

Investigación Traslacional en Medicina

RODOLFO REY^a

MEDICINA TRASLACIONAL: UNA NUEVA DENOMINACIÓN PARA UNA PRÁCTICA ANCESTRAL

Medicina Traslacional: ¿qué significa?

La palabra “*traslacional*” es un neologismo que no figura en el diccionario de la lengua española de la Real Academia. Es un anglicismo, originado en la palabra “*translation*”, que significa “*traducción*”. Deberíamos entonces decir “*Medicina Traduccional*”.

Pero, aun así, ¿a qué nos referimos? La *Medicina Traslacional* o *Traduccional* es una definición emergente para referirse a la disciplina que aplica al campo de la medicina los principios de la investigación traslacional o traduccional, o sea la traducción en aplicaciones concretas de los descubrimientos realizados como consecuencia de la investigación de teorías o hipótesis científicas.

La sinonimia para *Medicina Traslacional* es amplia; también se la conoce como *Ciencia Médica Traslacional* o *Investigación Enfocada en Enfermedades* y se asocia con el concepto de la investigación que va “*de la mesada del laboratorio a la cama del paciente*” (*from bench to bedside*).

Según la Sociedad Europea de Medicina Traslacional (*European Society for Translational Medicine*, EUSTM), la *Medicina Traslacional* es una rama interdisciplinaria de la investigación biomédica que se apoya en tres pilares principales: la mesada del laboratorio, la atención médica y la comunidad, y cuya meta es combinar disciplinas, recursos, experiencias y técnicas para promover mejoras en la prevención, el diagnóstico y el tra-

tamiento de enfermedades.¹ Se basa también en la epidemiología intervencionista.

Definiciones: según el ojo con el que se la mira

Si bien hay un acuerdo generalizado que la *Medicina Traslacional* apunta a traducir en aplicaciones concretas los descubrimientos realizados en experimentos de laboratorio o en intervenciones epidemiológicas con el fin de reducir las necesidades de salud aún insatisfechas, el término puede ser interpretado de manera distinta por los diferentes actores del sistema.^{2,3}

Así, para muchos que se basan en el concepto de la investigación que va “*de la mesada del laboratorio a la cama del paciente*”, se trata de generar conocimientos en ciencias básicas para producir nuevas opciones de diagnósticos o tratamientos. En otras palabras, hacer *Medicina Traslacional* es traducir efectivamente el conocimiento sobre nuevos mecanismos y técnicas en nuevos enfoques de prevención, diagnóstico y terapéutica para mejorar la salud.

En cambio, para los investigadores en salud pública, la *Medicina Traslacional* se refiere a asegurar que los descubrimientos generados sobre prevención, diagnóstico y terapéutica sean realmente aplicados a la población y se implementen correctamente.

Así, por ejemplo, el descubrimiento de una nueva droga es el punto final para la investigación traslacional “*de la mesada del laboratorio a la cama del paciente*”, pero es solamente el punto de inicio según el enfoque de la investigación en salud pública.

Debe quedar claro, entonces, que la “*Investigación Traslacional en Medicina*” requiere de la participación e interacción de numerosos actores, comenzando por aquél que hace una observación en un paciente o grupo de pacientes, lo cual le genera un problema clínico que deberá traducir al investigador básico para que éste, usando modelos experimentales, pueda generar un nuevo conocimiento que

a. Director, Centro de Investigaciones Endocrinológicas “Dr. César Bergadá” (CEDIE), CONICET-FEI-División de Endocrinología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.

Correspondencia: rodolforey@cedie.org.ar

trate de dar respuesta al problema planteado. Este nuevo conocimiento deberá ser traducido en una aplicación clínica –preventiva, diagnóstica, predictiva, pronóstica, terapéutica– cuya aplicación a pacientes similares a los que generaron la pregunta de investigación debe ser correctamente implementada y sus resultados, analizados (*Figura 1*).

¿Cuán novedosa es la investigación traslacional en medicina?

El término “*investigación traslacional*” en medicina apareció por primera vez en una publicación indizada en Pubmed en 1993 en relación con la aplicación de la biología molecular en la identificación de biomarcadores para mejorar el éxito de las estrategias preventivas en el control del cáncer.⁴

El uso del término permaneció escaso durante la década de los '90, pero hizo una explosión en los años 2000, con más de 16.000 artículos que lo han utilizado hasta la actualidad.

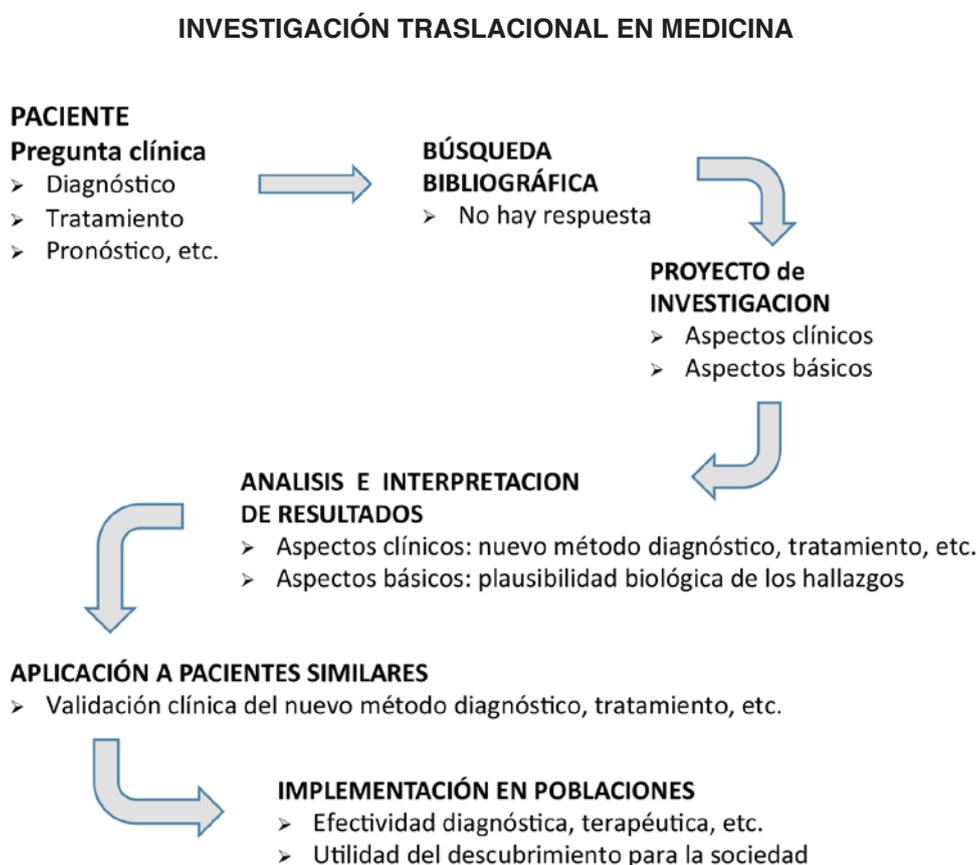
Asimismo, numerosas revistas científicas han sido creadas para publicar trabajos de investigación traslacional.⁵

Sin embargo, parece difícil concebir que la aplicación de conocimientos básicos en medicina comenzara recién en la última década del siglo XX. Un análisis rápido de la historia de la investigación biomédica demuestra que, si bien el término “*investigación traslacional*” es de uso relativamente reciente, su práctica data de los inicios mismos de la investigación.

Una de las características de la investigación traslacional es que se trata de un proceso largo, si bien tiene tendencia a acortarse gracias a la revolución tecnológica de las últimas décadas. Veamos un ejemplo de cuando aún no recibía la denominación de “*Investigación Traslacional*”:

En la década de 1940-1950, el biólogo francés Alfred Jost demostró que el testículo producía algún factor que provocaba la regresión de los conductos de Müller en el conejo fetal masculino; ante su falta, el co-

Figura 1. Componentes de la Investigación Traslacional en Medicina: desde la cama del paciente a la mesada del laboratorio y de regreso al paciente y a la población.



nejo macho desarrollaba útero y trompas de Falopio.⁶ Recién en los años '70-'80, uno de sus discípulos, la médica pediatra endocrinóloga e investigadora Nathalie Josso y su equipo demostraron que ese factor, la hormona anti-Mülleriana (AMH), era una glucoproteína secretada por las células de Sertoli del testículo.^{7, 8}

Hasta allí, se trataba de investigación "biomédica básica" sin aplicación clínica alguna. Pero vieron además que, si bien su función tenía lugar en la vida fetal, la AMH continuaba siendo producida por el testículo durante toda la infancia.⁹

Como pediatra endocrinóloga, Nathalie Josso era consciente de la falta de marcadores circulantes que permitieran evaluar la función testicular en niños antes de la pubertad (de hecho, la hormona testicular clásica –la testosterona– no es detectable durante la infancia normal).

Pensó entonces que la AMH podría ser útil como herramienta diagnóstica y decidió desarrollar un método de dosaje de AMH, para lo cual generó anticuerpos monoclonales y policlonales.

Así, en 1990 publicó cómo evoluciona la AMH sérica en el niño durante la infancia y la pubertad.¹⁰ Dicho método de dosaje hormonal fue posteriormente utilizado para estudiar la función testicular en numerosas patologías, lo cual llevó a la empresa Beckman Coulter a producirlo de forma industrial para comercializarlo. Desde fines de los años '90 hasta la actualidad, la AMH se ha consagrado como el biomarcador más útil para el diagnóstico en la patología testicular en edad pediátrica.¹¹

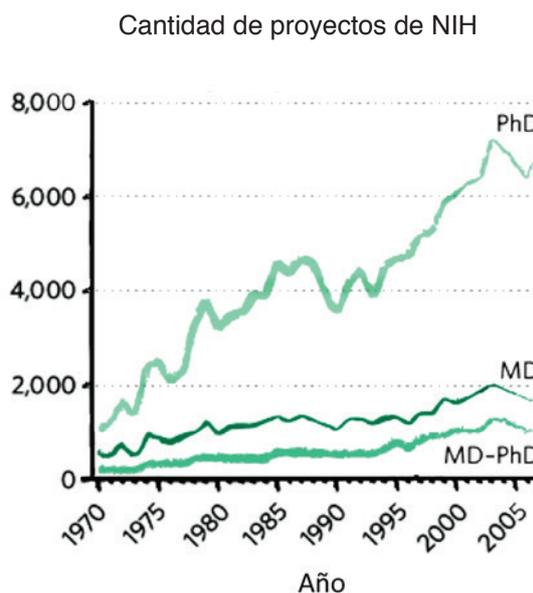
El descripto es un ejemplo de cómo durante décadas, la investigación básica y la clínica estuvieron estrechamente relacionadas. Las preguntas generadas por el clínico eran investigadas en el laboratorio por los mismos profesionales de la salud –médicos, odontólogos, bioquímicos, farmacéuticos– que realizaban los experimentos y analizaban los resultados.

Agencias dedicadas a financiar la investigación en salud, como los Institutos Nacionales de Salud de EEUU (National Institutes of Health, NIH), apoyaban esencialmente grupos de investigación así constituidos.

Un cambio comenzó a notarse en los EEUU en la década del '70, con el advenimiento y crecimiento exponencial de la biotec-

nología y la biología molecular y su aplicación a la biología celular, la inmunología, el cáncer, la genética y la biología de las células madre, entre otras disciplinas. La investigación biomédica básica comenzó a separarse, transformándose en una disciplina en sí misma, a la que acceden poco profesionales de la salud. La mayor parte de la investigación biomédica quedó en manos de científicos altamente especializados, doctorados en disciplinas biomédicas no clínicas (Figura 2).³

Figura 2. Evolución de la asignación de proyectos de investigación otorgados por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH: National Institutes of Health) a médicos (MD), médicos con doctorado en ciencias (MD, PhD), o a profesionales no médicos con un doctorado en ciencias (PhD) entre 1970 y 2005.



Las brechas en la Medicina Traslacional

El sistema de investigaciones biomédicas y la práctica clínica evolucionaron durante años en caminos divergentes. Por un lado, los subsidios de investigación han sido otorgados a investigadores sobre la base de su producción científica en términos de cantidad y calidad de publicaciones realizadas en revistas científicas, en lugar de serlo sobre la base de los avances que los mismos produjeron en términos de mejorías en la calidad de la salud. Por su parte, los profesionales de la salud han concentrado su actividad en la atención

de pacientes, con escasa inclinación por dedicar tiempo a la investigación básica, cada vez más compleja. Como consecuencia de todo ello, la interacción bidireccional entre la “*camara del paciente y la mesada del laboratorio*” sufrió un notable deterioro hasta el comienzo del siglo XXI.

Conscientes de ello, instituciones como el Instituto de Medicina de los EEUU (*Institute of Medicine, IOM*) tomaron la iniciativa para intentar revertir la situación.

La Mesa Redonda de Investigación Clínica (*Clinical Research Roundtable*) del IOM abordó el problema a partir de junio de 2000, identificando dos obstáculos o “*brechas traslacionales*” (*Figura 3*), responsables de trabar la traducción de nuevos conocimientos científicos básicos en la generación de estudios clínicos aplicables y en la generación de toma de decisiones en el área de la salud.¹²

La primera “*brecha traslacional*” estaba asociada al enfoque usado por las agencias que financian la investigación biomédica. Los investigadores básicos solían recibir poco incentivo para generar conocimientos aplicables: la potencial producción de patentes se contraponía inicialmente a la publicación en revistas científicas, lo cual ponía en riesgo la carrera científica.

Así, la investigación biomédica básica se alejó progresivamente del objetivo de generar conocimientos directamente aplicables

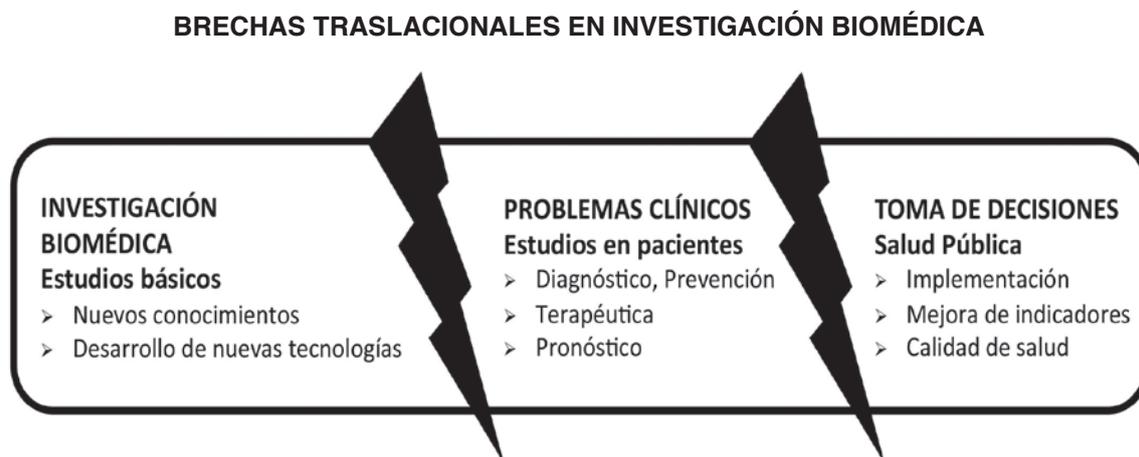
a la salud, y los científicos dejaron de tener ideas concretas sobre las necesidades reales de la medicina.

Cuando el Dr. Zerhouni se hizo cargo del NIH en 2002, notó que había una brecha creciente entre la investigación básica y la clínica, que impedía el progreso y la alejaba de su objetivo original: “NIH son las siglas de Institutos Nacionales de la Salud, no de Institutos Nacionales de la Investigación Biomédica Básica”, era el grito desafiante del biólogo molecular Alan Schechter del propio NIH.³

La segunda “*brecha traslacional*” afectaba la traducción de los resultados de estudios clínicos en la toma de decisiones de salud en la práctica médica diaria, impidiendo así que los conocimientos generados en estudios clínicos resultaran en mejoras en la calidad de la salud de la población.

La Mesa Redonda de Investigación Clínica del IOM se propuso articular cuatro grandes desafíos para enfrentar los problemas detectados: 1) incrementar la participación pública en estudios clínicos, 2) desarrollar mejores sistemas de información para el trabajo en red (basado en la tecnología informática: historias clínicas informatizadas, etc.), 3) generar suficientes recursos humanos adecuadamente formados en investigación (médicos, odontólogos, bioquímicos, farmacéuticos, psicólogos, enfermeros, otras carreras de la salud, biólogos, químicos, bioinformáticos, biotecnólogos, bioingenie-

Figura 3. Las brechas en la investigación biomédica: la primera, entre la investigación básica y la investigación clínica; la segunda, entre la investigación clínica y la implementación en la población.



ros, etc.), y 4) orientar los recursos para financiar la investigación traslacional, clínica y de implementación.¹²

El impacto de la investigación traslacional en medicina para la sociedad

La concientización de los actores y autoridades de los sistemas científico y de la salud de la importancia que tiene que quien enfrenta problemas clínicos pueda traducir su pregunta clínica al investigador básico y que, recíprocamente, éste pueda traducir al clínico los hallazgos de sus investigaciones, redundó en una serie de acciones en los países centrales, tendientes a recomponer la interacción entre investigadores básicos y clínicos.

Asimismo, se ha potenciado la interacción entre los sectores académico y productivo: mientras las empresas se orientan a la validación de la efectividad de procedimientos (diagnósticos, terapéuticos) en entidades conocidas, el sector académico aporta conocimientos novedosos y creativos. La interacción beneficia a todos y, en última instancia, a la sociedad que se beneficia de la aplicación del fruto de las investigaciones.

Medicina personalizada

Ejemplo de ello es el Proyecto Genoma Humano, concluido en 2003, que produjo una revolución en la investigación no sólo de enfermedades de transmisión monogénica poco frecuentes sino también en la predisposición a enfermedades crónicas multifactoriales de alta prevalencia.

La posibilidad de detectar el trasfondo genético de cada individuo ha permitido el desarrollo del nuevo paradigma de la "medicina personalizada".

Clásicamente, basado en la evidencia de estudios poblacionales, todos los pacientes con un diagnóstico determinado recibían un mismo tratamiento.

Sin embargo, es claro que no todos los pacientes son igualmente respondientes, o que no todos son susceptibles de tener los mismos efectos indeseables. La observación llevó a buscar las causas de dichas diferencias entre individuos. Investigadores básicos en enzimología identificaron variantes de enzimas hepáticas (por ejemplo, los citocromos P450) que metabolizan un determinado fármaco más rápidamente o más lentamente. Investigadores en genética fueron capaces

de asociar la velocidad de metabolización con variantes polimórficas de los genes que codifican para dichas enzimas.

Esto pudo traducirse en una aplicación clínica: el estudio genético de los pacientes permite ahora, por ejemplo, identificar metabolizadores lentos, que deben recibir el fármaco en dosis menores o bien con una frecuencia más espaciada para evitar una acumulación de la droga que lleve a superar la concentración tóxica. Inversamente, el paciente identificado como metabolizador rápido deberá recibir una dosis mayor o con una frecuencia diaria aumentada para mantener niveles terapéuticos de la droga.

Alta complejidad

La investigación y desarrollo en nanotecnologías han provocado avances impensados tanto desde el punto de vista diagnóstico (por ejemplo, estudios por imágenes) como terapéuticos (por ejemplo, implantes de estructuras intraoculares).

La instrumentación médica, la robótica, el desarrollo de biomarcadores mediante el uso de metodologías genómicas (secuenciadores de nueva generación), proteómicas y metabolómicas (espectrometría de masas) son otras áreas de notable desarrollo.

Salud pública

La interacción de la informática médica y la bioestadística con la epidemiología y la ecoepidemiología clásicas han permitido enormes avances en la toma de decisiones en salud pública.

Condiciones necesarias para el éxito de la Medicina Traslacional

El desarrollo exitoso de investigación traslacional exige un enfoque transdisciplinario, la disponibilidad de sistemas de información que permitan transmitir grandes volúmenes de datos para el trabajo en red y de una interacción fluida entre los diferentes actores sociales y de los sistemas científicos y de salud.

Deben identificarse asimismo sus riesgos y limitaciones, tales como favorecer en exceso la investigación pragmática en detrimento de la investigación básica que puede producir hallazgos inesperados de alto impacto, o de exceder los límites que la sociedad desea fijarse en términos bioéticos.

El impulso de la investigación traslacional

en medicina depende de quienes deciden políticas: en Europa y EEUU, las agencias gubernamentales y las entidades intermedias han promovido su desarrollo. En 2006, el NIH creó el Centro Nacional para el Avance en la Ciencia Traslacional (*National Center for Advancing Translational Science, NCATS*), que apoya a más de 70 centros de investigación traslacional y clínica con el objetivo de que nuevos tratamientos lleguen a los pacientes más rápidamente. Iniciativas similares, con un importante apoyo financiero a la investigación traslacional y clínica, se han desarrollado en Gran Bretaña y otros países europeos.³

En 2013, el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación lanzó el primer programa de apoyo a la Investigación Traslacional de base biotecnológica, permitiendo la creación de 8 centros de Medicina Traslacional en hospitales públicos, incluido nuestro Hospital.¹³

La formación de recursos humanos es indispensable. En Europa y EEUU, han surgido sociedades científicas y centros especialmente dedicados a la *Medicina Traslacional*, tales como los ya mencionados EUSTM y NCATS. Las Universidades han desarrollado programas de posgrado en *Medicina Traslacional*: Aalborg (Dinamarca), Helsinki (Finlandia), Imperial College London, University College London, Newcastle, Oxford y Cambridge (Reino Unido), University of California-Berkeley, University of California-San Francisco, City College New York, CUNY School of Medicine y Tulane University (EEUU) son algunos ejemplos.

Ello se completa con una clara convicción en la formación de grado de modo tal que el alumno de la carrera de medicina entienda la importancia de comprender los fenómenos biológicos básicos que aprende en el ciclo biomédico.

Por su parte, el docente del ciclo biomédico debe comprender que está formando a un futuro médico y el docente del ciclo clínico debe apoyarse en los conocimientos que el alumno recibió en el ciclo biomédico para construir conocimientos clínicos con base biológica y fisiopatológica.

La Medicina Traslacional en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

Nuestro Hospital ha sido pionero tanto en la formación de profesionales de las diferen-

tes especialidades pediátricas como en el desarrollo de investigación, tanto básica como aplicada.

Actualmente, con más de 100 investigadores, técnicos y becarios de investigación del Consejo de Investigaciones del Gobierno de la Ciudad o del CONICET, nuestro Hospital produce más del 30% de todas las publicaciones generadas por los hospitales públicos dependientes del Gobierno de la Ciudad.

Lamentablemente, la falta de inversión en las últimas décadas llevó a limitaciones en la disponibilidad de equipamiento para investigación y diagnóstico de avanzada. Las carencias han sido remediadas parcialmente enviando material y especímenes fuera del sector público o incluso fuera del país, lo cual ha redundado en altos costos, retrasos o imposibilidad de llegar a ciertos diagnósticos y a la pérdida de oportunidades de investigación y generación local de conocimiento.

Con un subsidio del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación y fondos aportados por la Asociación Cooperadora del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, ha sido posible crear un Área de Medicina Traslacional en nuestro Hospital, que estará funcional a partir de 2017. El laboratorio contará con equipamiento de última generación:

- Secuenciador de nueva generación (NGS), que permite secuenciar genomas humanos completos, además de genomas de bacterias, virus, hongos, parásitos.
- Espectrómetro de masas para estudios en gran escala de proteínas, productos metabólicos, drogas, etc.
- Equipamiento para un Biobanco: Sistema de almacenamiento de muestras biológicas (tumores, otros tejidos).

Los objetivos de la creación del Área de Medicina Traslacional del Hospital son:

- Ofrecer la más moderna metodología diagnóstica y de eventual tratamiento a la población pediátrica que se atiende en un Hospital.
- Realizar investigación, diagnóstico y monitoreo de patologías pediátricas multidisciplinarias con la más alta innovación tecnológica y de esta forma mejorar la calidad de asistencia al niño y adolescente.

- Incorporar un criterio de equidad en la atención de los pacientes pediátricos y adolescentes, dando acceso a metodologías de investigación y diagnósticas de alta complejidad a todos los sectores de la población, especialmente a sectores carenciados que hoy no tienen acceso a las mismas.

Referencias

1. Cohrs RJ, Martin T, Ghahramani P et al. Translational Medicine definition by the European Society for Translational Medicine. *New Horizons in Translational Medicine* 2015 2:86-88.
2. Woolf SH The meaning of translational research and why it matters. *JAMA* 2008 299:211-213.
3. Butler D Translational research: crossing the valley of death. *Nature* 2008 453:840-842.
4. Mulshine JL, Jett M, Cuttitta F et al. Scientific basis for cancer prevention. Intermediate cancer markers. *Cancer* 1993;72:978-983.
5. Translational Medicine. 5 August 2016. Accessed 7 August 2016. <http://www.omicsonline.org/translational-medicine-journals-conferences-list.php>
6. Jost A. Problems of fetal endocrinology: the gonadal and hypophyseal hormones. *Recent Prog Horm Res* 1953 8:379-418.
7. Picard JY, Josso N. Purification of testicular anti-Müllerian hormone allowing direct visualization of the pure glycoprotein and determination of yield and purification factor. *Mol Cell Endocrinol* 1984 34:23-29.
8. Tran D, Meusy-Dessolle N, Josso N Anti-Müllerian hormone is a functional marker of foetal Sertoli cells. *Nature* 1977 269:411-412
9. Tran D, Meusy-Dessolle N, Josso N Waning of anti-Müllerian activity: an early sign of sertoli cell maturation in the developing pig. *Biol. Reprod.* 1981 24:923-931
10. Josso N, Legeai L, Forest MG et al. An enzyme linked immunoassay for anti-Müllerian hormone: a new tool for the evaluation of testicular function in infants and children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990 70:23-27
11. Josso N, Rey RA, Picard JY Anti-müllerian hormone: a valuable addition to the toolbox of the pediatric endocrinologist. *Int. J. Endocrinol.* 2013:674105
12. Sung NS, Crowley WF, Jr., Genel M et al. Central challenges facing the national clinical research enterprise. *JAMA* 2003 289:1278-1287
13. Investigación traslacional en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. 2 October 2014. Accessed 7 August 2016. <http://www.mincyt.gob.ar/noticias/investigacion-traslacional-en-el-hospital-de-ninos-ricardo-gutierrez-10527>

Texto recibido: 15 agosto 2016

Aprobado: 31 de agosto

No existen conflictos de intereses para declarar

Forma de citar: *Rey R. Rev. Hosp. Niños (B.*

Aires) 2016;58(262):142-148 / 1. Investigación

Traslacional en Medicina