

## Prólogo

MARÍA TERESA MIRAS PORTUGAL

Presidenta de la Real Academia Nacional de Farmacia

El descubrimiento de nuevos biomarcadores representa uno de los retos principales a los que se enfrenta la investigación biomédica en la actualidad, sin lugar a duda debido al enorme potencial que supone su utilización en diferentes sectores de interés en medicina, como el desarrollo de métodos de diagnóstico que permitan la detección precoz de enfermedades, así como establecer su pronóstico y evolución futura, el desarrollo de medicamentos innovadores en el contexto de la medicina personalizada o la consolidación de la medicina traslacional.

En los últimos años se han producido avances significativos que han cristalizado en una eclosión sin precedentes de nuevas moléculas candidatas, cuya utilidad abarca numerosos campos de gran relevancia en clínica. Este progreso se ha debido en gran medida al crecimiento paralelo experimentado en el desarrollo de nuevas tecnologías analíticas, cada vez más perfeccionadas y reforzadas con metodologías de análisis multidimensional, y el apoyo de disciplinas emergentes ya consolidadas como la quimiometría y la bioinformática.

Los marcadores biológicos o biomarcadores se pueden utilizar con finalidades muy diferentes, como evaluar simplemente procesos biológicos normales, alteraciones patogénicas específicas o la respuesta a un determinado tratamiento farmacológico, aunque constituyen también una herramienta de gran utilidad como indicadores asociados a la exposición a un tóxico y de las consecuencias biológicas de esta exposición a lo largo del tiempo.

Esta enorme versatilidad concita el interés de la comunidad científica en general y en particular de las áreas de Bioquímica y Biología Molecu-

lar, la Farmacia y Farmacología, la Oncología, la Química y la Genética, principales campos con mayor producción científica asociada a la investigación en biomarcadores. Esta combinación multidisciplinar justifica el título de la monografía, bajo el cual se han congregado expertos de distintas disciplinas que profundizan en la utilización de biomarcadores desde puntos de vista diferentes y que van desde el puramente analítico al terapéutico, con especial hincapié en los biomarcadores de enfermedad, exposición, de respuesta y susceptibilidad.

La obra, que constituye la Monografía número XXX que edita esta Real Corporación, se divide en dos partes bien diferenciadas. Una en la que se presentan las técnicas analíticas que con mayor profusión se emplean en el análisis, identificación y validación de biomarcadores y otra en la que se profundiza en su utilidad para el diagnóstico y evolución de enfermedades, como las candidiasis invasivas, las patologías cardiovasculares, afecciones renales y neoplasias.

En el capítulo 1.º el Doctor Fidel Ortega Ortiz de Apodaca, Académico Numerario de la Real Academia Nacional de Farmacia, analiza el panorama actual de la investigación de biomarcadores, haciendo especial hincapié en las metodologías analíticas de vanguardia que se vienen utilizando en el contexto de las tecnologías *ómicas*. Se trata de métodos cada vez más sofisticados y con una capacidad extraordinaria para generar un enorme volumen de datos, cuya complejidad hace imprescindible el apoyo de nuevas herramientas de procesamiento bioinformático. Advierte, por ello, sobre la importancia que representa tanto el diseño y la estructuración de los ensayos analíticos como la adecuación de las técnicas instrumentales para garantizar la validez y utilidad de los resultados.

El capítulo 2.º ha sido realizado por el Doctor César Nombela Cano, Académico Numerario de esta Real Academia, en colaboración con las Doctoras Aida Pitarch Velasco y Concha Gil García, Investigadora y Catedrática de Universidad respectivamente, en el Departamento de Microbiología II de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense. A lo largo del mismo, los autores detallan los avances experimentados en el descubrimiento de biomarcadores de tercera generación para el diagnóstico y respuesta a tratamientos antifúngicos de las candidiasis invasivas y su utilización como dianas terapéuticas para el diseño de futuras vacunas e inmunoterapias. Mediante la utilización de metodolo-

gías basadas en el análisis del proteoma serológico (SERPA), realizan una comparación de los perfiles séricos de anticuerpos frente a proteínas de la *Candida* bajo distintas interacciones hongo-hospedador, empleando la combinación de técnicas de electroforesis bidimensional, *western-blotting* y espectrometría de masas.

En el capítulo 3.º el Doctor Nicolás Jouve de la Barreda, Catedrático de Genética de la Universidad de Alcalá, aborda el naciente campo de los biomarcadores epigenéticos. Dado que las modificaciones epigenéticas constituyen, de alguna manera, la llave de la utilización de los genes, puesto que inducen su silenciamiento o permiten su actividad, además de proporcionar una memoria celular para el control de la transcripción en las células de los organismos superiores, estas modificaciones afectarán a la expresión génica y en último término al fenotipo. El Doctor Jouve realiza una excelente descripción de los mecanismos que participan en los cambios epigenéticos, como la metilación de las moléculas de ADN de doble hélice de los genes (cuya consecuencia es el silenciamiento de su expresión), los cambios de la estructura de la cromatina por modificación covalente de los extremos de las histonas, la interferencia de moléculas de ARN asociado al silenciamiento de los genes o la remodelación de los nucleosomas, relacionándolos con diferentes enfermedades, para finalizar con una descripción pormenorizada de la utilización de biomarcadores para la detección preclínica de las variaciones epigenéticas en numerosas patologías.

El capítulo 4.º, elaborado por las Doctoras Carmen Martín Gómez y Milagros Ballesteros González, Profesoras Titulares de Química Analítica en las universidades Complutense y de Alcalá, respectivamente, está dedicado al análisis de biomarcadores mediante espectrometría de masas. Las autoras llevan a cabo una actualización de la técnica instrumental, resumiendo los aspectos básicos de la misma e incidiendo en los elementos de los equipos más utilizados en el análisis de biomoléculas, con especial hincapié en la importancia que representan los sistemas de ionización y el acoplamiento con otras técnicas instrumentales como el HPLC o la propia espectrometría de masas en tándem o también con las nuevas técnicas de microfluídica. Profundizan en las aplicaciones de la técnica en la determinación e identificación de proteínas y péptidos que pueden utilizarse como biomarcadores y en especial las relacionadas con ciertas enfermedades y patologías metabólicas.

En el capítulo 5.º, el Profesor Benito del Castillo García, Académico de Número de esta Real Academia, junto con sus colaboradoras, las Doctoras M. Antonia Martín Carmona y Ana Isabel Olives Barba, Profesoras Titulares de Química Analítica en la Universidad Complutense, profundizan en la utilización de los métodos bioluminiscentes en la investigación de biomarcadores, como las técnicas de medida de fluorescencia directa y de imagen y la asociación con otras técnicas analíticas de separación e inmunoanalíticas. Realizan, también, una revisión exhaustiva de su utilidad en el análisis de biomarcadores de exposición a diferentes tóxicos y de su uso en diferentes patologías, como en la detección precoz de las enfermedades neurodegenerativas.

El capítulo 6.º está dedicado a los biosensores electroquímicos. Llevado a cabo por el Doctor Agustín Costa García, Catedrático de Química Analítica, junto con su colaboradora, la Doctora María Begoña González García en el departamento de Química Física y Analítica de la Universidad de Oviedo, presentan las últimas innovaciones que se están produciendo en el desarrollo de los métodos electroanalíticos y su aplicación en el diagnóstico clínico, con especial hincapié en los electrodos serigrafados cuyo potencial y plasticidad permiten su adaptación para afrontar los desafíos que requiere la química clínica actual. Detallan la importancia de la utilización de superficies nanoestructuradas en los electrodos, como los nanotubos de carbono y las nanopartículas de oro y su utilidad en el diseño de inmunosensores para la determinación de marcadores biológicos como la PSA, o el desarrollo de genosensores en el análisis del virus SARS (Síndrome Respiratorio Agudo Severo).

En el capítulo 7.º, el Doctor Ángel Herráez Sánchez, Profesor Titular de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad de Alcalá, describe concienzudamente y con un extraordinario apoyo iconográfico las diferentes tecnologías que permiten el diseño y preparación de los nuevos microarrays de DNA y *biochips* de proteínas y otras biomoléculas, para su empleo en el análisis de biomarcadores. De manera extensiva, analiza los diferentes formatos y tipos de soporte empleados, las técnicas utilizadas para la preparación de las matrices y los distintos métodos desarrollados para la detección de las señales que permiten la identificación y cuantificación de moléculas biomarcadoras de interés clínico.

El estudio de la Metalotioneína como biomarcador en clínica representa el contenido del capítulo 8.º Realizado por el Doctor Don Barto-

lomé Ribas Ozonas, Académico de Número de nuestra Institución, relaciona su deficiencia con la susceptibilidad a sufrir intoxicaciones, procesos tumorales y cáncer, mientras que niveles elevados de esta proteína o el aumento de su expresión génica los previene. Se trata, por tanto, de un marcador de exposición a la agresión celular y molecular, y particularmente bioindicador de la presencia de tóxicos como metales e iones orgánicos e inorgánicos positivos que se unen a los grupos tiólicos cisteínicos (-SH).

El capítulo 9.º comprende el estudio de los marcadores en los síndromes coronarios agudos. Su contenido es desarrollado con gran profundidad por el Doctor Juan José Tamargo Menéndez, también Académico Numerario de la Real Academia Nacional de Farmacia, aproximándose a los diversos trastornos que engloba la cardiopatía isquémica, sus manifestaciones clínicas y su prevalencia en la actualidad. En su conjunto y con exhaustividad, aborda los marcadores de necrosis miocárdica, los de inflamación en la arteriosclerosis, los de isquemia, los de desestabilización y ruptura de la placa, los de daño vascular, los marcadores de aterosclerosis, finalizando con los marcadores de activación neurohumoral.

En el capítulo 10.º el Doctor Manuel Rodríguez Puyol, Catedrático de Fisiología, conjuntamente con los Doctores M.<sup>a</sup> Luisa Díez Marqués, Profesora Titular de Fisiología, y Juan José Vaquero López, Catedrático de Química Orgánica, todos ellos de la Universidad de Alcalá y en colaboración con el Doctor Diego Rodríguez Puyol, Jefe de Servicio del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, describen los biomarcadores en el diagnóstico de las patologías renales. Para ello llevan a cabo un estudio detallado de los principales síndromes y afecciones renales, como las enfermedades glomerulares primarias, las túbulointersticiales, las enfermedades que afectan a la vascularización renal y las de origen hereditario. En cada uno de los casos aportan los marcadores que van a permitir el diagnóstico y la identificación de las patologías. Finalizan con un análisis de las nuevas aproximaciones metodológicas al estudio de las enfermedades renales mediante técnicas de biología molecular y técnicas de alto rendimiento.

El capítulo 11.º y último de esta monografía, está dedicado a la terapia dirigida en los tumores sólidos. Realizado por el Doctor Melchor Álvarez de Mon, Catedrático y Jefe del Servicio de Enfermedades del Sistema Inmune y Oncología del Hospital Universitario Príncipe de

Asturias, en colaboración con las Doctoras Brezo Martínez-Amores Martínez y Raquel Molina Villaverde. A lo largo del capítulo, se detallan distintas estrategias terapéuticas basadas en el uso de medicamentos cuya utilidad se fundamenta en la inhibición funcional de receptores específicos y que se manifiestan sobreexpresados en diferentes tipos de cáncer. El Trastuzumab, Lapatinib, Pertuzumab, Cetuximab y el Panitumumab son ejemplos de medicamentos que actúan sobre la familia del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR), considerados biomarcadores predictivos de la eficacia terapéutica de estos medicamentos. Se abordan, también, otras estrategias terapéuticas como la Terapia antianangiogénica con anticuerpos monoclonales como el Bevacizumab o los inhibidores de la ruta PI3K/AKT/mTOR, como la Rapamicina y sus análogos, para terminar con los agentes multiselectivos.

El conjunto de los temas tratados confiere a la obra un indudable interés, no sólo por la actualidad de los mismos sino también por la profundidad con que los diferentes autores los han desarrollado. Quiero en nombre de esta Corporación agradecer a todos ellos el esfuerzo realizado, con la seguridad de que dicha dedicación se verá recompensada con la satisfacción de los lectores que obtengan provecho de su lectura.

La presente monografía, financiada con fondos de la Real Academia Nacional de Farmacia y con el apoyo de la Fundación Casares Gil de Amigos de la Real Academia, es fruto de la iniciativa del Doctor Juan Manuel Reol Tejada, a quien atraía particularmente la temática y sugirió a don Fidel Ortega la coordinación de la misma. Es de justicia, por tanto, reconocer en el Doctor Reol su permanente inquietud y firme dedicación para que nuestra Academia se mantuviera a la vanguardia de los acontecimientos científicos. Nuestro agradecimiento a los autores y a los que con su financiación la han hecho posible y nuestro reconocimiento también al Doctor Jesús Sánchez Nogueiro por el excelente trabajo de edición de este volumen.