

SARA MARSAL

Directora del Grup de Recerca de Reumatologia del Institut de Recerca del Hospital Universitari Vall d'Hebron

## “Es preciso desarrollar herramientas que permitan una mayor aplicación del conocimiento”

Reconocido como el primer grupo en realizar un estudio de genoma completo en España, el Grup de Recerca en Reumatologia (GRR) es un grupo de investigación biomédica especializado en el estudio genómico de las enfermedades inflamatorias crónicas, especialmente las del aparato locomotor, como la artritis reumatoide. Integrado en el Institut de Recerca de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron y actualmente ubicado en el Parc Científic de Barcelona, su fin último es generar un conocimiento que contribuya al avance en los tratamientos de estas patologías, en el marco de la Medicina Individualizada. Nos lo explica su directora, quien subraya además la necesidad de seguir obteniendo recursos —ya sean públicos o por parte de inversiones privadas— que permitan seguir avanzando en investigación y desarrollo.

**Dra., comencemos por situar el tema: ¿Qué se conoce por Enfermedades IMID? ¿Cuál es su grado de prevalencia y en qué punto estamos a nivel de tratamientos?**

Se conoce como IMID - en relación a las siglas de Immune Mediated Inflammatory Disease - a las enfermedades inflamatorias crónicas, como la psoriasis y la artritis psoriásica, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide o la enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Presentan una prevalencia del 5-7%, provocan una alta discapacidad al paciente y a la vez generan un elevado coste socio sanitario. En la última década se han conseguido grandes avances en el diagnóstico y el tratamiento de estas enfermedades, de manera que muchos de los pacientes - con un seguimiento adecuado- pueden llevar una vida prácticamente normal y reincorporarse al mercado laboral. Sin embargo, aún queda mucho por descubrir, ya que un elevado porcentaje de pacientes no responden al tratamiento o bien éste pierde eficacia. Además, aún no se dispone de herramientas robustas que permitan un diagnóstico precoz y una mejor clasificación en subgrupos clínicos bien definidos. Es preciso por tanto, seguir trabajando en esta área, con el evidente respaldo de recursos públicos y de nuevas inversiones privadas. La investigación puede ser un excelente área de inversión para empresas privadas.

**¿Qué aporta el uso de las nuevas tecnologías de análisis masivo? ¿Qué consiguen?**

El uso actual de las nuevas tecnologías de análisis masivo permite utilizar información genética y de otro tipo para identificar dichos subgrupos clínicos, diagnosticar de forma precoz y poder indicar tratamientos de forma específica - y por tanto más eficaces y con menos efectos secundarios - en la línea de los objetivos fundamentales de la denominada Medicina Individualizada. Dichas tecnologías surgieron a principios de esta década, provocando un auténtico cambio conceptual en el campo de la biomedicina. Por ejemplo, mediante la tecnología de la miniaturización o robótica se han podido diseñar unos nuevos chips que permiten el análisis de diferentes moléculas. Estos avances han revolucionado el marco de trabajo de los investigadores, abriéndonos el camino para poder analizar, en lugar de solo un gen, toda la variación genética de un individuo. Las nuevas tecnologías aportan en general una mayor rapidez, mayor precisión (se pueden analizar muchos marcadores) y permiten el análisis en paralelo de múltiples muestras. Permiten, en definitiva, ver las enfermedades de una forma más completa. La creación de nuestro grupo en el 2001, prácticamente al tiempo que emergían es-

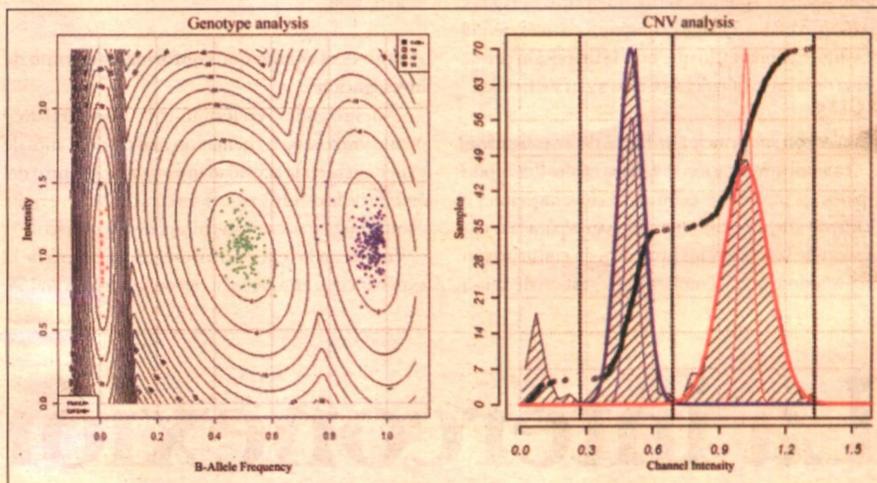
“La investigación puede ser un excelente área de inversión para empresas privadas”

“Los investigadores necesitamos respaldo en forma de recursos para seguir avanzando”

tas técnicas, nos permitió asimilarlas de una manera más directa e iniciar nuestras investigaciones con su impulso.

**¿La aplicación de las nuevas tecnologías en este campo plantea algún reto?**

Plantea importantes desafíos. El primero de ellos está relacionado con la necesidad de obtener datos clínicos y muestras biológicas de calidad de un número elevado de pacientes, imprescindibles para determinar fenotipos bien definidos. Para ello es condición imprescindible establecer colaboraciones entre investigadores clínicos, cuya experiencia en la práctica asistencial y el rigor en la obtención de las variables clínicas garanticen dicha calidad. En este marco colaborativo, desde 2006 coordino un proyecto singular y estratégico, financiado fundamentalmente por el Ministerio de Ciencia e Innovación, cuyo objetivo es la obtención de un sistema diagnóstico y pronóstico para las enfermedades IMID. En él participan 53 servicios médicos de la red nacional de hospitales del Servicio Nacional de Salud, de tres especialidades médicas distintas: dermatología, gastroenterología y reumatología. En cada uno de los centros un equipo trabaja para obtener información clínica robusta y muestras de sangre y orina de calidad bajo un protocolo estandarizado. A finales de este año dispondremos de 78.000 muestras procedentes de 13.000 pacientes IMID, que se procesan y almacenan en una estructura altamente especializada que es el IMIDBiobank, cuyo coordinador es Raúl Tortosa. Dicha estructura es el primer biobanco hospitalario de España que cuenta con la certificación ISO 9001:2000, lo que garantiza el cumplimiento de los más elevados estándares de calidad. En este estudio se determinarán, en colaboración con las plataformas tecnológicas de Genoma España, más de 600.000 marcadores genéticos en cada uno de los pacientes y en un grupo control de 3.000 sujetos sanos representativos de la población española que se obtienen a través de la colaboración con el Banco Nacional de ADN.



Los chips de genotipado masivo permiten llevar a cabo un análisis exhaustivo del genoma para identificar variaciones genéticas que contribuyan a la predisposición de una enfermedad o a determinar la respuesta a un fármaco. Como ejemplo, este gráfico enseña el resultado de clasificar a los individuos según el genotipo (izq.) y según el número de copias (der.).

**¿Otro reto puede estar relacionado con la complejidad de analizar un gran volumen de datos?**

Efectivamente y también con la capacidad de cálculo. Encontrar patrones identificativos de una clase no es un reto banal. En este sentido, el GRR ha desarrollado un grupo de investigación bioinformática, constituido por biólogos, un ingeniero de telecomunicaciones y un matemático, lo que le confiere un marcado carácter multidisciplinar. Con Antonio Julià al frente, este grupo aporta, desde perspectivas complementarias, diferentes formas de abordar la complejidad de los datos. El otro reto fundamental, como apuntaba, deriva de la gran capacidad de cálculo que se precisa para poder analizar el gran volumen de datos que un grupo de investigación como GRR maneja. Por ello, tenemos una colaboración con el equipo de Life Science del Barcelona Supercomputing Center para identificar-determinar patrones de interacciones génicas a partir de los datos de genotipado completo de todo el genoma. Queremos descubrir la interacción entre genes implicados en la enfermedad, y eso sólo es posible hacerlo con el supercomputador MareNostrum del BSC.

**Otra línea de investigación del su grupo se centra en estudios de transcriptómica: ¿Qué resultados han obtenido hasta el momento? ¿Tienen alguna patente relacionada?**

Entendida como la medida de la expresión (actividad) génica de un tejido, en el campo de la transcriptómica hemos conseguido identificar dos

predictores multigénicos que permiten predecir la respuesta a dos terapias biológicas en pacientes con artritis reumatoide. Uno de estos predictores está patentado y el otro se encuentra en vías de depositar la patente. Esta línea de investigación actualmente se ha ampliado al estudio de las enfermedades IMID previamente citadas, lo que permitirá abordar el estudio de dichas enfermedades de una manera más sistemática. Es nuestro objetivo y el de todos los investigadores clínicos que participan, utilizar estos estudios para determinar sistemas de diagnóstico y pronóstico más robustos e identificar nuevos tratamientos más eficaces y con menos efectos secundarios. En todos estos estudios y en los que en el futuro emprendamos el objetivo no es sólo generar conocimiento, sino desarrollar herramientas que permitan una mayor aplicación de ese conocimiento y, por tanto, representen una mejora del bienestar y de la calidad de vida de estos pacientes.

**gRR** Grup de Recerca de Reumatologia

GRR  
Tel. 93 402 90 82  
www.urr.cat  
smarsal@ir-vhebron.net