

La unidad de investigación traslacional como sustento de la medicina actual

Víctor Manuel Valdespino-Gómez

Resumen

Se discuten los principios, fundamentos e importancia de la medicina traslacional en la calidad de la atención de la salud en la actualidad. Se exemplifica la medicina traslacional con la aplicación y el beneficio de la oncología traslacional y la oncología personalizada en pacientes con cáncer. Se describe el proceso que ha permitido la expansión de la medicina traslacional en los países desarrollados y las condiciones globales que han impedido en nuestra nación iniciar formalmente el proceso de expansión de la medicina traslacional. Se propone establecer unidades de investigación traslacional en hospitales de tercer nivel que permitan el inicio formal de la medicina traslacional en México. La implantación de una política de investigación traslacional en la atención es absolutamente obligada en el momento actual, y compromete la participación del Estado, academias y sociedades médicas nacionales, centros hospitalarios del sector salud, centros de educación e investigación biomédicos, industrias farmacéuticas biotecnológicas y profesionales médicos, así como de todos los agentes que intervienen en el mejoramiento tácito del nivel de atención médica. Con el funcionamiento de las unidades de investigación traslacional se generará un sistema de atención al enfermo de mayor calidad y mejor nivel científico.

Palabras clave: Unidad de investigación hospitalaria, medicina traslacional.

Summary

In the first part of the present paper, the basis and importance of translational medicine (TM) on the current status of quality of health care is discussed. This is exemplified by the application and benefit of translational oncology and personalized oncology in cancer patients as a model of TM. The second part of this article discusses the processes that have allowed the expansion of TM in developed countries and, likewise, the global conditions that have disabled the installation and expansion of TM in Mexico. The author suggests the establishment of Units of Translational Research in third-level hospitals, which will allow the formal initiation of TM in Mexico. The author concludes that the policy of translational research in regard to national public health care is currently necessary. This policy requires the participation of government, national medical academies and societies, health sector medical centers, medical and research educators, centers of investigation, pharmaceutical and biotechnology industries, medical and biomedical physicians, and any other persons or entities who participate in the implicit improvement of the level of medical care. The installation of translational research units located in hospitals represents a common benefit for the entire society and, specifically, for patients, through the generation of a healthcare system with a higher scientific level, as well as higher quality of care.

Key words: Hospital-medical research unit, translational medicine.

Académico de número de la Academia Mexicana de Cirugía. Profesor-investigador de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, México, D. F.

Solicitud de sobretiros:

Víctor Manuel Valdespino-Gómez.

Andrés Molina Enríquez 361, Col. Ampliación Sinatel, Del. Iztapalapa, 09479 México, D. F.

Tel.: (55) 5674 3439.

E-mail: vvaldespinog@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 04-12-2008

Aceptado para publicación: 23-09-2009

La medicina traslacional corresponde al modelo de aplicación en el cual los clínicos orientan los descubrimientos nuevos y relevantes de la investigación biomédica relacionados a la enfermedad humana tanto al mejoramiento del diagnóstico, tratamiento, pronóstico y prevención de las enfermedades, como a responder a las interrogantes científicas que surgen de la práctica clínica diaria. La medicina traslacional apoya a los investigadores clínicos para identificar a través de observaciones directas, nuevas hipótesis alternativas relevantes de la enfermedad e incide en mejorar la salud de los pacientes y, por consiguiente,

la salud pública.^{1,2} La medicina traslacional es la versión actualizada de la medicina basada en evidencias, con la aplicación integrada de herramientas novedosas en genómica, proteómica, farmacología, biomarcadores, diseños, métodos y tecnologías clínicas que aumentan la comprensión patofisiológica de las enfermedades. La aplicación de los principios de la medicina traslacional en los ensayos preclínicos y en los estudios clínicos fases I y II aumenta también el índice de resultados-satisfactorios/inversión-económica. La medicina traslacional no solo integra la participación de los dominios de investigación biomédica con los dominios clínicos, sino también las modificaciones de los comportamiento sociales y políticos que permiten optimizar el cuidado integral del paciente; uno de ellos es el requerimiento de reprogramar la educación biomédica de grado y posgrado.

La medicina traslacional es un paradigma emergente de la práctica médica y la epidemiología intervencionista, y se fundamenta en el proceso de la investigación traslacional. La conjunción de las investigaciones básicas orientadas al paciente, junto con las investigaciones preclínicas y las clínicas, se denomina investigación traslacional. La investigación traslacional es una de las actividades más importantes en la medicina moderna y ha permitido mejorar la práctica clínica, uno de sus principales ejemplos son los beneficios logrados a partir de la aplicación de las células troncales (*stem cells*). La investigación traslacional, por contener el potencial de otorgar grandes beneficios prácticos a los pacientes, justifica para su realización la inversión de elevadas partidas económicas de los sectores públicos y privados. La investigación traslacional requiere la participación de múltiples organizaciones, científicos, legisladores, inversionistas y bioeticistas, entre otros.

Algunos sectores se resisten a la idea de apoyar la investigación traslacional por su alto costo y por el temor a redirigir los fondos económicos a otras diferentes disciplinas biomédicas. La investigación traslacional no pretende competir con la investigación básica o clínica, sino que conjunta ambos esfuerzos en la solución de problemas prevalentes que afectan la salud pública. Para realizar investigación traslacional se requieren hospitales con recursos suficientes, donde se concentren pacientes, datos, infraestructura y tecnología, donde los investigadores realicen ensayos clínicos en colaboración con grupos interdisciplinarios cooperativos de otras instituciones. Numerosos hospitales de alta especialidad en el mundo cuentan con unidades de investigación traslacional, las cuales han generado o se encuentran integradas a líneas de investigación básicas o preclínicas de los centros de investigación biomédicos o de las industrias farmacéuticas biotecnológicas.

Para hacer énfasis en el enlace de los resultados del trabajo experimental producido en el laboratorio con la atención del paciente hospitalizado, la medicina traslacional ha

sido llamada investigación *bench to bedside* (desde el banco de trabajo del laboratorio a la cabecera del paciente), lo cual remarca la interacción entre la investigación básica y la medicina clínica, superando con ello la tradicional separación entre la investigación básica y la práctica clínica en medicina. Se ha aceptado actualmente que la investigación en seres humanos es necesaria para el avance de nuevos tipos de tratamiento, y particularmente los ensayos clínicos controlados constituyen la mejor herramienta para demostrar la eficacia de nuevas medidas terapéuticas.

En la patofisiología de la enfermedad, las células enfermas pierden sus capacidades fisiológicas por sufrir alteraciones genéticas y modificaciones epigenéticas; las nuevas tecnologías son capaces de identificar una gran proporción de estos cambios. El reto actual es identificar qué perturbaciones moleculares son las conductoras de la patofisiología de las diferentes enfermedades a nivel genético, epigenético y proteómico. El éxito de la transferencia de información genómica como herramientas de uso clínico es una lección valiosa que augura que la investigación traslacional beneficiará significativamente la práctica de la medicina actual.^{3,4}

La generación de información sobre investigación traslacional está impactando internacionalmente a los académicos biomédicos: en los últimos años cerca de 6000 artículos relacionados se han publicados en revistas indexadas en PubMed, las cuales analizan problemas de medicina traslacional de las diferentes disciplinas médicas, predominantemente las relacionadas con el conjunto de las enfermedades crónicas degenerativas. Dicha información es tan abundante, que para integrarla y darle sentido a la información molecular que se genera, se requiere un alto nivel de colaboración que involucre a científicos y especialistas clínicos. La divulgación de esta información en revistas *ad hoc* permitirá dar a conocer al público estos avances en la medicina, y ello permitirá progresivamente lograr una cobertura amplia de aceptación.

La medicina traslacional en las enfermedades oncológicas

El ejemplo particular de la oncología traslacional puede ser extrapolado a otras enfermedades crónicas degenerativas. La oncología traslacional es la transferencia de los avances de investigación básica a su aplicación en la investigación clínica en el área de las enfermedades oncológicas.

El cáncer constituye uno de los mayores problemas de salud en el mundo desarrollado, y en los últimos años se ha progresado en el entendimiento y manejo del paciente con cáncer. Los nuevos tratamientos del cáncer están basados

en la modificación de los blancos moleculares presentes en un tumor, con la finalidad de inhibir el crecimiento celular, la progresión y su diseminación metastásica. Una parte de los más de 380 genes mutados identificados en el cáncer codifican moléculas que pueden ser modificadas farmacológicamente, por lo que los oncólogos, además de ser clínicos eficientes (empleando la medicina basada en evidencias), deberán incorporar a su dominio profesional los conocimientos de biología molecular tumoral y las metodologías emergentes de los ensayos clínicos traslacionales.⁵⁻⁷

Actualmente menos de 2 % de los compuestos farmacológicos que entran en ensayos clínicos terapéuticos demuestran propiedades suficientes que justifican su aprobación para uso clínico, porque frecuentemente corresponden a un proceso poco eficiente de “prueba y error”. Se requiere el desarrollo de modelos experimentales en los cuales se ensayan nuevas estrategias terapéuticas clínicas derivadas de la investigación básica, que reproduzcan lo más fielmente la patofisiología de los tumores humanos; particularmente se necesita identificar biomarcadores relevantes (p. ej.: marcadores genéticos) que puedan predecir la seguridad, eficacia y selección de los tratamientos (teragnósticos, antes de investigarlas en amplios ensayos clínicos). La identificación de biomarcadores tumorales en la evolución del paciente con cáncer es central y crítica en la investigación traslacional, porque puede conducirla por un camino más rápido y eficiente y reducir los costos de la experimentación clínica.

Recientemente, como extensión o especialización de la oncología traslacional, ha sido desarrollada la oncología personalizada (parte de la medicina personalizada), la cual emplea la información del genotipo del paciente a través de la identificación del polimorfismo de su ADN y del perfil genómico, proteómico y metabolómico del tumor, y con ello permite la selección racional de estrategia de tratamiento provocando un mejoramiento de los resultados terapéuticos y para optimizar los recursos disponibles.^{8,9} La medicina personalizada en muchas formas es simplemente una diferenciación de la medicina clínica tradicional y de la medicina basada en evidencias, que emplea los conocimientos científicos modernos en su aplicación, para adecuarse a la variación genética y genómica del huésped/tumor. La oncología personalizada ha sido utilizada previamente, bajo un enfoque uni o bimolecular (p. ej.: receptor estrogénico positivo o negativo, Her2/neu positivo o negativo en pacientes con cáncer de mama), y actualmente se logra un enfoque más amplio a partir de identificar los perfiles genómicos del tumor particular y de predicción de respuesta al tratamiento (p. ej.: Oncotype DXtrade Mark y MammaPrint),¹⁰⁻¹² explotando la expresión de los principales oncogenes y genes

supresores tumorales de las principales vías oncogénicas de señalamiento intracelular.

La tecnología moderna ofrece la oportunidad sin precedentes en las ciencias clínicas, de explorar globalmente las alteraciones moleculares de las variaciones genéticas y genómicas del huésped/tumor, empleando metodologías moleculares como *DNA copy-number assessment*, *mutation screening*, *gene expression profiling*, *microRNAs-expression profiling*, *epigenetic signature*, *proteomic signature*, *metabolomic profiling*, *phosphoproteomic profiling*, *intracellular pathways signature*, *pharmacogenomics host polymorphism*,¹³ entre otras. De igual manera, diferentes herramientas y técnicas basadas en nanotecnología están emergiendo en las áreas de imagen¹⁴ y en las estrategias de direccionamiento de drogas de bajo peso molecular empacadas en nanopartículas dirigidas a la célula enferma o modificando su microambiente local, por ejemplo, a través de modular la respuesta inmunológica adaptativa o de las células estromales, por medio de la construcción de dendrímeros, liposomas, liposomas modificados con polietilenglicol, conjugados de sustancias biodegradables y otros nanotransportadores.^{15,16} En apoyo al diagnóstico clínico se han desarrollado nuevas tecnologías de imagen de oncología molecular como la *fluorescence reflectance imaging*, la *near-infrared fluorescence*, la *microendoscopy images*, etcétera.¹⁷

Las agencias reguladoras del uso de medicamentos, como la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos y sus contrapartes en Europa, son promotoras de la aplicación de la oncología personalizada y auguran que su aplicación provocará un profundo impacto en la salud de la sociedad. Como hemos mencionado, los ensayos clínicos controlados constituyen la mejor herramienta para tratar de demostrar la eficacia de un tratamiento, y frecuentemente requieren la participación de un grupo cooperativo clínico, cuyos participantes facilitan el reclutamiento de un mayor número de enfermos, en un menor tiempo y ofrece mayores garantías de seguridad, validez y credibilidad. La identificación de las vías moleculares oncogénicas del proceso canceroso y la disponibilidad de diferentes fármacos que bloquean dichas moléculas en pacientes con cáncer de mama, ha permitido racionalmente seleccionar el tipo de fármaco (primera línea), y aun cuando el tumor presente resistencia a este tipo, la aplicación de un segundo tipo de fármaco (segunda línea) bajo este mismo criterio, permite obtener nuevamente respuesta clínica.¹⁸ Particularmente la identificación de las diferentes alteraciones genéticas en los genes de las proteincininas implicadas en la tumorigénesis ha permitido diseñar terapéuticas personalizadas dirigidas a dichas mutaciones.¹⁹

El progreso de la medicina traslacional en los países desarrollados

El progreso de la medicina traslacional en Estados Unidos ha requerido esfuerzos e iniciativas conjuntas emanadas de legisladores, de la administración nacional de salud, de centros hospitalarios, de centros de investigación y educativos, de las organizaciones médicas académicas, de las industrias farmacéuticas biotecnológicas, de fundaciones altruistas y del público en general.¹

El Congreso de Estados Unidos promulgó una ley en 2006 que reformó el presupuesto otorgado a los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH), para desarrollar la Investigación Médica Traslacional (CTSA, *Clinical and Translational Science Awards Consortium*) como parte del proyecto de la investigación médica integral (*NIH Roadmap for Medical Research*). A través de este programa, en ese año fueron apoyados 12 centros hospitalarios, otros 12 en 2007, 14 más en 2008, y se planeó que para el año 2012 se otorgaría apoyo a 60 centros hospitalarios en total. Este programa ha sido conducido directamente por el *National Center for Research Resources* de los NIH (www.ncrr.nih.gov/clinicaldiscipline.asp)

Los NHI incluyen 27 centros y forman parte de los Servicios de Salud y Servicios (U.S. Department of Health and Human Services); su director general manifestó que los CTSA representan una inversión necesaria para preparar a los investigadores clínicos de la próxima generación en los retos actuales de los cuidados de la salud. El *National Center for Research Resources* de los NIH provee de recursos y herramientas a los investigadores biomédicos básicos y clínicos para desarrollar la investigación clínica traslacional. La investigación biomédica en Estados Unidos está patrocinada por los NHI en 28 % (predominantemente básica), por la industria farmacéutica en 58 % (predominantemente traslacional) y el resto por donaciones de fundaciones privadas (p. ej.: *Bill & Melinda Gates Foundation*).

Actualmente se encuentran en proceso 130 ensayos clínicos de tratamiento traslacional en pacientes con diferentes tipos de enfermedades, registrados en los CTSA de los NIH (www.clinicaltrials.com), un poco más de la mitad dirigidos a pacientes con diferentes tipos de cáncer, 30 a pacientes con diferentes tipos de enfermedades cardiovasculares, 18 a pacientes diabéticos y otros menos numerosos a pacientes con virus de inmunodeficiencia humana y con enfermedades neurodegenerativas.

En los últimos tres años fueron establecidos 28 unidades, centros e institutos de medicina traslacional/medicina

personalizada en 23 estados de la Unión Americana, como *The Harvard Partners Center for Genetics and Genomics*, *The Duke University's Institute for Genome Sciences & Policy*, *The Personal Genome Project*, *The Laboratory for Personalized Molecular Medicine*. Numerosos centros clínicos en el mundo están solicitando personal con perfil en medicina traslacional.

Para ejercer la medicina traslacional se requiere que el profesional clínico integre a su formación los conceptos actuales de medicina en su área de especialización, y que incorpore a su currículum científico dominios de genómica, proteómica, bioinformática y de pensamiento cuantitativo. Actualmente los investigadores traslacionales cuentan por lo general con doble entrenamiento académico: la especialidad médica y el equivalente a doctorado en ciencias biomédicas.

Un pequeño número de universidades e instituciones de salud en Estados Unidos está desarrollando una subespecialidad médica relacionada con la medicina traslacional/medicina personalizada (denominada también medicina molecular, medicina personalizada o medicina predictiva), como en *Duke University in North Carolina*, *Harvard in Cambridge*, *Mount Sinai Hospital in New York*. En Arizona se construye actualmente una escuela de medicina orientada a la enseñanza de Medicina personalizada.

Otras instituciones de salud o de investigación norteamericanas y europeas conducen programas de formación/capacitación en medicina traslacional orientados a médicos especialistas en ejercicio o a especialistas en fase de formación.

Numerosos especialistas e investigadores han sido atraídos por esta nueva disciplina y han formado agrupaciones dedicadas a promocionar la medicina traslacional/medicina personalizada, como la *Personalized Medicine Coalition* (integrada por personal de compañías farmacéuticas biotecnológicas privadas e instituciones de investigación pública). Debido a la cantidad de información relacionada con la medicina traslacional que se genera, han aparecido diferentes revistas temáticas como *Translational Medicine*, *Journal of Translational Medicine*, *Clinical and Translational Oncology*, y diversas revistas médicas monográficas que se publican desde hace muchos años contienen secciones de medicina traslacional en cada uno de sus volúmenes.

Se han establecido diferentes colaboraciones dirigidas a la formación de expertos en medicina traslacional entre la academia y la industria farmacéutica, un ejemplo es el Programa de Entrenamiento a Investigadores Clínicos en *Harvard University* y el *Massachusetts Institute of Technology*, patrocinados por Pfizer y Merck, o el programa de los clínicos del *Dana-Farber Cancer Institute*, en colaboración con Novartis.

El desarrollo de la medicina traslacional en México

Grupos muy escasos en México trabajan o han abordado temas en sus publicaciones sobre aspectos relacionados con la medicina traslacional; y los ensayos clínicos que se realizan en las diferentes áreas de la medicina corresponden predominantemente a etapas fase II tardía, III y IV, en su mayoría promovidos por la industria farmacéutica transnacional.

Para desarrollar la medicina traslacional nacional es necesario oficializar la investigación clínica y traslacional en los hospitales mexicanos de tercer nivel, y promover el desarrollo de unidades de investigación traslacional en cada uno de ellos. Es necesario que las unidades de investigación biomédica ubicadas en los diferentes hospitales monográficos (particularmente de los institutos de seguridad social) se integren cooperativamente a los intereses académicos de los clínicos, y que ambos grupos de investigadores se capaciten para diseñar y llevar a cabo ensayos traslacionales competitivos a nivel internacional.

En México existe gran cantidad de centros de investigación biomédicos organizados como institutos, departamentos o como laboratorios independientes dentro de alguna institución, pero en muchos sus líneas de investigación se relacionan mínima o moderadamente con los problemas vigentes/emergentes de salud nacionales. Toda esa infraestructura de profesionales interdisciplinarios y recursos para la investigación básica, clínica y traslacional no se encuentra coordinada en los niveles nacional y regional (en ocasiones ni interinstitucionales) de cooperación, colaboración, organización, y de metas progresivas. Este gran grupo de investigadores biomédicos junto con los investigadores clínicos necesitan interactuar estrechamente para diseñar y llevar a cabo ensayos de medicina traslacional.

La comunicación y colaboración científica entre los centros de investigación básica, los centros de investigación clínica y de las empresas farmacéuticas biotecnológicas son también muy escasas, y uno de los grandes motivos es que los hospitales de tercer nivel no cuentan con unidades de investigación traslacional que faciliten dicho enlace.

Para iniciar el desarrollo de la medicina traslacional en México se requiere que los grupos potencialmente participantes, diseñen y apliquen ensayos clínicos traslacionales competitivos (en el plano internacional) con el apoyo de una política multidireccional nacional en esta área.

La ejecución de la política para el desarrollo de la medicina traslacional en México debe precisarse y facilitarse desde las comisiones de salud de las cámaras de senadores y diputados y de la Secretaría de Salud, academias y sociedades médicas nacionales, institutos de seguridad social,

centros nacionales de investigación biomédica, empresas farmacéuticas biotecnológicas transnacionales (ubicadas en México) y empresas nacionales, fundaciones altruistas privadas, direcciones de los hospitales de tercer nivel y direcciones de las unidades de investigación traslacional de dichos hospitales (de acuerdo con la propuesta).

Se requiere prioritariamente formar investigadores traslacionales en cada una de las especialidades médicas y coordinar los esfuerzos de los investigadores biomédicos básicos y clínicos.

Consideraciones finales

En México, la comunicación y colaboración científica entre los centros de investigación biomédicos básicos y clínicos es escasa, y actualmente en los hospitales de tercer nivel no se han establecido unidades de investigación traslacional que favorezcan dicha colaboración.

La investigación traslacional en las diferentes áreas médicas posee el potencial de lograr numerosos beneficios prácticos a los pacientes y justifica el desarrollo de una gran iniciativa para obtener los recursos necesarios. Se requiere amplia inversión económica de los sectores públicos y privados, una reprogramación en la formación médica, y una reestructuración social para lograr un derecho a la protección a la salud, a través de contar con servicios de mayor calidad.

La investigación traslacional proporciona el conocimiento necesario para obtener importantes conclusiones sobre pruebas clínicas relacionadas con enfermedades y sobre la posibilidad de identificar nuevos mecanismos en el uso de medicamentos.

La implantación de una política de investigación traslacional en la atención de nuestra salud nacional es absolutamente obligada en el momento actual, y compromete la participación del Estado, academias y sociedades médicas nacionales, centros hospitalarios del sector salud, centros de educación e investigación biomédicos, industrias farmacéuticas biotecnológicas y profesionales médicos, así como a todos los agentes que intervienen en el mejoramiento táctico del nivel de atención médica. Con el funcionamiento de las unidades de investigación traslacional se generará un sistema de atención al enfermo de mayor calidad y mejor nivel científico.

Referencias

1. Littman BH, Di Mario L, Plebani M, Marincola FM. What's next in translational medicine? *Clin Sci* 2007;112:217-227.
2. Sussman S, Valente TW, Rohrbach LA, Skara S, Pentz MA. Translation in the health professions: converting science into action. *Eval Health Prof* 2006;29:7-32.

3. Simon R. Lost in translation: problems and pitfalls in translating laboratory observations to clinical utility. *Eur J Cancer* 2008;44:2707-2713.
4. Chin L, Gray JW. Translating insights from the cancer genome into clinical practice. *Nature* 2008;452:553-562.
5. Valdespino GV. Elementos necesarios para el ejercicio moderno de las ciencias médicas. *Cir Cir* 2003;71:347-349.
6. Horig H, Marincola E, Marincola FM. Obstacles and opportunities in translational research. *Nat Med* 2005;11:705-708.
7. Díaz-Rubio GE. La investigación traslacional en oncología: retos y oportunidades. *An R Acad Med* 2008;121:105-120.
8. Ozdemir V, Williams-Jones B, Cooper DM, Someya T, Godard B. Mapping translational research in personalized therapeutics: from molecular markers to health policy. *Pharmacogenomics* 2007;8:177-185.
9. Valdespino GVM, Valdespino CVE. Terapia molecular en pacientes que no responden a los tratamientos convencionales. *Gac Med Mex* 2008;144:333-344.
10. Zujewski JA, Kamin L. Trial assessing individualized options for treatment for breast cancer: the TAILORx trial. *Future Oncol* 2008;4:603-610.
11. Cardoso F, Van't Veer L, Rutgers E, Loi S, Mook S, Piccart-Gebhart MJ. Clinical application of the 70-gene profile: the MINDACT trial. *J Clin Oncol* 2008;26:729-735.
12. Mook S, Schmidt MK, Viale G, Pruneri G, Eekhout I, Floore A, et al. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph node in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116:295-302.
13. Sawyers CL. The cancer biomarker problem. *Nature* 2008;452:548-552.
14. Caruthers SD, Wickline SA, Lanza GM. Nanotechnological applications in medicine. *Curr Opin Biotechnol* 2007;18:26-30.
15. Lammars T, Hennink WE, Storm G. Tumor-targeted nanomedicines: principles and practice. *BJC* 2008;99:392-397.
16. Debbage P. Targeted drugs and nanomedicine: present and future. *Curr Pharm Des* 2009;15:153-172.
17. Weissleder R, Pittet MJ. Imaging in the era of molecular oncology. *Nature* 2008;452:580-589.
18. Suzuki R, Rao P, Sasaguri S. Current status and future of target-based therapeutics. *Curr Cancer Drug Targets* 2007;7:273-284.
19. Torkamani A, Verkhivker G, Schork NJ. Cancer driver mutations in protein kinases genes. *Cancer Lett* 2009;281:117-127.