

UN CUARTO DE SIGLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA: EL I.I.B.B.

Daniel Closa Autet

Vicedirector del Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona

RESUMEN

En el presente artículo se describen los objetivos, organización y actividades más importantes del Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB), así como sus perspectivas futuras. Este centro de investigación. La finalidad básica de este centro de investigación se centra en el estudio de los fundamentos de las enfermedades humanas para transferir este conocimiento a la práctica clínica de manera que revierta en una rápida aplicación de la que se beneficien los enfermos.

1. INTRODUCCIÓN

En el año 1995 se creó un nuevo centro del CSIC, el Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB), constituido a partir de los departamentos de *Neuroquímica, Farmacología y Toxicología y de Bioanalítica Médica* del antiguo Centro de Investigación y Desarrollo. Como suele suceder, hubo que esperar hasta el año 1999 para que el IIBB tomase cuerpo físicamente en los espacios del campus del Hospital Clínico de Barcelona, en el corazón del Eixample de Barcelona, formando parte del consorcio IDIBAPS (Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer) junto con la Universidad de Barcelona y el propio hospital.

Desde su formación, el objetivo del IIBB ha sido el estudio de los fundamentos de las enfermedades humanas para transferir este conocimiento a la práctica clínica de manera que revierta en una rápida aplicación de la que se beneficien los enfermos. Después de todo, disponer de nuevas y mejores estrategias y herramientas terapéuticas es lo que empuja el progreso de la medicina. Para ello es esencial una intensa colaboración entre los equipos clínicos y de investigación básica, por lo que la proximidad física con el hospital era un valor añadido al instituto. Por supuesto hablamos de los tiempos en los que las videoconferencias aún eran una simple promesa de futuro.

Desde la organización inicial creada bajo la dirección del Dr. Emilio Gelpí, y con el paso del tiempo, han tenido lugar diversas reorganizaciones. Actualmente el centro consta de tres grandes departamentos constituidos por un total de dieciocho grupos de investigación:

2. EL DEPARTAMENTO DE NEUROCIENCIAS Y TERAPÉUTICA EXPERIMENTAL

Es el departamento donde se estudia las bases biológicas y mecanismos moleculares del envejecimiento cerebral y patologías cerebrales, incluyendo las enfermedades neurodegenerativas, cerebrovasculares, y neuroinflamatorias. Del mismo modo, se aborda el estudio de los circuitos cerebrales y procesos sinápticos implicados en los trastornos neuropsiquiátricos como la depresión y la esquizofrenia. El objetivo de la investigación es identificar nuevas dianas moleculares para la intervención terapéutica y biomarcadores para el diagnóstico y detección temprana o respuesta a los diferentes tratamientos. Con este fin, se desarrollan modelos experimentales *in vitro* e *in vivo* para comprender los mecanismos subyacentes a la pérdida de la función cerebral y promover la recuperación funcional.

Se dice a menudo, con mucha razón, que el cerebro tal vez sea el órgano más estudiado y aun el menos comprendido de todo el cuerpo. También es el que centrará la mayor parte de la investigación biomédica del futuro ya que, a medida que vamos progresando en el control de las enfermedades más prevalentes, como el cáncer, las enfermedades metabólicas o las afecciones cardiovasculares, con el consiguiente aumento en la esperanza de vida, van ganando importancia las enfermedades neurodegenerativas. Comprender los mecanismos que conducen a patologías como el Alzheimer, el Párkinson y todo el abanico que engloba los efectos del envejecimiento sobre la función cognitiva, constituye un reto formidable en el que ya estamos trabajando.

La vulnerabilidad del cerebro, nos la recuerda la misma estructura anatómica al constatar que está estrictamente protegido en el interior del cráneo y también por un sistema que controla el intercambio de moléculas entre el tejido y la sangre de una manera más estricta que en ninguna otra parte del cuerpo. Por ello, daños que en otros órganos podrían ser limitados y con una cierta esperanza de recuperación, pueden tener efectos devastadores, como sucede en el caso de los accidentes cerebrovasculares. Interrumpir el flujo sanguíneo cerebral daña de manera irreversible las neuronas en un tiempo muy breve. Por ellos se trabaja en encontrar estrategias para minimizar la extensión y la intensidad de los daños asociados a estas situaciones, recordando que la recuperación de funciones depende a menudo de pequeños cambios en la extensión de la zona afectada.

3. EL DEPARTAMENTO DE MUERTE Y PROLIFERACIÓN CELULAR

La investigación en este departamento se centra en el estudio de los mecanismos moleculares de la muerte y la proliferación celular, ya que estos procesos están involucrados en el desarrollo de la mayoría de las patologías humanas. El objetivo es aplicar este conocimiento a la comprensión de las enfermedades humanas para poder proporcionar nuevas dianas farmacológicas en los tratamientos clínicos. Para ello se dispone de modelos animales experimentales de células aplicables a un amplio espectro de patologías humanas, desde la neurodegeneración y las enfermedades hepáticas a la trombosis y el cáncer.

Aunque generalmente asociamos las enfermedades al mal funcionamiento de los órganos y los tejidos, la mayoría de ellas tienen sus inicios en errores o problemas a nivel molecular en el interior de las células. Comprender las diferentes mutaciones asociadas al cáncer, el efecto que puedan tener los errores en los sistemas de comunicación entre las células o cuales son las consecuencias de alteraciones en el funcionamiento de los orgánulos del interior de las células como las mitocondrias, permite descubrir nuevas maneras de cortar de raíz las enfermedades, intentando actuar sobre sus fundamentos y no solo sobre los síntomas o sobre las consecuencias de los problemas iniciales.

4. EL DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA EXPERIMENTAL

El Departamento investiga las bases moleculares y las vías de señalización que se asocian al daño y la reparación en enfermedades de base isquémica e inflamatoria asociadas a órganos abdominales (hígado, páncreas y riñón), el cáncer y las enfermedades cardiovasculares, pero también de otras idiopáticas como la fibrosis pulmonar. La investigación incluye también nuevos marcadores ómicos y proteicos con potencial valor diagnóstico y pronóstico en las diferentes patologías, algunos de ellos asociados a la respuesta inmune. Aquí se desarrollan herramientas que van desde los modelos animales hasta las estrategias terapéuticas, incluyendo las terapias celulares, las aproximaciones farmacológicas o las maniobras quirúrgicas como el preconditionamiento isquémico, destinadas a promover la prevención, la curación y la regeneración del proceso patológico.

Además de comprender las bases moleculares de las enfermedades, también es esencial desentrañar cómo se modifican las interacciones a la escala celular y orgánica. Esto nos permite abordar problemas como la manera de mejorar la resistencia de los órganos que van a ser trasplantados, desarrollando estrategias para aumentar el tiempo que puede transcurrir entre la extracción y su posterior implante en el receptor. O buscar maneras de detener procesos de reparación normales, como la

cicatrización, que cuando no se regulan correctamente pueden llegar a comprometer la función de órganos como los pulmones.

En el sistema circulatorio, los mecanismos de reparación de los vasos sanguíneos, que permiten su funcionamiento normal, se mantienen en un delicado equilibrio que cuando se rompe puede generar por exceso, embolismos, hipertensión y trombos en los vasos o por defecto hemorragias o hipotensión. Del mismo modo, la inflamación, que es un mecanismo de defensa frente a agresiones, puede devenir una patología crítica cuando sale de control y se va extendiendo entre diferentes órganos. En todos estos casos es imprescindible integrar el conocimiento de lo que sucede a nivel molecular, celular y orgánico para desarrollar nuevas maneras de retomar el control del funcionamiento normal del organismo.

5. LOS SERVICIOS DE APOYO

Para desarrollar sus funciones, el IIBB cuenta con diferentes *Servicios de Apoyo*:

A) *PROTEÓMICA*: Servicio que proporciona know-how y tecnología en el análisis cuantitativo y cualitativo a gran escala de proteomas, así como en la identificación y cuantificación de péptidos y proteínas. El Servicio tiene una larga experiencia en la identificación de modificaciones postraduccionales en las proteínas y en estudios de inmunoproteómica. Proporciona servicios de análisis y asesoramiento científico y técnico a los grupos de investigación del IIBB así como a grupos de otras instituciones públicas y a empresas. El Laboratorio de Proteómica dispone de espectrómetros de masas, sistemas cromatográficos líquidos convencionales y nanocapilares, un digestor automático, un sistema IEF preparativo y la infraestructura necesaria para realizar geles 2D pequeños y grandes y para la adquisición y análisis de imágenes. Los Servicios ofrecidos están generalmente relacionados con la identificación de biomarcadores en fluidos biológicos, células y tejidos, a menudo en relación con estados patológicos, utilizando cromatografía capilar para el aislamiento de las moléculas y espectrometría de masas para su caracterización. Además de las aplicaciones centradas en la proteómica, también se está utilizando la infraestructura para el análisis de otros compuestos bioorgánicos en áreas como la investigación clínica y ambiental y la metabolómica.

B) *MICROSCOPIA*: La Unidad de microscopía proporciona servicios y formación a los investigadores del IIBB, del CSIC, del Campus Clínic y de otros institutos de investigación públicos o privados sobre microscopía óptica y análisis de imágenes. Cuenta con un conjunto de equipos y técnicas de última generación para realizar los experimentos solicitados por los diferentes grupos de investigación. Proporciona asistencia técnica desde el diseño de los experimentos hasta el análisis de los resultados obtenidos. Este servicio forma parte de la Red Española de Microscopía Óptica Avanzada (REMOA). Dispone de equipos de microscopía de campo amplio (campo claro, campo oscuro, contraste de fase, epifluorescencia), confocal de barrido láser, confocal Spinning disk, estereología, capacidad para experimentos de imagen en vivo así como técnicas técnicas de fotoblanqueo de fotoactivación/fotoconversión.

C) *HISTOLOGÍA*: El servicio de histología está equipado con el instrumental necesario para obtener preparaciones histológicas a partir de tejidos mediante diferentes técnicas (tejido fresco, fijado, congelado o incluido en parafina). El Instrumental disponible comprende una estación de inclusión de muestras en parafina, un microtomo, un vibratomo y dos criostatos.

D) *CULTIVOS CELULARES*: El Laboratorio de Cultivos Celulares es un laboratorio de Tipo II para el uso exclusivo de los grupos de investigación del IIBB. Está equipado con el material básico necesario para obtener y mantener cultivos celulares: cabinas de flujo laminar, cabinas de seguridad biológica, incubadoras, una cámara de anoxia/hipoxia, centrífugas, baño de agua termostatzado y con agitación, microscopios invertidos nevera-congelador y autoclave. Los usuarios trabajan con cultivos primarios y líneas celulares obtenidas tanto a partir de tejidos humanos como de animales de experimentación.

E) *HPLC (Cromatografía Líquida De Alta Eficacia)*: Este servicio está especializado en la determinación de neurotransmisores en muestras obtenidas por microdiálisis intracerebral en roedores. También contempla el análisis de muestras de tejido cerebral y de cultivos celulares.

6. A MODO DE RESUMEN

El Instituto está firmemente comprometido en la promoción de la ciencia a la sociedad y participa en iniciativas de formación y difusión, como las jornadas de puertas abiertas durante la Semana de la Ciencia, los actos con motivo del día internacional de la mujer y la niña en la ciencia o la colaboración habitual con Institutos y escuelas de todos los niveles de enseñanza, en la que nuestros científicos dan charlas y conferencias.

A lo largo de estos veinticinco años, el IIBB no ha cesado de profundizar en la investigación biomédica, traslacional y *multidisciplinar*. El objetivo ha sido avanzar en la ciencia básica y promover su traslación a las aplicaciones clínicas. Paso a paso las investigaciones científicas llevadas a cabo han permitido conocer el porqué de numerosas patologías humanas, lo que está permitiendo desarrollar nuevos fármacos y terapias eficaces para combatirlas. Son destacables sus contribuciones al tratamiento y origen de varias enfermedades en distintos campos de la biomedicina. Por otra parte, el instituto dispone de tecnología de referencia en el país. La contribución de los científicos del IIBB al avance de la biomedicina ha sido, y sigue siendo, significativa y esto además ha permitido y permite difundir, enseñar, formar a científicos, así como colaborar y crear nuevas empresas.