

Agradecimientos	xi
Prólogo	xiii
Prefacio	xv

PARTE I

Conocimiento del problema

1. ¿Qué son las enfermedades raras y por qué las atendemos?	3
1.1 Definición de enfermedad rara	3
1.2 Progresos considerables en las enfermedades raras	5
Bibliografía	8
2. ¿Qué son las enfermedades comunes?	9
2.1 Las enfermedades comunes del ser humano componen una lista corta pero aterradora	9
2.2 El declive reciente en los progresos contra las enfermedades comunes	13
2.3 ¿Por qué los investigadores médicos no han logrado erradicar las enfermedades comunes?	15
Bibliografía	18
3. Seis observaciones para ponderar durante la lectura de este libro	21
3.1 Las enfermedades raras se diferencian, desde el punto de vista biológico, de las comunes	21
3.2 Las enfermedades comunes suelen afligir a los adultos; las enfermedades raras afectan, a menudo, a los niños	22
3.3 Las enfermedades raras suelen portar un patrón hereditario mendeliano. Las enfermedades comunes no siguen un patrón mendeliano	24
3.4 Las enfermedades raras ocurren, a menudo, en forma de síndromes que dañan varios órganos o sistemas fisiológicos, con frecuencia de modo sorprendente. Las enfermedades comunes no suelen ser sindrómicas (v. sección 10.1)	26

3.5	Los factores ambientales desempeñan una misión cardinal en la causa de las enfermedades comunes y, en menor medida, en la de las enfermedades raras hereditarias	30
3.6	La diferencia entre las tasas de aparición de las enfermedades raras, en comparación con las comunes, es profunda; a menudo, el factor es de un millar	32
3.7	Hay muchas más enfermedades raras que comunes	38
	Bibliografía	39

PARTE II

Lecciones raras para las enfermedades comunes

4.	Envejecimiento	43
4.1	Patrones normales de envejecimiento	43
4.2	Envejecimiento e inmortalidad	45
4.3	Trastornos por envejecimiento prematuro	47
4.4	El envejecimiento como enfermedad de las células no renovables	51
	Bibliografía	57
5.	Enfermedades del corazón y de los vasos sanguíneos	59
5.1	Ataque al corazón (infarto de miocardio)	59
5.2	Miocardiopatías raras de base desmosómica	65
5.3	Muerte súbita y enfermedades raras que se ocultan detrás de episodios clínicos inexplicables	69
5.4	Hipertensión y obesidad: rasgos cuantitativos con comorbilidad cardiovascular	74
	Bibliografía	80
6.	Enfermedades infecciosas e inmunodeficiencias	83
6.1	La carga de las enfermedades infecciosas humanas	83
6.2	Taxonomía biológica: por qué las enfermedades infecciosas raras se mezclan con las enfermedades infecciosas comunes	88
6.3	Propiedades biológicas de las enfermedades infecciosas raras	93
6.4	Enfermedades raras de etiología desconocida	97
6.5	Los hongos como microorganismo infeccioso modelo de las enfermedades raras	101
	Bibliografía	105
7.	Enfermedades de la inmunidad	107
7.1	Estado inmune y expresión clínica de las enfermedades infecciosas	107
7.2	Enfermedades autoinmunes	116
	Bibliografía	119

8. Cáncer	121
8.1 Los cánceres raros se diferencian de los frecuentes en sus fundamentos	121
8.2 Desarrollo dicotómico de los cánceres raros y de los frecuentes	122
8.3 Genética de los cánceres raros y de los frecuentes	126
8.4 Uso de las enfermedades raras para entender la carcinogenia	134
Bibliografía	138

PARTE III

Relaciones fundamentales entre las enfermedades raras y las comunes

9. Causalidad y límites de la genética moderna	143
9.1 El significado impropio de la causalidad biológica	143
9.2 La complejidad de las denominadas enfermedades raras monogénicas	149
9.3 Un trastorno monogénico y muchos genes	154
9.4 Variación génica y límites de la farmacogenética	157
9.5 Fenocopias ambientales de enfermedades raras	160
Bibliografía	166
10. Patogenia: la sombra de la causalidad	169
10.1 El misterio de la especificidad tisular	169
10.2 Regulación celular y epigenómica	176
10.3 Fenotipo de la enfermedad	182
10.4 Disección de las vías utilizadas por las enfermedades raras	184
10.5 Lesiones precursoras y progresión de la enfermedad	187
Bibliografía	189
11. Cómo entender las diferencias fundamentales entre las enfermedades raras y las comunes	191
11.1 Revisión de lo fundamental a la luz de lo ocasional	191
11.2 Un viaje a Montecarlo: de cómo las variantes normales expresan un fenotipo de enfermedad	204
11.3 Cómo asociar los genes a enfermedades comunes	207
11.4 Mutación frente a variación	209
Bibliografía	213
12. Cómo entender las relaciones entre las enfermedades raras y las comunes	217
12.1 Genes compartidos	217
12.2 Fenotipos compartidos	221
Bibliografía	224

