EL MUNDO
El Mundo (Diario de Castilla y León) -Innovadores 22/03/22
Castilla y León
Pr: Semanal (Martes)
Tirada: 10.271
Dif: 7.336
Cod: 145485687
Pagina: 1
Secc: OTROS Valor: 3.085,53 € Area (cm2): 589,3 Ocupac: 64,48 % Doc: 1/2 Autor: Las plaquetas son las protagonistas de e Num. Lec: 29344

Líderes de los trastornos plaquetarios

Investigadores salmantinos se sitúan a la vanguardia en el uso de técnicas de secuenciación masiva para lograr el diagnóstico genético de un amplio y heterogéneo grupo de enfermedades raras / En cinco años, el éxito en el diagnóstico ha pasado del 30% al 70%

PÁGINAS 2 Y 3

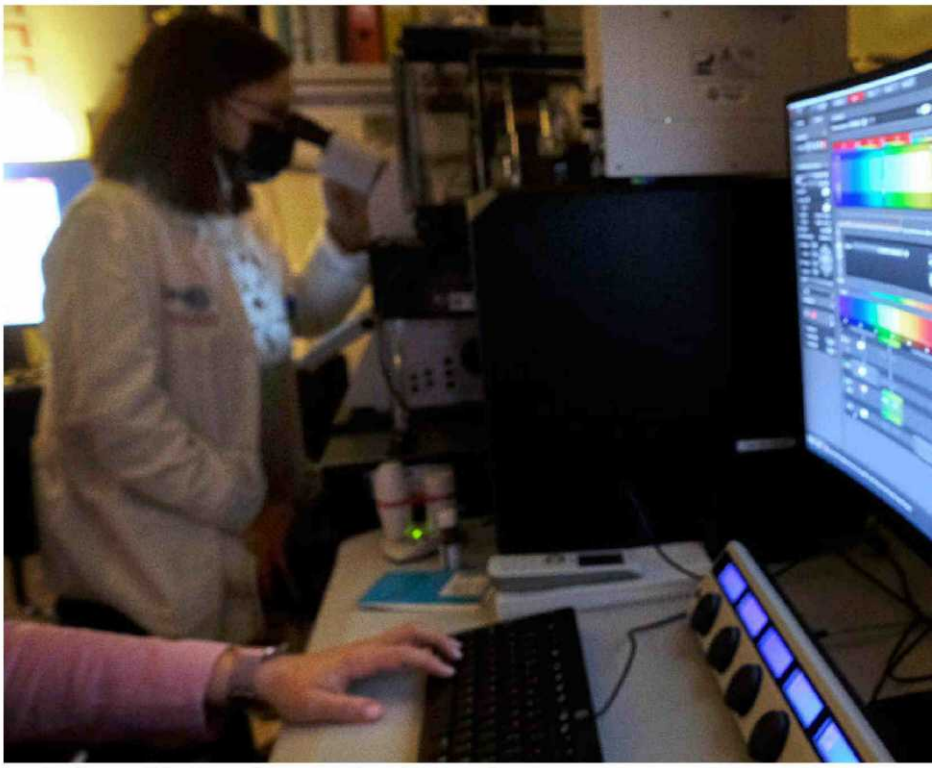
FOTO: ENRIQUE CARRASCAL

EL MUNDO
El Mundo (Diario de Castilla y León) -Innovadores 22/03/22
Castilla y León
Pr: Semanal (Martes)
Tirada: 10.271
Dif: 7.336
Cod: 145485687
Pagina: 2
Secc: OTROS Valor: 3.085,53 € Area (cm2): 589,3 Ocupac: 64,48 % Doc: 1/2 Autor: Las plaquetas son las protagonistas de e Num. Lec: 29344

> SALAMANCA

Punta de lanza de los trastornos plaquetarios

Un equipo salmantino se sitúa a la vanguardia en el uso de técnicas de secuenciación masiva para el diagnóstico de enfermedades raras. Por **E. Lera**



Investigadores participantes en el proyecto revisan algunas pruebas. ENRIQUE CARRASCAL

Las plaquetas son las protagonistas de este reportaje. Estas células sanguíneas intervienen en numerosos procesos fisiológicos, y uno de los más importantes es evitar el sangrado. Sin embargo, no siempre siguen el camino adecuado, en ocasiones se desvían y provocan trastornos plaquetarios congénitos, enfermedades raras hereditarias que afectan a las plaquetas y se pueden identificar tras el nacimiento.

¿Qué pistas dejan? Los pacientes pueden sufrir sangrados variables, desde leves hasta mortales, y pueden ser porque no producen y tienen pocas plaquetas, es decir, trombocitopenia, o bien porque no funcionan bien, lo que se conoce como trombocitopatía, o ambos procesos. No obstante, dependiendo de la mutación en un determinado gen, además de los sangrados, pueden sufrir complicaciones, incluso más graves, como problemas renales, infecciosos, pulmonares o cardiovasculares, entre otros. Además, las alteraciones en diversos genes pueden predisponer al desarrollo de tumores o cánceres hematológicos.

En los últimos años se han identificado más de 50 genes responsables de estas enfermedades, lo que dificulta su diagnóstico, ya de por sí complejo. En este sentido, no se conoce la verdadera incidencia en España, ya que están infradiagnosticados. Y es que estos trastornos al ser infrecuentes, raros, no se sospechan fácilmente; además, no existen pruebas específicas de laboratorio, o algunas de ellas sólo se realizan en determinados centros especializados.

Por todo ello, el diagnóstico supone un verdadero reto que repercute de manera negativa en el paciente: visitas frecuentes al hospital, desplazamientos a numerosos centros, episodios de sangrado recurrentes, no recibir tratamientos óptimos, etcétera. Como ocurre en otras enfermedades raras, pasan años hasta lograr saber lo que le pasa, incluso, algunos pacientes llegan a ser tratados con terapias inadecuadas, como si fueran otro tipo de trastornos adquiridos, y sin lograr una respuesta eficaz.

El mejor aliado para llegar a la *línea de meta* con la mayor información posible es la investigación. La Unidad de Trombosis y Hemostasia del Hospital Universitario de Salamanca y del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL) es pionera en el uso de las técnicas de secuenciación masiva para lograr el diagnóstico genético de trastornos plaquetarios congénitos. Su trabajo consiste en una parte clínica-asistencial, donde abordan el diagnóstico integral de estos trastornos a nivel regional y nacional; y una labor investigadora, con el objetivo de crear conocimiento traslacional.

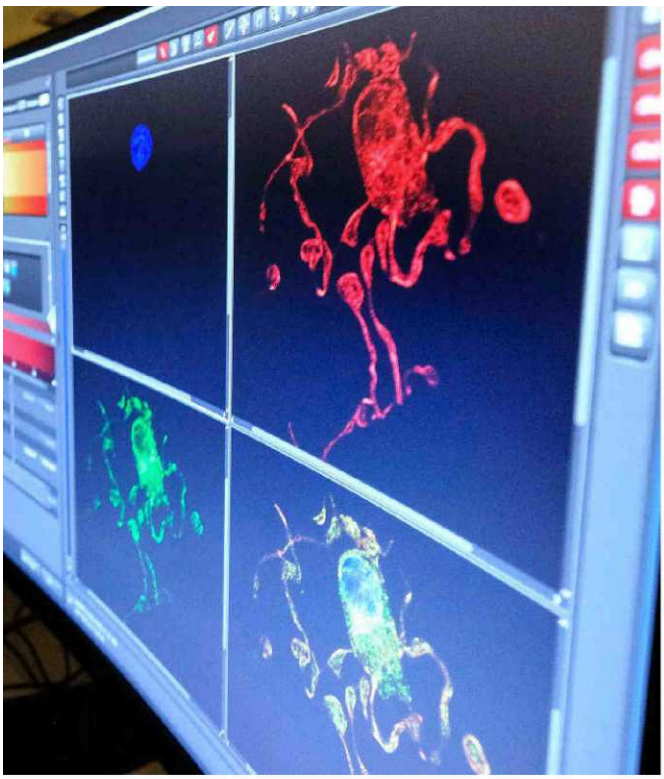
En cuanto a la parte asistencial, tienen dos posibilidades de trabajar con los pacientes: una de ellas es la vía telemática, el médico de referencia sospecha un trastorno, recoge la información clínica necesaria y de pruebas de laboratorios realizadas, comentan el caso, y se deciden los estudios a realizar. Más tarde, les envían las muestras, que se procesan en la Unidad de Trombosis y Hemostasia y en el laboratorio de citogenética del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, y se realizan los estudios específicos tanto de laboratorio como genéticos; estos últimos empleando la tecnología de secuenciación masiva, lo que evita el desplazamiento del paciente y sus familiares.

Y la segunda opción, que, al médico especialista en hematología José María Bastida Bermejo, es la que más le gusta, es la derivación del paciente a su consulta para realizar una historia clínica dirigida; poder explicar las pruebas a realizar; definir la posible sospecha inicial o las posibilidades de alcanzar un diagnóstico; firmar el consentimiento informado pertinente; establecer las recomendaciones terapéuticas iniciales; y, lógicamente, comentar las dificultades e inconvenientes que se pueden encontrar.

Una vez realizadas todas las pruebas, se ponen en común para su interpretación y poder emitir un diagnóstico integral final. Ya en la consulta de nuevo, explican al paciente su diagnóstico, las recomendaciones oportunas, el consejo genético, tratamientos específicos (en caso de que los haya, hay que recordar que son enfermedades huérfanas y no disponen de fármacos dirigidos en el momento actual) y resuelven cualquier duda que pueda surgir. El seguimiento se puede realizar en su centro de origen, en contacto estrecho con esta unidad o bien en esta consulta especializada con accesibilidad y disponibilidad telemática para cualquier complicación que pueda ocurrir.

Gracias a la aplicación de técnicas de secuenciación masiva, apunta Bastida Bermejo, han conseguido mejorar el rendimiento diagnóstico de los trastornos plaquetarios congénitos de un 30-40% hasta casi un 70% en los últimos cinco años. Esto

EL MUNDO
El Mundo (Diario de Castilla y León) -Innovadores 22/03/22
Castilla y León
Pr: Semanal (Martes)
Tirada: 10.271
Dif: 7.336
Cod: 145485687
Pagina: 3
Secc: OTROS Valor: 3.027,15 € Area (cm2): 578,2 Ocupac: 63,26 % Doc: 2/2 Autor: Las plaquetas son las protagonistas de e Num. Lec: 29344



tiene unas implicaciones directas y relevantes sobre el paciente.

En esta línea, apunta que, en primer lugar, logran un diagnóstico final, y eso, en cierto modo resulta 'gratificante' cuando una persona lleva años y años sin saber lo que le ocurre. En ocasiones, el paciente lo refiere como una 'sensación de alivio'. En segundo lugar, al tener un diagnóstico correcto, se pueden realizar recomendaciones específicas y se evitan tratamientos subóptimos.

También, indica el médico, pueden ofrecer tratamientos específicos o en investigación, pero, según reconoce, esto ocurre pocas veces, ya que, insiste, son enfermedades huérfanas, por lo que es imprescindible profundizar en este campo de investigación. Si bien es cierto que, en algunos trastornos graves se puede realizar un trasplante de médula ósea (de progenitores hematopoyéticos). De hecho, hace pocas semanas pudieron diagnosticar un síndrome de Wiskott-Aldrich a un bebé que ya está pendiente de realizar el trasplante.

Otro punto interesante, a su parecer, son los factores pronósticos e identificar pacientes que pueden desarrollar complicaciones y así realizar un seguimiento más exhaustivo y facilitar su identificación precoz. El broche a las implicaciones lo pone brindar un consejo genético adecuado y soporte a los familiares y cuidadores. Es verdad, dice, que sigue habiendo un porcentaje elevado de pacientes sin diagnóstico, y ahí es donde tienen que seguir trabajando, incide José María Bastida Bermejo.

En cuanto a las ventajas, comenta que la secuenciación masiva ofrece la oportunidad de analizar de manera simultánea un gran número de genes en un tiempo y con unos costes reducidos. «Es una tecnología muy potente y robusta. Su uso en general viene avalado por un nivel de evidencia científica considerable y creciente, ya que existen numerosos estudios, tanto retrospectivos como prospectivos, que ponen de manifiesto que su uso proporciona un mayor rendimiento diagnóstico».

Sin embargo, el médico del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca sostiene que presenta algunas limitaciones tanto metodológicas como en la interpretación de las variantes genéticas o los hallazgos incidentales. Algunas de estas limitaciones dependen de factores que afectan a todo el proceso, como la plataforma de secuenciación, los métodos de enriquecimiento 'captura' de las regiones de interés, la preparación de 'librerías' de secuenciación, el procesado y análisis bioinformático, etcétera. «Estos aspectos varían según la estrategia seleccionada, en nuestro caso panel de genes y exoma, y deben abordarse desde el diseño inicial del proceso», señala.

Los próximos pasos se escriben desde la solicitud de financiación para diferentes proyectos que tienen en marcha, como los modelos celulares que permitan conocer qué provocan las alteraciones genéticas encontradas en los pacientes; el empleo de fármacos in vitro para revertir esas alteraciones, y la aplicación de la inteligencia artificial tanto para el diagnóstico como para mejorar la interpretación de los hallazgos identificados en el exoma. De igual forma, Bastida Bermejo avanza que, en colaboración con el doctor Rivera, se están buscando nuevas estrategias de terapia génica, así como la implantación del registro nacional de trastornos plaquetarios congénitos.

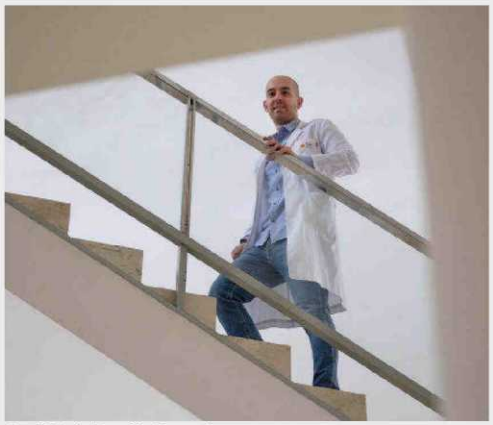
JOSÉ Mª BASTIDA BERMEJO / MÉDICO DEL COMPLEJO ASISTENCIAL DE SALAMANCA

«El premio es cuando un paciente te agradece con una sonrisa el trato recibido»

José María Bastida Bermejo, médico especialista en hematología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, asegura que lo importante es trabajar y trabajar para obtener resultados y buscar mejorar cada día. «El premio es cuando un paciente te agradece con una sonrisa el trato recibido o cuando recibes un *email* de una niña que no 'conoces', pero pudiste diagnosticarla y le cambiaste la vida, hasta el punto de que quiere dedicarse a la investigación», comenta emocionado.

Expone que, en los últimos años, gracias a los institutos de investigación biomédica, en su caso el IBSAL, se está apostando por la innovación y por dar visibilidad a la investigación que se lleva a cabo, lo que es de agradecer. Este médico se ha formado en el servicio de Hematología del hospital salmantino, donde siempre le han inculcado la importancia de la investigación. «Ni qué decir tiene que tengo la suerte de trabajar en un servicio en el que convivimos con referentes nacionales e internacionales, cada uno en su campo, y nos trasmiten sus consejos, sus inquietudes y sus experiencias a las generaciones que intentamos seguir su camino».

Bastida Bermejo recalca que siempre buscan la excelencia para ofrecer los mejores tratamientos, la tecnología diagnóstica más puntera y la calidad asistencial por y para el paciente. No obstante, comenta que tienen una plantilla reducida y es necesario mejorar ese aspecto, adecuándose a la realidad de todo lo que se lleva a cabo en el servicio.



José María Bastida Bermejo. ENRIQUE CARRASCAL