

## Las enfermedades raras y el albinismo

El albinismo no es una enfermedad, sino una condición genética. Una persona no sufre o padece albinismo, sino que “es” una persona con albinismo. De la misma manera que una persona con acondroplasia (enanismo) o pelirroja o con una sordera congénita tampoco son personas enfermas. Son personas con otras condiciones genéticas, que portan mutaciones en determinados genes que producen unas manifestaciones específicas (piel y cabellos blancos en el albinismo, enanismo en la acondroplasia, pelo rojizo y pecas en las personas pelirrojas, falta total o parcial de audición en las personas con sordera congénita). Las personas con albinismo manifiestan estas características genéticas especiales que portan y que hacen que sean distintas a las demás, como cualquier otra condición genética, como cualquiera de nosotros.

Todos somos mutantes y por eso todos somos diferentes. Todos portamos mutaciones en muchos genes; mutaciones que transmitimos a nuestros hijos. Aunque, afortunadamente, manifestemos solamente unas pocas consecuencias de tales mutaciones. En general, esto solamente ocurre cuando tenemos las dos copias incorrectas de un mismo gen. Normalmente, de cada gen siempre tenemos dos copias: la que heredamos de nuestro padre y la que heredamos de nuestra madre. Así pues, mientras por lo menos una de esas copias sea funcional,

el gen podrá seguir realizando su función. La copia correcta compensará la falta de función de la copia incorrecta o no funcional, la copia mutante. Ahora bien, si se da la circunstancia de que para un gen determinado ambas copias son incorrectas (ambas portan alguna mutación, que puede ser la misma o distinta para cada copia del gen), entonces se manifestará la condición genética y aparecerá el albinismo, el enanismo, la sordera congénita o el pelo rojizo, según corresponda.

No siempre es necesario que las mutaciones aparezcan en las dos copias de un gen para que aparezcan las consecuencias de una condición genética. En general esto ocurre con los genes situados en los cromosomas no sexuales, pues los genes de los cromosomas sexuales, en particular los del cromosoma X, tienen un comportamiento distinto. Nosotros, los humanos, tenemos 23 pares de cromosomas, 22 de ellos son los llamados “autosomas” mientras que el último par es el llamado “sexual”, que diverge según el sexo. Las mujeres tienen dos cromosomas X (por eso se identifican como XX), mientras que los hombres tienen un cromosoma X y un cromosoma Y (por eso se identifican como XY).

El cromosoma Y es el más pequeño de todos los cromosomas y apenas contiene información genética, aunque la que contiene es muy relevante. Por ejemplo, los genes del cromosoma Y son los que determinan que un embrión humano se desarrolle como varón y no como mujer, que es el programa de desarrollo por defecto que seguirían todos los embriones humanos en ausencia de los genes del cromosoma Y. En general, sabemos que para que aparezca una condición genética son necesarias mutaciones en las dos copias de un gen. Sin embargo, en el caso de los genes del cromosoma sexual X, dado que los varones no tienen una segunda copia del cromosoma X, solamente con heredar una copia mutada ya manifiestan la condición genética. La presencia de una mutación en un gen del cromosoma X en un varón determina la aparición de los síntomas o consecuencias fisiológicas de esa condición genética, dado que no puede compensarse esa mutación en el X con otra funcional del

mismo gen en el cromosoma Y, que no contiene una copia del mismo gen.

Uno de los tipos de albinismo está asociado a mutaciones en un gen situado en el cromosoma X. Por eso, generalmente, son varones los que presentan este tipo de albinismo, denominado albinismo ocular (OA1), mientras que las mujeres son habitualmente meras transmisoras de la mutación y no suelen manifestar la condición genética (a no ser que hayan heredado tanto de su padre como de su madre sendas copias de cromosomas X portadoras, las dos, de mutaciones en el mismo gen).

Normalmente reconocemos a una persona con albinismo por su poca o nula pigmentación, aunque esta característica no sea la que más le preocupe. Son personas de pelo y piel blancas, de ojos rojizos, que destacan entre el resto fácilmente. Sin embargo, esta falta de pigmentación no es el principal problema que presentan. En realidad, las personas con albinismo tienen una discapacidad visual importante, aunque variable entre personas, que es la que limita de forma relevante sus vidas. Esa pérdida de visión, esa visión deficiente es lo que de verdad es característico y altamente discapacitante para las personas con albinismo. Adicionalmente, muchas de ellas (pero no todas) presentan estas pérdidas características de pigmentación, que históricamente fue lo primero que se detectó y de ahí surgió el nombre de esta condición genética: albinismo.

Por lo tanto, lo primero que hay que establecer, de forma inequívoca, es que el albinismo es una condición genética. Hoy en día conocemos nada menos que 20 genes (de los más de 20.000 que tenemos en nuestro genoma) que, cuando dejan de funcionar, o lo hacen de forma incorrecta, determinan la aparición de alguno de los también 20 tipos de albinismo que conocemos. A lo largo de los años ha ido aumentando nuestro conocimiento sobre albinismo y la base genética del mismo, y hemos ido descubriendo nuevos genes cuya pérdida o falta de actividad está intrínsecamente ligada a alguno de los tipos de albinismo. Una persona con albinismo puede portar

mutaciones en su genoma en, por ejemplo, el gen de la tirosinasa (TYR), que es uno de los 20 genes asociados a esta condición genética y, además, uno de los esenciales para la fabricación de pigmento, de la melanina, en células especializadas, como son los melanocitos. De igual manera, una persona con acondroplasia porta mutaciones en el gen FGF3 y por eso manifiesta el enanismo característico de esta otra condición genética.

El albinismo es una condición genética poco frecuente en la población. Probablemente el lector o lectora de este libro, si no ha tenido trato con personas con albinismo, recuerde haber visto a una o dos personas con esta condición a lo largo de toda su vida. O quizás no recuerde haber visto ninguna. Esto suele ser así para muchas condiciones genéticas que, ahora sí, se conocen globalmente con el nombre de “enfermedades raras”. Esta es la denominación epidemiológica y así las estudiamos e investigamos, agrupándolas como enfermedades raras, y así constan en los sistemas nacionales de salud. Sin embargo, como he explicado en párrafos anteriores, en realidad muchas de estas enfermedades raras, que esencialmente determinan la aparición de características corporales especiales o limitaciones sensoriales específicas, como el albinismo, son condiciones genéticas.

Las enfermedades raras, o poco frecuentes o de baja prevalencia, se definen atendiendo únicamente a un criterio numérico en la población. Decimos que las enfermedades raras son aquellas que afectan a menos de 5 personas de cada 10.000, o, lo que es lo mismo, a menos de 1 de cada 2.000 personas. Estos porcentajes no son iguales en todos los países. En la Unión Europea, la definición de enfermedad rara es la que he presentado, esto es, aquella que afecta a menos de 1 de cada 2.000 personas. Sin embargo, en Estados Unidos contabilizan como enfermedades raras aquellas que afectan a menos de 200.000 estadounidenses. Esto vendría a traducirse, teniendo en cuenta su población actual (326 millones de personas en 2017), a algo más de 1 de cada 1.600 norteamericanos, aproximadamente. De alguna manera, las enfermedades

raras son menos “raras” en Estados Unidos en relación a cómo se consideran en la Unión Europea.

Puede ser difícil comprender estos números y darnos cuenta de cómo de “poco frecuente” o “rara” es una enfermedad (o condición genética) que afecta a menos de 1 de cada 2.000 personas. Podemos recurrir a algunas equivalencias o referencias populares que nos pueden ayudar a entender el concepto estadístico de “raro” o “poco frecuente”. Cuando decimos que una enfermedad es rara es el equivalente a decir menos de 40 personas en el estadio de fútbol Santiago Bernabéu del Real Madrid repleto (que tiene 81.044 asientos) o, de forma similar, a menos de 50 personas en el Camp Nou del FC Barcelona también a plena capacidad (con 99.354 asientos).

Las enfermedades raras lo primero que tienen de extraño es su nombre y eso causa no pocas confusiones e incomodidades a las familias con algún miembro con una enfermedad así. La palabra “rara” puede tener connotaciones negativas y molestar a las personas afectadas, tildándolas de extrañas, de inhabituales y de extravagantes. “Rara” también es un término que puede discriminar y separar a las personas afectadas y sus familias. Conviene tener claro que para una familia que tenga alguno de sus miembros afectados por alguna de las enfermedades raras esta situación ya no tiene nada de rara. Se convierte en una circunstancia habitual, es la realidad, el día a día de esa familia.

Ya he comentado que los conceptos de “enfermedad” y de “rara” son discutibles y pueden tener una percepción distinta, negativa, entre los pacientes afectados o entre sus familiares. Igualmente, otra palabra que viaja con estos términos es el concepto de persona “normal”, de “normalidad”, por oposición a una persona con una enfermedad rara. Porque, pensémoslo por un instante: ¿quién es normal? Nadie es normal, todos somos distintos, todos somos mutantes. Todos somos portadores de mutaciones que determinan nuestro aspecto, cómo somos, y nuestra propensión, mayor o menor, a padecer o desarrollar una determinada patología. Lo único