



La medicina traduccional. Un reto para la medicina moderna

Luis Benítez Bribiesca*

En las últimas décadas hemos visto aparecer nuevas tendencias y subdisciplinas en el campo de la medicina, como consecuencia de los profundos cambios y nuevos derroteros emanados de los grandes logros en el ámbito de la investigación biomolecular. Primero surgió la patología molecular que enriqueció a la patología morfológica clásica; luego se habló de la medicina molecular; recientemente la medicina genómica, ahora se habla de la farmacogenómica y de la proteómica y ya aparece en el horizonte científico la biología de sistemas y con ello el enfoque médico basado en ese nuevo enfoque. Paralelamente se inventó la mal llamada "medicina basada en evidencias" y ahora nos encontramos con la medicina traduccional.

El término empleado por los norteamericanos para designar a esta nueva disciplina es "Translational Medicine" y es desafortunadamente un término etimológicamente y epistemológicamente confuso. En español resulta también difícil encontrar un término adecuado y se debe de emplear una adaptación, ya sea llamándole medicina traduccional o medicina de traducción (MT). Pero la definición del término y de esta corriente en particular, difiere aún dentro de los mismos autores que la promueven. Por ejemplo, Ioannidis en el "Journal of Translational Medicine",¹ refiere que la medicina traduccional comprende todas las disciplinas que permiten el traslado de los descubrimientos científicos del laboratorio a la clínica, pero permitiendo también el flujo de información de la cama del enfermo

hacia la banca del laboratorio. Ahí mismo se señala que, mientras las ciencias básicas han hecho un extraordinario progreso hacia la frontera de su disciplina, este progreso no ha traído como resultado mejores estrategias terapéuticas. Por otra parte los clínicos se consideran poco familiarizados y aptos para enfrentar con éxito los avances de la ciencia básica moderna, que les permita plantear interrogantes útiles para despertar la atención de los científicos básicos. En otro artículo de la misma revista, dedicada exclusivamente a la medicina MT, Marincola² dice que el propósito de la investigación traduccional es poner a prueba en los humanos las estrategias terapéuticas novedosas, desarrolladas a través de la experimentación. Sin embargo, admite que la investigación traduccional debe ser considerada como una vía de ida y regreso, tanto del laboratorio a la cama del enfermo, como de la cama del enfermo al laboratorio. En una revisión propositiva publicada en FASEB hace 4 años, Pober y cols.³ definen a esta nueva disciplina como aquel proceso por el cual se traducen los descubrimientos del laboratorio hacia las intervenciones clínicas para el diagnóstico, tratamiento, pronóstico o prevención de la enfermedad para generar un beneficio directo a la salud humana. Más adelante estos autores reflexionan que, aunque se supone que el ejercicio clínico puede ser mejorado considerablemente con la traducción de los resultados de investigación básica a su ámbito, en realidad no existe un consenso de cómo lograrlo. Ellos consideran que la traducción de la investigación biomédica-básica, rara vez puede ser directa y que ese proceso de traducción debe ser entendido como una nueva forma de investigación que involucra la aplicación de los descubrimientos científicos básicos al hallazgo clínico fundamental y simultáneamente la generación de interrogantes científicas sólidas basadas en la observación clínica. Visto desde esta perspectiva la investigación traduccional resultaría una nueva disciplina que debe incorporar aspectos, tanto de la ciencia básica como de la investigación clínica y por lo tanto requiere de habilidades y conocimientos no disponibles tanto en el laboratorio o en una sala clínica. Por esas razones la investigación traduccional no puede ser llevada a cabo en institutos de investigación, en departamentos

* Investigador Titular D, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, CMN-SXXI, IMSS.

Correspondencia:
Luis Benítez Bribiesca
Coordinación de Investigación en Salud,
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Av. Cuauhtémoc Núm. 330
4º Piso Bloque B de la Unidad de Congresos
06720 México, D.F.

Aceptado: 09-06-2006

científicos de universidades o en centros aislados de medicina molecular, porque estas instituciones carecen de la experiencia de investigación clínica requerida. La investigación traduccional es particularmente difícil de llevarse a cabo en clínicas u hospitales abiertos que carecen de la experiencia en investigación y de laboratorios apropiados.⁴ En su excelente ensayo sobre medicina traduccional David Nathan de la Universidad de Harvard⁵ señala que la definición de investigación clínica es muy amplia y comprende todas las áreas de la salud desde las pruebas clínicas hasta la investigación puramente psicosocial. Pero nos dice que una de las más importantes y más difíciles áreas de la investigación clínica es la que ahora se llama investigación clínica traduccional. Esta investigación clínica se centra en la interfase del laboratorio a la cama del enfermo y requiere de investigadores y médicos bien entrenados tanto en aspectos clínicos como en las ciencias biomédicas y sus metodologías, en forma tal, que les permita desarrollar su intuición profesional para reconocer a los pacientes que puedan revelar, si son investigados con técnicas de laboratorio, la naturaleza de su enfermedad o la mejor forma de tratar su padecimiento.

Resulta claro, después de un análisis de las diferentes posturas ante la emergencia de esta tendencia llamada MT, que existen dos formas polares de concebirla. La primera es la de una visión restringida y meramente utilitaria, que es la que capitalizan principalmente las compañías farmacéuticas; la otra es una postura académica mucho más amplia. La primera restringe la MT al empleo de los resultados de la investigación biomédica básica más prometedores para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad humana en protocolos de investigación clínica para determinar su aplicabilidad. Son las compañías farmacéuticas las que se dedican a apoyar y favorecer la investigación que permita constatar la utilidad de los resultados de laboratorio para la aplicación clínica de los nuevos fármacos. La segunda se refiere a la necesidad de modernizar y actualizar la investigación clínica con los formidables aportes de la biología molecular y la genética molecular, para el mejor entendimiento de la enfermedad con el propósito de incorporar sus descubrimientos y metodologías para contar con mejores herramientas para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad humana.⁶

LOS LOGROS DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA BÁSICA

Todos los autores coinciden en que los descubrimientos biomédicos básicos del siglo pasado y en lo que va del presente, representan una explosión de conocimientos formidable. Tanto es así, que resulta difícil poderlos integrar y hasta concebirlos, por lo que han surgido iniciativas

emanadas de la informática con el propósito de amalgamar estos conocimientos, en lo que se ha denominado "Systems Biology".^{7,8}

Ante la nueva tecnología y las grandes posibilidades que ésta ofrece, se ha iniciado una carrera desenfrenada para la identificación de nuevos genes, de mutaciones, de productos génicos o de polimorfismos que pudieran ser la explicación causal de algún fenotipo patológico. Se han identificado cientos de nuevos genes alterados en numerosas enfermedades tales como la fibrosis quística, la enfermedad de Huntington, del síndrome de Li-Fraumeni, de la enfermedad de Niemann-Pick, del retinoblastoma, del cáncer hereditario de mama y muchas otras más. Se han encontrado relaciones con regiones cromosómicas de padecimientos tales como la obesidad, la depresión, la violencia, la homosexualidad y otras más. Se asume que el comportamiento normal o patológico depende de la expresión adecuada o aberrante de algunos genes específicos. Con ello la promesa genomicéntrica se ha llevado demasiado lejos al asumir que bastaría con reparar o cambiar nuestros genes anormales para prevenir y curar nuestras enfermedades somáticas o mentales.

A pesar de todos sus triunfos, la medicina genómica ha mostrado sus éxitos principalmente en enfermedades raras y hereditarias, donde es relativamente fácil estudiar un gen, una translocación o una mutación, pero en las enfermedades más comunes como son el cáncer, las infecciones, la aterosclerosis y las alteraciones mentales, que comprenden más del 95% de la patología humana, no ha habido grandes avances.⁹ El modelo determinístico centrado alrededor del gen ciertamente no es incorrecto, pero simplemente no es suficiente. Muchos informes están basados únicamente en asociaciones estadísticas entre polimorfismos y tendencias, aunque los estudios confirmatorios posteriores, generalmente son contradictorios. Frecuentemente el descubrimiento de algún gen anormal correlaciona, pero no predice la enfermedad. En muchos casos la identificación anormal de una secuencia no ayuda gran cosa para explicar por qué y cómo se manifiesta un proceso patológico.¹⁰

La mayoría de las enfermedades tienen múltiples causas y sólo una pequeña proporción de los casos puede ser atribuida exclusivamente a una anomalía genética. Aún más, la identificación de genes marcadores para algunas enfermedades como la aterosclerosis, Alzheimer o diabetes, generalmente tiene lugar sólo en familias de grupos relativamente aislados y esos hallazgos no pueden confirmarse en la población general. Es cierto que la investigación genético-molecular ha ayudado a clarificar la contribución genética en un gran número de enfermedades. Pero las mutaciones altamente penetrantes responsables de la agregación familiar de enfermedades son relativamente raras y comprenden

den a no más del 5% de la mayoría de los cánceres o de la enfermedad coronaria. Por ejemplo las mutaciones altamente penetrantes del BRCA1 y BRCA2 aumentan muchas veces el riesgo del desarrollo de cáncer en mujeres generalmente con ascendencia Azkenazim. Sin embargo, sólo la mitad de los cánceres de mama se deben a alteraciones genéticas de este tipo. Contrariamente, el 95% de las neoplasias mamarias son esporádicas, no familiares y por lo tanto no poseen ninguna alteración en esos genes. Una situación similar ocurre con el cáncer familiar de colon que sólo se presenta entre el 1 y el 5% de los cánceres de colon en la población general. En la esquizofrenia se ha demostrado sin lugar a dudas, que existe un factor hereditario determinante. Pero la búsqueda de la anomalía genética de esta alteración mental no ha dado resultados concluyentes. Los esfuerzos para encontrar genes específicos de otros padecimientos, como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la diabetes, la ateroesclerosis, la obesidad, y otras han sido infructuosas hasta la fecha.^{11,12}

El otro lado de la moneda lo constituyen los factores ambientales. La genética molecular por lo general ignora el papel que desempeñan los factores no genéticos. Se ha demostrado que el entorno es el mayor determinante en la mayoría de los procesos patológicos.¹² Por ejemplo, los estudios de la incidencia de cáncer en inmigrantes demuestran que después de una generación esa población adquiere la incidencia local del cáncer. Es sabido que un cambio de dieta en algunos grupos segregados como los Indios Pima favorece la alta incidencia de obesidad y de diabetes. El porcentaje prevenible de enfermedad coronaria, de diabetes y de cáncer de colon por ajustes en el estilo de vida, llega a ser tan alto como del 70 al 90%. En las enfermedades parasitarias este hecho resulta particularmente notable. Se sabe que en parasitosis como la amibiasis, cisticercosis y otras, basta con proveer de medidas higiénicas, como agua potable, drenaje y jabón, para evitar su contagio y patogenicidad. De poco o nada han servido los estudios biomoleculares realizados en estos parásitos para mejorar la prevención y tratamiento de estas parasitosis. La secuenciación completa del genoma de la *Entamoeba histolytica* es indudablemente un logro sorprendente para la biología molecular de este parásito, pero no parece que ayudará nada para el control de esta enfermedad.¹³ De acuerdo a estas reflexiones lo más probable es que la mayoría de las enfermedades humanas no puedan ser atribuidas a simples variantes génicas. Por el contrario deben ser vistas como multigénicas, multifactoriales o procesos patológicos complejos. La medicina genómica se basa en la visión reduccionista de que el gen es el último actor de todos los procesos humanos normales y patológicos y que mediante el control de la expresión correcta de esos genes se podrá obtener y controlar la salud.⁹

Es sintomático que a pesar de los enormes avances en el conocimiento de muchas áreas de la biología molecular humana, no ha habido la repercusión clínica esperada. Uno de los ejemplos más dramáticos se encuentra en el área de la inmunología en relación a la pandemia del siglo: el SIDA. El profundo conocimiento de que disponemos acerca de todos los elementos del aparato inmune y de sus múltiples procesos de señalización, control y regulación, así como el conocimiento puntual de la estructura y función del virus VIH, no han contribuido para desarrollar terapias curativas efectivas ni la tan esperada vacuna preventiva. El control de la pandemia sigue estando basado en una estrategia de salud pública mediante el uso de protección en las relaciones sexuales, el control de las transfusiones y del uso de jeringas. No es previsible que esta estrategia pueda cambiar en los próximos años. Otra de las áreas más estudiadas es la de la microbiología patógena en donde hemos observado grandes progresos incluyendo el desciframiento de muchos genomas bacterianos. De cualquier manera el problema de las infecciones sigue siendo enorme en todo el mundo y no se ha podido resolver el amenazante problema de la resistencia a los antibióticos.¹⁴ Como éstos hay muchos reductos de la patología que han sido profusamente estudiados mediante técnicas genético-moleculares pero que no se han traducido en ningún beneficio para el paciente. Tal es el caso del cáncer donde cotidianamente se publican cientos de trabajos de los detalles más íntimos de la genética y biología molecular de la célula maligna, pretendiendo que cada uno de estos descubrimientos pueda ser un blanco efectivo para la terapéutica. Pero salvo algunos casos excepcionales como el caso del Imatinib y otros medicamentos similares, todavía carecemos de terapéuticas oncolíticas efectivas para la mayoría de los cánceres.¹⁵ Debe señalarse, sin embargo que otro logro trascendental es la producción de vacunas contra el virus del papiloma humano que promete reducir la morbilidad del cáncer cervicouterino en un 70% en las poblaciones donde se aplique.¹⁶

Resulta claro que el enfoque genético-molecular de la enfermedad ha rendido frutos insospechados pero que necesita buscar una simbiosis con la clínica y la epidemiología para incidir en el control de la enfermedad.

LAS APORTACIONES DE LA CLÍNICA A LA BIOLOGÍA MOLECULAR

Desde los albores de la genética molecular, la clínica ha sido una fuente de información e inspiración para los investigadores básicos, ya que sin ellos no podrían orientar sus investigaciones a los problemas de la patología humana. Debemos recordar que el descubrimiento de la doble hélice del ADN por Watson y Crick en 1953 no tuvo gran-

des repercusiones en el área médica y tuvieron que pasar más de 10 años para que se concibiera la aplicabilidad de este descubrimiento a la enfermedad. En verdad los descubrimientos de Delbrük, Pauling, Luria y los de Franklin, Wilkins y Watson y Crick fueron fundamentalmente usados para comprender las bases genético-moleculares de los procesos biológicos. Por ello se llegó a pensar que el desciframiento del genoma humano era nada menos que revelar el secreto de la vida.¹⁷

Existen dos ejemplos clásicos de cómo la clínica ayudó e impulsó la investigación genético-molecular básica. El primero es el descubrimiento por Garrod de la alcaptonuria, lo que abrió todo el campo de los errores congénitos del metabolismo. Él fue el primero en sugerir, desde principios del siglo pasado, que estas enfermedades eran hereditarias y tenían un sustrato claramente genético. No se necesitó de ninguna técnica moderna de genética molecular para determinar su origen genético y su tipo de herencia.¹⁸ Ahora se conocen decenas de estos padecimientos que afectan el metabolismo de prácticamente todas las moléculas del organismo y cada una de ellas parece estar determinada por alteraciones génicas precisas. Es natural que los genetistas moleculares no podían conocer toda esta patología; tuvieron que ser los clínicos los que informaran a estos investigadores de la existencia de estas patologías para orientarlos hacia la búsqueda de las alteraciones finas de los genes asociados a estas enfermedades. Así fue como se descubrió una veta inagotable para la investigación biomolecular. Es ahí donde ha habido más éxitos en la investigación de patología molecular debido a la relativa simpleza de la investigación de genes, mutaciones, alteraciones cromosómicas y polimorfismos en estas desafortunadas familias que heredan a su progenie estas alteraciones. Es pertinente recordar, de cualquier manera, que las alteraciones congénitas del metabolismo constituyen un grupo restringido y por ello pequeño de la patología humana, que probablemente no alcance ni siquiera el 1% de todas las enfermedades del hombre.

El segundo ejemplo es la investigación de la anemia drepanocítica o "sickle cell anemia". El genial biofísico Linus Pauling se enteró de la existencia de esta enfermedad a insistencia del Dr. Castle, brillante investigador clínico del *Boston City Hospital*. En un principio no le despertó ningún interés, pero a insistencia de ese clínico fue que se percató de que podría haber una alteración molecular subyacente de la molécula de la hemoglobina que explicara la deformidad de los eritrocitos encontrada preferentemente en el territorio venoso y no en el territorio arterial. Con esta información y su indudable capacidad intuitiva, recorrió al laboratorio para estudiar las características moleculares de la hemoglobina de esos enfermos. Sus investigaciones lo condujeron al descubrimiento de una forma

molecular anómala en estos pacientes que explicaba prácticamente todas las alteraciones morfológicas y bioquímicas que ocurrían en este tipo de anemia. Así fue como descubrió la hemoglobina S y publicó el primer artículo sobre patología molecular en la Revista *Science*.²⁰ En esta forma se inauguró un nuevo capítulo de la investigación clínica que incorporaba la metodología y los conceptos de la biología molecular. Huelga decir que si Castle, el clínico, no hubiera alertado a Pauling de esta enfermedad con sus curiosas alteraciones morfológicas y funcionales de los eritrocitos, nunca se hubiese descubierto el mecanismo molecular y genético de este padecimiento.

Tal como se señala en los ejemplos anteriores, la incursión de los investigadores básicos en el terreno de la patología humana no puede explicarse sin la orientación y la ayuda del investigador clínico. Es el médico quien descubre y caracteriza las entidades nosológicas que reclaman explicaciones respecto a su etiopatogenia y quien sugiere que la explicación de la anomalía puede encontrarse en el reducto de la genética molecular. Debe destacarse también el papel que han desempeñado los epidemiólogos como Doll y Peto quienes demostraron la relación causa-efecto entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón. Lo mismo ocurrió en el caso del SIDA, que fue caracterizado primero clínicamente y luego, mediante acuciosos estudios epidemiológicos se sugirió su etiología infecciosa, con lo que los investigadores biomoleculares Luc Montagnier y Robert Gallo pudieron orientar sus estudios hacia la búsqueda del virus causante de este padecimiento. En el caso del carcinoma del cérvix uterino se realizaron numerosos estudios de corte epidemiológico que apuntaban claramente hacia la etiología infecciosa de esta neoplasia, lo que condujo a una búsqueda del agente etiológico que culminó con el descubrimiento y caracterización del virus del papiloma humano y su complejo mecanismo de oncogénesis.

Ya desde el siglo XIX Claude Bernard advertía en su histórico tratado que la mejor vía de entrada para la investigación está precisamente en los hospitales. Él recomendaba la observación acuciosa de los enfermos para plantearse las preguntas correctas que deberían de ser aclaradas en el laboratorio experimental. El fundador de la medicina experimental, era un clínico avezado que iba de la cama del enfermo a la mesa de laboratorio para encontrar respuestas a los procesos patológicos que observaba.²⁰ Es esta la vía más sensata para guiar la investigación de la enfermedad humana y para obtener los mejores resultados de la investigación biomédica. Es de notarse que desde esa época se buscaba evitar la brecha básico-clínica y se fomentaba un diálogo entre el experimentador y el médico clínico. En verdad fue desde aquella época decimonónica en París que nació la medicina traduccional.

No cabe duda de que las mejores preguntas deben de surgir del clínico avezado para ser planteadas al investigador del laboratorio quien podrá encontrar las respuestas correctas. El científico básico que carece de formación clínica no podrá esperar nunca encontrar respuestas de aquello que desconoce y ante lo cual, por lógica elemental, no puede plantearse ninguna interrogante. La solución de la brecha básico-clínica depende de esta interacción indisoluble que ya se planteaba desde el tiempo de Claude Bernard.

Ante este deslumbrante panorama plagado de extraordinarios descubrimientos biomoleculares y ante la disponibilidad de nuevas tecnologías para la práctica médica debemos reconocer la necesidad de actualizar y reformar la enseñanza de las nuevas generaciones de médicos, tanto en el pregrado como en el postgrado, sin olvidar el carácter humanista de la práctica médica que es prevenir y curar la enfermedad en los pacientes.

REFERENCIAS

1. Ioannidis JPA. Materializing research promises: opportunities, priorities and conflicts in translational medicine. *J Trans Med* 2004; 2: 5.
2. Marincola FM. Translational Medicine: A two-way road. *J Trans Med* 2003; 1: 1.
3. Pober JS, Neuhauser CS, Pober JM. Obstacles facing translational research in academic medical centers. *FASEB Journal* 2001; 15: 2303-2313.
4. Sartor RB. Translational research: Bridging the widening gap between basic and clinical research. *Gastroenterology* 2003; 124: 1178.
5. Nathan DG. The several Cs of translational clinical research. *J Clin Inves* 2005; 115: 796-797.
6. Mankoff SP, Brander Ch, Ferrone S, Marincola FM. Lost in translation: obstacles to translational medicine. *J Trans Med* 2004; 2: 14.
7. Systems biology collection. *Nature Reviews* 2005.
8. Benítez-Bribiesca L. Complexity: the new frontier in biomedical research. *Arch Med Res* 2000; 31: 1-2.
9. Benítez-Bribiesca L. Genomic medicine. The route to Shangri-La? *Arch Med Res* 2002; 33: 425-427.
10. Kiberstis P, Roberts L. It's not just the genes. *Science* 2002; 296: 685.
11. Rees J. Complex disease and the new clinical sciences. *Science* 2002; 296: 698-701.
12. Willet WC. Balancing life-style and genomics research for disease prevention. *Science* 2002; 296: 695-698.
13. Loftus B, Anderson I, Davies R, Alsmark UC, Samuelson J et al. The genome of the protist parasite *Entamoeba histolytica*. *Nature* 2005; 433: 865-868.
14. Pompe S, Simon J, Wiedemann PM, Tannert CH. Future trends and challenges in pathogenomics. *EMBO reports* 2005; 6: 600-605.
15. Benítez-Bribiesca L. Un oncofármaco específico. El caso de la leucemia granulocítica crónica. *Acta Medica* 2004; 1: 109-110.
16. Benítez-Bribiesca L. Virus del papiloma humano, cáncer de cérvix y las vacunas. *Acta Médica* 2006; 4: 51-55.
17. Benítez-Bribiesca L. DNA, the secret of life? *Arch Med Res* 2003; 34: 355-356.
18. Garrod AE. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *Lancet* 1902; ii: 1616-1620.
19. Marinacci B. Linus Pauling. *In his own words*. Touchstone Book. Simon & Schuster Inc. New York, USA. 1995.
20. Bernard C. *Introducción al estudio de la medicina experimental*. (Traducción de J.J. Izquierdo) México. Universidad Nacional Autónoma de México. 1994.

