INVESTIGACIÓN COOPERATIVA

VÍNCULOS QUE HACEN AVANZAR LA CIENCIA

El avance en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades se asienta en alianzas variadas, entre diferentes especialistas, grupos y centros, dentro y fuera de España. El trabajo en equipo es hoy una máxima para hacer ciencia

La investigación biomédica actual es una labor de equipo. Más todavía cuando el objeto de estudio son enfermedades con base genética, raras o no, en las que se precisa sumar pacientes y trabajar desde diferentes especialidades. Los siguientes ejemplos, localizados en distintas ciudades españolas, reflejan esa tendencia, cada vez más consolidada, de ciencia cooperativa.

Así, una línea de trabajo en red impulsada por los Ciber ha replanteado el carácter monogénico de las enfermedades hemostáticas, y ha abierto nuevas perspectivas en el diagnóstico de la trombofilia y los trastornos de la glicosilación. Otro proyecto está indagando en la genética de la enfermedad de Alzheimer a partir de miles de pacientes, aportados en el marco de consorcios europeos y mundiales.

También, la alianza con las asociaciones de pacientes, además de entre diferentes grupos de investigación, puede reportar información esencial para avanzar en enfermedades ultrarraras, como ciertas variantes de los trastornos lisosomales. Y los enfermos con tumores raros podrán beneficiarse de un nuevo registro, impulsado por un equipo de oncólogos, que servirá de base para realizar ensayos clínicos pioneros.

CAMBIA EL PARADIGMA MONOGÉNICO EN TROMBOFILIA

PILAR LAGUNA
dmredaccion@diariomedico.com

Dos investigaciones publicadas recientemente por el Grupo de Hematología y Oncología Clínico-Experimental de la Universidad de Murcia (UMU) abren nuevas perspectivas diagnósticas en el campo de la trombofilia y de los trastornos de glicosilación, pero sobre todo contribuyen a un cambio de paradigma en la enfermedad monogénica de la hemostasia.

Los hallazgos apuntan a nuevos mecanismos que influyen en el estado trombofílico, que hasta ahora se atribuía solo a las mutaciones del gen de la antitrombina, el anticoagulante endógeno más importante que se asocia al riego de trombosis. El grupo investigador, referencia internacional en la caracterización de esta patología, ha estudiado 1.500 pacientes con trombosis venosa y más de 3.500 controles, procedentes de hospitales españoles e internacionales, en el marco de las líneas de investigación desarrolladas en el Ciber de Enfermedades Raras (CiberER).

En un trabajo publicado en *Thrombosis and Haemostasis* (2016) estos investigadores han demostrado que algunos pacientes presentan la deficiencia de antitrombina que les conduce a trombosis solo ante situaciones de estrés, como fiebre o inflamación, mientras que en otras situaciones no presentan alteraciones. "Sería una deficiencia congénita porque tiene base genética, aunque transitoria, porque el interruptor del efecto patológico de la mutación no se limita a esa mutación, sino que suma un factor ambiental que es el que incrementa el riesgo de trombosis en mutaciones que de otro modo permanecen asintomáticas", explica el codirector del grupo de investigación, Javier Corral, subrayando "que no solo mandan los genes".

P. LAGUNA

Detrás: José Padilla, Vicente Vicente y Javier Corral; delante: Raquel López-Gálvez, Mara Toderici, Antonia Miñano y Eugenia de la Morena-Barrio.

Esta conclusión se ha confirmado mediante observación clínica, al ver que ese grupo de pacientes desarrollan trombosis con la hipertermia, pero también en el laboratorio, donde se ha visto que las altas temperaturas alteran las proteínas implicadas.

DIAGNÓSTICO

Corral destaca la importancia de estas aportaciones para el diagnóstico de una trombofilia, ya que sin el factor ambiental el paciente no presentaría síntomas que indiquen la necesidad de pruebas genéticas para detectar la mutación del gen de la antitrombina. "Creemos que el estudio diagnóstico más fiable es el molecular porque busca la mutación con independencia de sus efectos funcionales", destaca. En este trabajo se han utilizado técnicas de proteómica y sistemas de expresión recombinante.

> El estudio de casos excepcionales desvela que las enfermedades hemostáticas consideradas monogénicas pueden tener otros genes implicados

La deficiencia de antitrombina que acarrea trombosis es una enfermedad monogénica, autosómica y dominante, pero en una segunda investigación publicada por este grupo en *The Journal of Thrombosis and Haemostasis* (2016) se ha visto que los pacientes con deficiencia de antitrombina que no tienen mutaciones en ese gen, sí presentan mutaciones en otros genes implicados en el proceso de modificaciones postraduccionales, en concreto con la de N-glicosilación.

El resultado clínico en ambos casos es el mismo: trombosis. "Estos datos aportan novedades no sólo en trombofilia, sino también en el campo de los trastornos de glicosilación congénita, enfermedades raras que producen manifestaciones clínicas muy graves en niños. Ahora han comprobado que hay un grupo de pacientes con las mismas alteraciones genéticas pero que no padecen la enfermedad". Para ello se ha utilizado una metodología novedosa: secuenciación masiva, glicómica y técnicas de HPLC y de Q-TOF, estas últimas llevadas a cabo por un grupo holandés.

"El estudio de casos excepcionales nos ha permitido saber que las enfermedades hemostáticas siempre consideradas como monogénicas dominantes pueden tener otros genes implicados, que incluso actúan de forma transitoria, necesitando de un factor externo que dé lugar al fenotipo patológico", concluye Corral.

EL ESTUDIO GENÉTICO DEL ALZHEIMER PRECISA MILLARES DE PACIENTES

MARÍA SÁNCHEZ-MONGE
Maria.Sanchez@diariomedico.com

Jordi Clarimón, biólogo y coordinador del grupo de genética en enfermedades neurodegenerativas del Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau, en Barcelona, hizo el doctorado en los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos, donde percibió una falta de contacto continuado con los investigadores clínicos. "En esas condiciones, los pacientes se convierten en tubos de ADN", comenta.

Por eso, se encuentra más cómodo en su actual entorno hospitalario, donde también comparte los logros y fracasos de la investigación genética con ingenieros de telecomunicaciones, neuropsicólogos, bioinformáticos, enfermeros... "La genética es una disciplina cada vez más compleja que avanza muy rápido. En los últimos 5-10 años se ha producido un cambio espectacular".

DM

Jordi Clarimón.

Esa transformación se plasma, además de en el desarrollo de la tecnología que se emplea, en la obligada colaboración con otros grupos de investigación para llegar a un volumen suficiente de pacientes. "En 2003 hice mi tesis doctoral con una muestra de 300 pacientes. Hoy sería algo impensable; se requieren millares de enfermos".

Actualmente, el grupo de Clarimón participa en consorcios europeos y mundiales de investigación en Alzheimer y otras demencias. El proyecto europeo más amplio del que forma parte está recabando los datos genéticos de más de 70.000 pacientes. Otra de las iniciativas en las que colabora emplea las nuevas tecnologías de ultrasecuenciación para *leer* el exoma completo de más de 6.000 afectados de Alzheimer.

También participa en un consorcio español de genética de la demencia que tiene el objetivo de "ver cómo es la arquitectura genética del Alzheimer en nuestro entorno; qué papel juegan en nuestra población los genes que se han asociado últimamente al Alzheimer".