tratamiento se basa en inhibidores del complemento terminal, como eculizumab o ravulizumab, y en casos severos y refractarios a estos, con inhibidores proximales, como pegcetacoplan o iptacoplan.

Para más información en relación a las investigaciones realizadas por el grupo de “Patología Molecular/Genética del Complemento”, ver la sección dedicada a la [Glomerulopatía C3 \(GC3\)](#).

[Grupo “Patología Molecular/Genética del Complemento”](#)

Santiago Rodríguez de Córdoba

Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)

La **hipertensión arterial pulmonar** es una patología caracterizada por un aumento crónico de la presión arterial pulmonar media en reposo (>20 mmHg). Con el tiempo, esta presión elevada en la circulación pulmonar deriva en sobrecarga del ventrículo derecho e hipertrofia, lo que termina provocando insuficiencia cardíaca derecha y muerte prematura. En países económicamente desarrollados los datos indican una prevalencia de entre 48-55 casos por millón de habitantes, con un porcentaje mayor en mujeres en el año 2021. Recientemente, se ha demostrado un aumento de prevalencia en el grupo de edad de entre 75-79 años, los cuales presentan generalmente otras patologías cardiovasculares.

Los síntomas más graves de la enfermedad están principalmente relacionados con el mal funcionamiento del corazón y, en estadios más tempranos de la enfermedad, los pacientes suelen sentir dificultades al hacer ejercicio. El síntoma más común es la falta de aire (disnea) incluso con esfuerzos leves, que puede ir acompañado de otros signos como fatiga, dolor torácico, agotamiento rápido y/o taquicardia.

En el grupo de [“Farmacología Experimental y Nuevas Dianas en Desórdenes Cardiopulmonares”](#) trabajan en objetivos diferentes y a la vez complementarios con el fin de ayudar en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad mientras profundizan en la mejor comprensión de las características de la misma.

Un problema con el que se encuentran los pacientes de HAP es la dificultad en el diagnóstico de la enfermedad y clasificación dentro de ella, lo que complica también la pauta de tratamiento que deben seguir. En el grupo del CIB Margarita Salas trabajan mano a mano con los principales hospitales de referencia en España, con muestras de los pacientes y analizan diferentes moléculas presentes en plasma como herramienta para ayudar en el diagnóstico de la enfermedad, así como para evaluar qué terapia sería más efectiva en vista de una medicina personalizada y de precisión.

El principal desafío para encontrar terapias para enfermedades raras como la HAP es comprender la enfermedad en todos sus niveles para así entender dónde se encuentra el inicio de la misma y poder dirigir las terapias con el objetivo de curar la enfermedad. Los investigadores trabajan con diferentes modelos de la enfermedad para evaluar la contribución de distintos tipos celulares al desarrollo de la enfermedad y su interacción. En concreto, estudian el endotelio, la capa en contacto con la sangre presente en los vasos sanguíneos, que se encuentra dañada en HAP y la capa de células musculares lisas que se encuentra engrosada en la enfermedad. El conocimiento de la afección a nivel celular que causa la HAP ayuda a identificar posibles dianas y estrategias terapéuticas. Sus hipótesis se validan en modelos en ensayos preclínicos con la esperanza de que pueda trasladarse a ensayos con pacientes como cura contra la HAP.

El grupo de investigación tiene una estrecha relación con la Fundación contra la Hipertensión Pulmonar, cuyos fines son la atención psico-social y sanitaria y la investigación científica y genética, mediante proyectos financiados por la asociación, con un foco en la divulgación a la sociedad. Así, la Fundación es invitada anualmente a las reuniones científicas de la comunidad de investigación en HAP, para compartir los avances, y a su vez los investigadores participan en encuentros anuales con pacientes para conocer de cerca los problemas a los que estos se enfrentan.

[Grupo “Farmacología Experimental y Nuevas Dianas en Desórdenes Cardiopulmonares”](#)
Eduardo Oliver

Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS)

El **Síndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford** es una enfermedad rara caracterizada por envejecimiento acelerado, aterosclerosis generalizada y muerte prematura a una edad aproximada de 15 años, principalmente debida a insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio o ictus. Provoca, entre otros, retrasos en la tasa de crecimiento, alopecia, y tiene prevalencia de enfermedades cardiovasculares.

Afecta a 1:18.000.000-20.000.000 de personas y es una enfermedad genética muy rara causada por una mutación en el gen LMNA que da lugar a la síntesis de una proteína tóxica denominada progerina. En la actualidad solo hay un medicamento –lonafarnib– aprobado para el tratamiento de HGPS que aumenta la esperanza de vida de los pacientes unos 4 años, pero todavía no existe una cura definitiva de la enfermedad. Una de las principales causas de muerte en pacientes de HGPS es el fallo cardiaco como consecuencia de alteraciones en los vasos sanguíneos.

El grupo de **“Envejecimiento Vascular”** del CIB Margarita Salas trabaja en estrecha colaboración con el Dr. Vicente Andrés (CNIC) para comprender los efectos nocivos de progerina en distintos componentes de la pared arterial y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que mejoren el funcionamiento del sistema circulatorio de los pacientes. Para realizar estos estudios, los investigadores emplean modelos de HGPS en ratón que permiten la síntesis o eliminación de progerina en tipos celulares específicos, así como tecnología avanzada incluyendo análisis transcriptómicos de célula única.

El grupo participa en reuniones internacionales bianuales organizadas por la *Progeria Research Foundation* (EE. UU.), donde los investigadores tienen la oportunidad de interactuar con pacientes de HGPS y sus familias facilitándoles conocer de primera mano los problemas médicos y sociales a los que se enfrentan los afectados por HGPS, así como transmitirles directamente los últimos avances en el campo. Además, han colaborado en proyectos de investigación financiados en parte por la *Progeria Research Foundation* y la Asociación Progeria Alexandra Peraut (España), ambos concedidos al Dr. Vicente Andrés (CNIC) como investigador principal.

Por otra parte, el grupo de **“Epigenética y Senescencia Celular”** también está interesado en estudiar los mecanismos moleculares de esta enfermedad, ya que es el caso humano más severo de envejecimiento prematuro. Para ello, usan células de estos pacientes con la finalidad de investigar qué mecanismos moleculares son parecidos a los que caracterizan el envejecimiento humano y también qué diferencia existe entre ambos.

Grupo “Envejecimiento Vascular”

Ignacio Benedicto

Grupo “Epigenética y Senescencia Celular”

Ana O’Loghlen



Retinosis Pigmentaria (RP)

La **retinosis pigmentaria** es un grupo de enfermedades oculares poco comunes que afectan a la retina (la capa de tejido sensible a la luz en la parte de atrás del ojo) haciendo que sus células se deterioren lentamente, lo que causa pérdida de la visión. Es una enfermedad neurodegenerativa causada por más de 3.000 mutaciones en más de 80 genes. Hasta el momento, la RP no es prevenible ni cuenta con un tratamiento generalizable debido a su amplia diversidad genética.

Tiene una prevalencia de 1:4.000 y causa inicialmente ceguera nocturna y, progresivamente, pérdida de visión periférica, visión túnel, ceguera legal y ceguera total.

La investigación del grupo [“Laboratorio 3D: Desarrollo, Diferenciación y Degeneración”](#) busca profundizar en el conocimiento de las bases moleculares y celulares de la RP, como un paso previo indispensable para el desarrollo de posibles terapias. En la actualidad, el grupo estudia la respuesta inmune innata y el papel de la microglía, un mediador esencial de dicha respuesta, con el objetivo de identificar nuevas dianas terapéuticas que permitan desarrollar tratamientos neuroprotectores para la RP. Buscan identificar alteraciones tempranas que expliquen cómo las múltiples mutaciones causantes de la enfermedad convergen en procesos comunes implicados en la pérdida de la visión. Además, realizan pruebas de concepto para el desarrollo de tratamientos independientes de la mutación causante, lo que permitiría su aplicación a un amplio grupo de pacientes. En su investigación, evalúan tanto fármacos disponibles respaldados por la literatura científica como compuestos experimentales desarrollados por grupos de investigación en química médica y empresas de base tecnológica, con el objetivo de aplicarlos en su sistema modelo. El grupo tuvo una experiencia previa en la transferencia de conocimiento a través de una empresa de base tecnológica enfocada en el desarrollo de tratamientos para pacientes de RP. Además, mantienen colaboraciones documentadas con publicaciones conjuntas con varios grupos nacionales e internacionales que comparten intereses similares.

La RP es una enfermedad rara con un impacto significativo a nivel personal, familiar y social, por lo que la labor de estos investigadores responde a una necesidad médico-social. Así, colaboran con FARPE (Federación de Asociaciones de Retinosis Pigmentaria de España) y FUNDALUCE (Fundación Lucha Contra la Ceguera) desarrollando proyectos apoyados, dando charlas, publicando artículos en la revista Visión y participando en actividades sociales y de apoyo a los afectados y sus familias.

[Grupo “Laboratorio 3D: Desarrollo, Diferenciación y Degeneración”](#)

Enrique J. de la Rosa y Catalina Hernández

Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa)

También conocido como **síndrome hemolítico urémico mediado por complemento**, es una enfermedad rara que afecta a adultos y niños, con una prevalencia estimada de 2 casos por millón de habitantes al año. Frecuentemente se asocia a mutaciones en genes relacionados con el sistema del complemento. El SHUa es una microangiopatía trombótica (MAT) sistémica, cuyas manifestaciones clínicas clave incluyen una tríada clásica: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda (IRA). Adicionalmente, puede

presentarse compromiso multiorgánico, síntomas gastrointestinales, hipertensión arterial severa o manifestaciones cutáneas.

Debido a que sus síntomas son similares a los de otras formas de SHU, como la púrpura trombótica trombocitopénica, el STEC-SHU y las MAT secundarias, el diagnóstico del SHUa requiere pruebas específicas, entre ellas: medición de la actividad del complemento, identificación de mutaciones genéticas, detección de anticuerpos anti-factor H y exclusión de infecciones por *E. coli* o toxina shiga, así como evaluación de la actividad ADAMTS13.

El SHUa es una enfermedad grave que requiere un manejo rápido y especializado. Las terapias actuales se enfocan en la inhibición del complemento.

Para más información en relación a las investigaciones realizadas por el grupo de “Patología Molecular/Genética del Complemento”, ver la sección dedicada a la [Glomerulopatía C3 \(GC3\)](#).

[Grupo “Patología Molecular/Genética del Complemento”](#)

Santiago Rodríguez de Córdoba

Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT) o Enfermedad de Rendu-Osler-Weber

La **telangiectasia hemorrágica hereditaria** es una patología rara vascular, que afecta a las células endoteliales situadas en la capa más interna de los vasos sanguíneos. Los síntomas clínicos son también criterios diagnósticos y son los llamados criterios de Curaçao que incluyen: sangrados nasales espontáneos y recurrentes, aumentando con la edad; telangiectasias o manchas mucocutáneas de color rojo-púrpura; malformaciones arteriovenosas en órganos internos (pulmón, hígado, cerebro y tracto gastrointestinal) y herencia genética autosómica dominante que en un 90% de los casos se debe a mutaciones en los genes ENG y ALK1.

La prevalencia de la enfermedad es de 1:5000.

El grupo de [“Investigación traslacional en enfermedades raras con implicación vascular: del laboratorio a los pacientes”](#) lleva investigando en esta enfermedad desde el año 2002, empezando por el diagnóstico genético y la caracterización molecular de la patología en colaboración con los médicos del hospital de Sierrallana/Valdecilla (Cantabria), que fueron el primer centro de referencia para tratar pacientes de HHT en España. En el ambiente de colaboración entre la investigación, los médicos y los pacientes, se fundó en 2004 la asociación de HHT.

Además del diagnóstico genético, y del estudio de las rutas moleculares afectadas por la enfermedad, han desarrollado una búsqueda de terapias con medicamentos existentes usados en patologías más generales (reposicionamiento terapéutico). Para ello usan como modelo, cultivos primarios derivados de precursores endoteliales presentes en la sangre de pacientes (BOECs, *Blood Outgrowth Endothelial Cells*), cultivando estas células con diferentes fármacos y viendo el efecto en la recuperación de la función de las células endoteliales en el laboratorio.

Para la HHT, el grupo ha obtenido la designación por parte de la EMA (*European Medicines Agency*) de tres fármacos para disminuir el sangrado en los pacientes, raloxifeno (2010) y bazedoxifeno (2014) para su uso oral, y el etamsilato (2018) para uso tópico en pulverizaciones nasales.

Los investigadores del grupo colaboran con diversas asociaciones de pacientes de HHT, destacando la Asociación HHT España de la que el grupo es co-fundador y forma parte de su comité de asesoramiento, teniendo un contacto directo y muy estrecho con los pacientes y los clínicos que los atienden. Además, han recibido ayuda económica para la investigación desde el año 2012 hasta el presente, existiendo un convenio activo entre la asociación HHT y el laboratorio. Además, el grupo forma parte activa de la Federación Europea de HHT como representante de la investigación de la HHT en España, formando parte de su comité asesor de investigación y del CAB (*Community Advisory Board*). También mantienen relación con la ePAG (*European Patient Association Group*) de HHT, siendo Luisa-María Botella representante de los pacientes españoles en la red europea de enfermedades vasculares (VASCERN), subgrupo HHT.

[Grupo “Investigación traslacional en enfermedades raras con implicación vascular: del laboratorio a los pacientes”](#)

Luisa María Botella

Von Hippel Lindau (VHL) (enfermedad de)

La **enfermedad de von Hippel Lindau** es un cáncer hereditario raro, que da lugar a la aparición de hemangioblastomas en el sistema nervioso central (SNC, cerebelo, bulbo raquídeo y médula), retina y saco endolinfático. Además, puede producir carcinoma renal de células claras y tumores neuroendocrinos en páncreas y feocromocitoma.

Su prevalencia es de 1:35.000 y se transmite de forma autosómica dominante. El gen causante de la enfermedad es Vhl.

Los hemangioblastomas son tumores complejos compuestos por células endoteliales, células de musculatura lisa y células mesenquimales (desdiferenciadas). Para que aparezcan los tumores se precisa el “*second-hit*” o segunda mutación en el gen Vhl, ya que los pacientes son heterocigotos para la mutación en la línea germinal.

El grupo “[Investigación traslacional en enfermedades raras con implicación vascular: del laboratorio a los pacientes](#)” lleva investigando en esta enfermedad desde el año 2012, colaborando con la Fundación Jiménez Díaz, en concreto con el departamento de neurocirugía. Se han obtenido más de cien cultivos celulares derivados de los excedentes de las cirugías de cada paciente, tanto de tumores del SNC como de carcinomas renales. Estos cultivos son un modelo personalizado de cada paciente. Se han hecho tratamientos *in vitro*, con el fármaco propranolol, usado normalmente en hipertensión, migraña y arritmias, consiguiendo la disminución de la división tumoral y llevando las células cancerosas a una muerte controlada.

Con el propranolol se han hecho ensayos tanto en cultivos celulares de VHL, como en tumores inducidos en ratones por inoculación de células VHL. En todos los casos se ha obtenido una disminución del crecimiento celular. Entre 2015 y 2017 se realizó un ensayo clínico tratando pacientes con hemangioblastomas de retina durante 1 año, con resultados positivos frenando el crecimiento de estos tumores. En el año 2017 el grupo obtuvo la designación por la EMA del propranolol como medicamento huérfano para el tratamiento de la enfermedad de VHL. Éste es un medicamento β -bloqueante adrenérgico no selectivo que actúa en receptores cardíacos β_1 y no cardíacos β_2 .

Las dosis de propranolol necesarias para la ralentización del crecimiento tumoral producen

como efecto secundario la bajada de la tensión arterial y del ritmo cardíaco, que no son bien toleradas por todos los pacientes. Es por ello que los investigadores buscan un β -bloqueante adrenérgico que sólo actúe sobre los receptores no cardíacos β_2 . Revisando la literatura farmacológica de los años 80, localizaron la descripción de la molécula IC1118,551, que actúa solo sobre los receptores β_2 , pero que nunca llegó a comercializarse. Trabajando con ella, han podido demostrar que el bloqueo de los receptores β_2 adrenérgicos produce el efecto terapéutico, disminuyendo la tasa de división de los tumores de VHL. Actualmente, y en colaboración con Cyclepharma, están realizando las pruebas preclínicas del IC1118,551, para poderlo llevar a fases clínicas.

En el contexto de esta enfermedad, los investigadores colaboran con la Alianza de Familias de VHL España; teniendo un contacto directo y muy estrecho con los pacientes y los clínicos que los atienden, además de haber recibido ayuda económica de la alianza tanto en forma de proyectos como de contratos doctorales.

[Grupo “Investigación traslacional en enfermedades raras con implicación vascular: del laboratorio a los pacientes”](#)

Luisa María Botella

Xerodermia pigmentosa o xeroderma pigmentoso (XP)

La **xerodermia pigmentosa** está causada por un mal funcionamiento de algunas proteínas implicadas en la reparación del ADN, conocidas como proteínas XP.

Es una enfermedad con una prevalencia de 1:1.000.000 en EE.UU. y Europa caracterizada por una sensibilidad extrema a cambios inducidos por los rayos ultravioleta (UV) en la piel y los ojos, y múltiples cánceres de piel.

En el grupo de [“Estructura de Ensamblados Macromoleculares”](#) del CIB Margarita Salas se emplean la cristalografía de rayos X y la crio-microscopía electrónica para comprender el funcionamiento de estas proteínas y sus complejos. Los investigadores han obtenido la estructura atómica de una de las proteínas XP en complejo con el ADN, lo que les ha permitido comprender por qué ciertas mutaciones en dicha proteína provocan la xerodermia pigmentosa. En la actualidad estudian la estructura de diversos complejos formados por las proteínas XP asociadas al ADN que deben reparar con el objetivo de profundizar en el mecanismo molecular de esta enfermedad para desarrollar aplicaciones biomédicas.

[Grupo “Estructura de Ensamblados Macromoleculares”](#)

Carlos Fernández Tornero



#RARE
DISEASE
DAY

MORE THAN
YOU CAN IMAGINE

FEB 28
2025

