

En Agosto de 1974, el Prof. Antonio Torres Gómez obtiene por concurso-oposición la plaza de Jefe del Servicio de Hematología del Hospital “Reina Sofía” de Córdoba, la cual sigue desempeñando en la actualidad. En 1976, entra de la Universidad de Córdoba como Profesor Adjunto interino de Patología Médica de la Facultad de Medicina. Tras un arduo periodo de montaje del servicio que simultanea con sus labores docentes e investigadoras, comienzan sus primeras publicaciones en revistas internacionales. En 1979, realiza una estancia de 4 meses en Londres en los Hospitales “Hammersmith, Imperial College of Medicine” y “Royal Marsden” iniciándose en el desarrollo de la técnica del Trasplante de Medula ósea.

En Diciembre de 1980, realiza su primer trasplante de medula ósea, primero de Andalucía y primero en España, en un paciente en remisión hematológica completa, ya que hasta entonces en nuestro país los escasos trasplantes que se habían practicado fueron en pacientes terminales y sin supervivientes. Los excelentes resultados obtenidos tuvieron un efecto llamada, y de esta forma fueron remitidos pacientes de todos los puntos de España (Galicia, Madrid, Alicante, Murcia, Extremadura y de todas las provincias de nuestra Comunidad Autónoma, principalmente) lo que supuso una inversión del clásico flujo (principalmente hacia Madrid) de pacientes desde Andalucía a otros lugares. Supuso establecer un nuevo mapa de la modernidad y romper el clásico binomio Madrid-Barcelona. Esto se confirmaría posteriormente con la puesta en marcha en el Hospital Universitario “Reina Sofía” de los programas de trasplante de órganos sólidos. En este sentido la experiencia en el manejo y determinación de niveles de drogas inmunosupresoras fue una base en la que tras 1982, se apoyaron dichos programas, pues el Programa de Trasplante de Medula Osea dirigido por el Prof. A.Torres, fue uno de los primeros de Europa y primero en España en utilizar la Ciclosporina A.

El Servicio de Hematología del Hospital Reina Sofía de Córdoba no ha sido ajeno a los importantes cambios e innovaciones que han ocurrido en la investigación médica a lo largo del tiempo. En las últimas décadas de siglo XX los descubrimientos más importantes en Biomedicina han ido de la mano del avance en los conocimientos en Genética. El avance científico en el área de la genómica y proteómica es increíble y se sustenta en el exponencial desarrollo tecnológico. Se ha completado el estudio del genoma humano, se ha profundizado en las alteraciones estructurales y epigenéticas que dan lugar a enfermedades hereditarias y al desarrollo de neoplasias humanas y ya se está terminando la caracterización de los polimorfismos responsables de la variabilidad genética. Se dispone de mapas proteicos extraordinariamente definidos, y se pretende completar en pocos años el proteoma humano. Hay un desarrollo de la bioinformática que permite el análisis de millones de datos simultáneos, y redes informáticas que permiten acceder y compartir cantidades de información desconocidas hasta la fecha. Sin duda todos estos avances tienen que ir integrándose en la práctica diaria de la medicina en general para su beneficio.

Una de las especialidades médicas donde estos avances han tenido un impacto más temprano ha sido en Hematología. Dicha especialidad es sin duda una de las especialidades médicas en la que el laboratorio tiene mayor trascendencia. Además, es de las especialidades con mayor carga investigadora y en la que la iniciativa e inquietud por la investigación es más notoria. Estas dos características han hecho que la hematología no sea una especialidad estancada sino en constante evolución, que incorpora rápidamente a la práctica clínica los avances científicos y tecnológicos para un mejor diagnóstico, pronóstico e incluso tratamiento del paciente. Es sin duda una de las especialidades con mayor posibilidad de investigación multidisciplinar y translacional. El ejemplo claro de la interconexión entre hematología, investigación básica y desarrollo tecnológico es la citometría de flujo, desde los primeros estudios publicados en revistas especializadas, hasta su implantación en hospitales de carácter intermedio solo han pasado unos pocos años, y ya todos los hematólogos y profesionales de su entorno conocen al menos básicamente los fundamentos de la misma.

El actual grupo de investigación surge en el marco de estas nuevas inquietudes científicas. En el año 1993, el Dr. José Román Gómez decide profundizar en los conocimientos de la genética molecular aplicada a la Oncología y realiza una estancia de formación de seis meses en el Hospital San Pablo de Barcelona junto a la Dra. Montserrat Baiget. De vuelta al Servicio de Hematología del Hospital Reina Sofía de Córdoba crea la Unidad de Biología Molecular y empieza a trabajar sobre las bases moleculares de las leucemias, el estudio de la enfermedad mínima residual y el quimerismo hematopoyético en el trasplante alogénico de médula ósea. Desde 1993, el laboratorio de Biología Molecular del Servicio de Hematología del Hospital Reina Sofía de Córdoba, dirigido por el Dr. José Román Gómez ha desarrollado una línea de investigación consolidada y dedicada a la búsqueda de nuevos factores genéticos implicados en el desarrollo y pronóstico de las Leucemias Agudas y Leucemia Mieloide Crónica, centrados principalmente en los mecanismos epigenéticos de inactivación transcripcional. Para el desarrollo de esta línea de investigación, el grupo ha sido subvencionado por el FIS para la realización de 5 proyectos (FIS 01/0662, FIS 02/1299, FIS 03/0141, FIS 06/0003 y FIS 07/0608), con dos proyectos de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (2007/0004 y 2009/0206) y un proyecto Consolider del Ministerio de Ciencia e Innovación (CSD 2009/080). Gracias a ellos, el grupo de investigación ha puesto de manifiesto en los últimos años que la metilación de múltiples genes que controlan la proliferación, adhesión y apoptosis, es un fenómeno común en las células de la leucemia y constituye el mecanismo más importante para inactivar genes relacionados con el cáncer en esta enfermedad. Este perfil de metilación sirve como marcador de riesgo, determina el pronóstico del proceso y constituye una base racional para el empleo de agentes desmetilantes en el tratamiento coadyuvante de la leucemia, especialmente en los niños, donde las leucemias constituyen el principal tipo de cáncer, pero también aplicable a otros tipos de tumores en la infancia.

En los últimos años, el Dr. José Román, dentro de un consorcio científico multinacional, ha trabajado en el estudio de la firma epigenética asociada a diferentes niveles de potencial diferenciador de las células madre humanas. El grupo ha puesto de manifiesto que el perfil de expresión génica permite clasificar las células madre humanas en tres compartimentos: a) células madre embrionarias; b) células progenitoras multipotentes adultas y c) células mesenquimales. El análisis de la metilación y de las marcas represivas de histonas en los genes de pluripotencialidad y diferenciación demostró que las células madres embrionarias presentaban represión de los genes de diferenciación que se iba progresivamente perdiendo en las células mesenquimales. Además, les permitió detectar familias de microRNAs que regulan específicamente los genes de pluripotencialidad y diferenciación.

El impacto de las investigaciones del grupo es muy claro a tres niveles diferentes:

1.- **IMPACTO CIENTÍFICO:** el análisis del perfil epigenético de las leucemias agudas ha permitido avanzar en el conocimiento de los mecanismos que participan en la patogénesis de la enfermedad, conocimiento que es fundamental en el diseño de nuevos tratamientos e identificación de grupos de riesgo.

2.- **IMPACTO TRANSLACIONAL:** Identificación de grupos pronósticos y factores de riesgo en pacientes con leucemia, determinando el papel que las distintas alteraciones epigenéticas tienen sobre la respuesta al tratamiento y la supervivencia a largo plazo, y si estas guardan relación con alteraciones genéticas concretas o por el contrario son factores de riesgo totalmente independientes. La identificación de dichos mecanismos, junto con los estudios utilizando nuevos fármacos capaces de modificar el perfil epigenético -fármacos desmetilantes o inhibidores de HDAC- permitirán establecer las bases para el desarrollo de ensayos clínicos dirigidos a desarrollar nuevos tratamientos basados en los mecanismos moleculares de la enfermedad. La utilización de algunos de estos fármacos podría tener una repercusión inmediata en el tratamiento de pacientes en recaída y con mal pronóstico, y en el futuro podrían modificar las pautas estándar de tratamiento ajustándolos de acuerdo con las alteraciones epigenéticas que los pacientes puedan presentar incluso en el momento del diagnóstico. Además, Los datos

obtenidos por el grupo de investigación revelan como múltiples mecanismos epigenéticos, entre los que se incluyen la metilación del DNA, el remodelado de la cromatina y la acción de los miRNAs, influyen en la identidad celular, manteniendo un estado pluripotente o diferenciado. Un mayor entendimiento del papel de la regulación epigenética en las células madre podrá permitirnos desarrollar nuevos métodos más sencillos de reprogramación celular, no sólo para aumentar la potencialidad y aplicación de las células madre adultas, sino también para dirigir la diferenciación de células pluripotentes hacia tipos celulares específicos de interés para investigación o aplicación clínica. En este sentido, el grupo está desarrollando en la actualidad un estudio cuyo objetivo es determinar las modificaciones epigenéticas que permiten la reprogramación de las células mesenquimales humanas obtenidas de médula ósea a cardiomiocitos, empleando tanto 5-azacitidina como LBH589. Esto permitirá conocer si las modificaciones químicas de las histonas son más determinantes que la metilación de promotores génicos en dicha reprogramación y permitirá elegir el método más efectivo (agentes desmetilantes vs inhibidores de las deacetilasas de las histonas) para conseguir cardiomiocitos con posibles fines terapéuticos para la terapia celular de pacientes con infarto de miocardio.

3.- CREACION DE UN GRUPO DE INVESTIGACIÓN CON CAPACIDAD DE LIDERAZGO NACIONAL E INTERNACIONAL: Hoy por hoy el grupo de Hematología del Hospital Reina Sofía es un referente a nivel nacional e internacional en el campo de la epigenética en las leucemias. El Dr. José Román ha sido coordinador del Grupo Español de Biología Molecular Hematológica y su laboratorio es referencia en Andalucía para los estudios genéticos del Grupo Español PETHEMA.

El Dr. José Román Gómez es en la actualidad médico adjunto del Servicio de Hematología del Hospital Reina Sofía de Córdoba. Director del laboratorio de Biología Molecular. Investigador principal del Instituto Maimónides para la investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC) y profesor de Medicina en la Universidad de Córdoba.

Ha publicado más de 100 artículos científicos en revistas internacionales y recibido 32 premios de investigación. Es poseedor de la cruz al merito civil en Sanidad otorgada por el Ministerio de Sanidad (año 2002) y la placa de honor de la Asociación Española de Científicos (año 2003).