



Investigación traslacional en España: ¿algo más que buenos deseos?

Mónica G. Salomone

Un biólogo molecular A observa algo que considera útil para la práctica clínica.

Un médico B ensaya en sus pacientes un tratamiento basado en el hallazgo de A.

¿Cuánto tiempo pasa entre ambos hechos? Demasiado, responden muchos. Y si A y B trabajan en España, más aún. En los últimos años el sector biomédico busca la manera de acelerar el viaje del laboratorio al enfermo, y resultado de ello es el énfasis en la llamada «investigación traslacional». En España, donde la investigación básica y la clínica se dan enconadamente la espalda, el debate es más que pertinente.

La buena noticia es que hay unanimidad en el diagnóstico: tenemos un problema.

La no tan buena es que admitir los errores no es igual que resolverlos. ¿Se puede ser optimista?

Los enfermos tienen prisa. La investigación que aspira a resolver sus problemas es lenta, tiene sus ritmos intrínsecos, no acelerables. ¿Fin de la historia? Muchos creen que no, que en la segunda afirmación caben muchos matices. Sí, saben de sobra que algunas fórmulas para tratar de exprimir resultados rápidos a la investigación no dan resultado. No funciona, por ejemplo, hacer (sólo) investigación muy orientada a un problema; la mayor parte de las veces las respuestas llegan de la investigación no dirigida, y por tanto no acotable en el tiempo. Tampoco se puede ahorrar en tiempo de ensayos clínicos. Nadie quiere tener que retirar un fármaco a los pocos años por efectos secundarios. Así que sí, la investigación es lenta. Ahora bien, en el proceso que va del laboratorio al enfermo hay más eslabones que la ciencia estrictamente básica y los ensayos clínicos. Está la facilidad con que un investigador básico puede constatar que efectivamente algo que ve en sus datos es útil para la clínica; o la rapidez con que puede acceder a información de pacientes humanos; está incluso la agilidad burocrática con que un grupo de investigación, básico o clínico, puede firmar un acuerdo con una empresa.

Todos esos factores sí son acelerables. «Trasladar el conocimiento de las estanterías a la práctica, hacerlo accesible a médicos y pacientes, lograr un auténtico matrimonio de conocimiento con intuición y buen juicio... todo esto requiere transferencia», ha escrito Claude Lenfant en un citado trabajo de 2003 en *New England Journal of Medicine*. «En términos prácticos, todo lo que se necesita saber [sobre determinadas cuestiones clínicas] se sabe ya (...). La traducción de estos resultados de investigación en acciones aplicables en la práctica es muy simple (...). Y aún así, su aplicación en el mundo real no es la que debería ser, y necesitamos saber por qué».

Estos últimos años las nuevas técnicas de biología molecular, la genómica, la proteómica han apretado el acelerador de los descubrimientos básicos como nunca antes. Para que esto se traduzca en más y mejor prevención, diagnóstico y tratamiento no basta con sentarse a esperar que el mundo básico y el clínico se encuentren según los canales habituales, dicen los expertos. Hay que forzar un poco, estimular, enriquecer la interrelación entre ambos mundos. Ése sería el objetivo de la investigación *traslacional*.

¿El nuevo término de moda? Sin duda, pero tal vez sea porque ninguno de los

otros al uso valía para referirse a un problema que pide nombre propio, dada su entidad. Y aunque a la hora de definirlo hay múltiples matices, puede establecerse un acuerdo de mínimos: «Es la investigación que facilita el trasvase de la investigación básica a la aplicada», define Mariano Barbacid. «El intento de trasladar lo más rápido posible los resultados de la investigación básica al diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad. Un proceso que implica también que las preguntas generadas en la práctica clínica se trasladen a la básica», dice Federico Mayor Menéndez.

Al calor de la *onda* de lo traslacional se creó el año pasado incluso una revista, *Translational Research*, cuyos editores escriben: «Cuando las nuevas terapias se abren camino a través de la experimentación preclínica, los ensayos clínicos y los estudios en fase III, a menudo han dejado de ser ya 'estado del arte'. Incluso pueden ser obsoletas científicamente». También recuerdan estos autores (Stacey P. Mankoff, Christian Brander, Soldano Ferrone y Francesco M. Marincola) que «la mayoría de las terapias 'estándar' de cáncer no afectan a la supervivencia, y que se invierten miles de millones de dólares en fármacos e intervenciones terapéuticas que no afectan al desarrollo natural

de la mayor parte de las enfermedades más comunes» [conclusiones sacadas a su vez de un artículo publicado en 2004 en la revista *Fortune*, que levantó ampollas].

► En España, redes

En España algunos prefieren *investigación de transferencia*, pero se llame como se llame hay unanimidad respecto a la gravedad del problema. Tanto es así que en una orden publicada en el BOE en abril de 2002 se afirma que «en lo referente a estos grupos de enfermedades [neoplásicas, cardiovasculares, neurodegenerativas, infecciosas, entre otras] la masa crítica de investigadores en nuestro país es reducida, con grupos de calidad pequeños, fragmentados y con un deficiente nexo de unión entre investigadores básicos y clínicos, y estructuras de investigación de las distintas instituciones del Sistema Nacional de Salud, universidades y organismos públicos de investigación».

En esa orden se convocaban las ayudas para el desarrollo de «Redes Temáticas de Investigación Cooperativa», que habrían de estimular precisamente ese debilísimo nexo de unión entre lo básico y lo clínico. Las redes serían una «organización horizontal que permitiría alcanzar ventajas competitivas (...) y que reducirían el tiempo de transferencia y aplicabilidad de los resultados del Sistema Nacional de Salud, lo que repercutiría en la salud de los ciudadanos (...)».

Se crearon en total 69 redes organizadas según tipos de enfermedades y áreas de conocimiento, y en ellas participaron más de 12 000 investigadores. Fueron financiadas atendiendo a criterios de excelencia científica, pero también geográficos —de «cohesión territorial», en palabras de Francisco Gracia, director del Instituto de Salud Carlos III— y teniendo en cuenta la figura de los *grupos emergentes* —«grupos que aún no han alcanzado la *excelencia* pero que pueden hacerlo si se les ayuda», explica Gracia—. Las redes recibieron en total más de 168 millones de euros, de los que más de 56 millones y casi 43 millones fueron a Cataluña y Madrid, respectivamente (figura 1).

Ha sido una idea en general bien acogida, aunque con matices. «Yo soy partidario de la investigación en red siempre que se cumplan tres requisitos», dice Barbacid. «Que la financiación que va a las redes no sea en detrimento de lo que llamamos el *investigator-driven research*, es decir, la

La investigación traslacional es aquella que facilita el trasvase de la investigación básica a la aplicada (...) Dada la muy deficiente situación de la investigación básica y la prácticamente inexistente investigación clínica (salvo honrosas excepciones), la investigación traslacional no puede estar mucho mejor.'

MARIANO BARBACID

investigación de los grupos individuales de investigación; que las redes las creen y las dirijan los investigadores; y que la investigación en red sea de excelencia y esté adecuadamente evaluada».

En este último punto se está precisamente ahora. ¿Ha servido el esfuerzo en las redes? La respuesta oficial no llegará hasta finales de este año, cuando según Gracia acabe la evaluación a que están siendo sometidas actualmente las redes. La respuesta de *olfato*, basada en la experiencia personal de varios investigadores, es que no

hay una única respuesta: los resultados varían según la red. Como resume Jordi Camí, director del Parque de Investigación Biomédica de Barcelona, «algunas funcionaron muy bien, pero otras han sido meros acuerdos para que los grupos se repartieran los recursos». Para José López Barneo, director del Laboratorio de Investigaciones Biomédicas del Hospital Virgen del Rocío, en Sevilla, «hay claroscuros. Por una parte, han venido muy bien porque han regado de dinero el sistema, pero también han sido una epopeya compleja. Efectivamente ha habido pros, como que en algunas ha habido más contactos, más proyectos de colaboración... pero también hay contras».

El Ministerio, no obstante, sigue «apostando claramente» por esta fórmula, también «en lo económico», ha anunciado Gracia en rueda de prensa. Habrá una nueva convocatoria de redes «en el primer trimestre de 2006» y se ha creado una nueva Subdirección General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa. Lo que no se repetirá probablemente serán las mismas redes. No todas continuarán tras la evaluación. Según Gracia, «este año es un período de transición. En la siguiente etapa el objetivo es incrementar los recursos y focalizarlos. Se seleccionarán áreas prioritarias que recibirán más recursos, mientras que las que mantengan la calidad recibirán aproximadamente lo mismo. La idea es mantener lo que funciona, potenciar lo que lo merece».

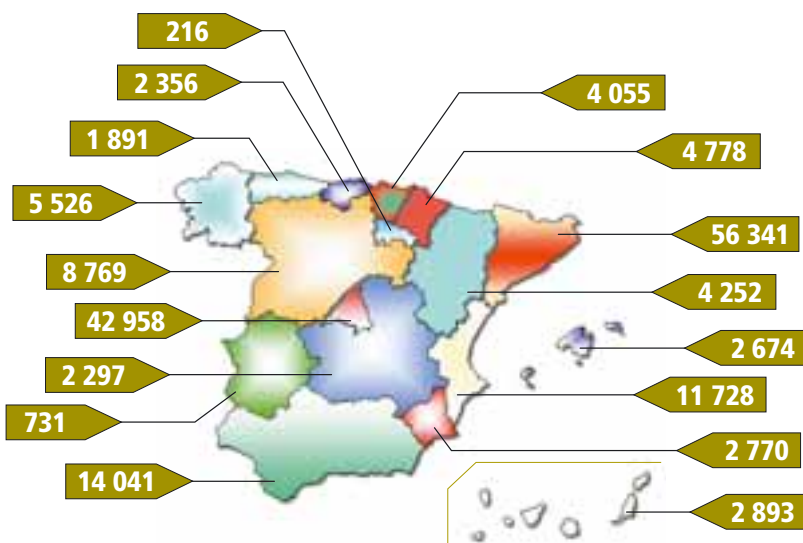


Figura 1 Redes temáticas de investigación cooperativa en España. Financiación para el período 2003-2005 por comunidad autónoma. Los datos se expresan en miles de euros. Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo / Instituto de Salud Carlos III

Queda una pregunta: ¿con qué criterios se realizará la evaluación? Para Gracia, la clave está en las publicaciones obtenidas, el único indicador directo, en su opinión, de la excelencia científica. Pero no todos están de acuerdo. Camí opina que podría ser prematuro, porque «los ciclos de la investigación son más largos, puedes acabar midiendo trabajos que no tienen apenas relación con las redes. Hay otros parámetros medibles, como si se ha creado un banco de tejidos, si se ha fomentado la interacción, si se han pasado etapas de formación en centros sanitarios...».

► La aspiración: los centros mixtos

Ahora bien, ¿bastan las redes –hayan funcionado bien o no– para desarrollar la investigación traslacional? Rotundamente no, dicen los investigadores. «La idea subyacente a las redes ha sido potenciar la investigación traslacional, pero no toda esta investigación se hace en red, y viceversa», señala López Barneo. Y es que para este investigador, que coincide con muchos otros, la verdadera investigación traslacional pasa por la creación de centros de investigación en muy estrecha relación con los hospitales. «Que la realidad clínica influya en la investigación básica, que sea un proceso de ida y vuelta», afirma Barneo. «Esto debe hacerse en los hospitales, donde están los pacientes.»

Esa es la filosofía del centro que él mismo dirige desde hace cuatro años, y del IDIBAPS, en el Clínico de Barcelona. Otro centro con vocación traslacional, el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), no está asociado a un hospital, aunque busca suplir la carencia creando grupos mixtos de investigadores CNIO-hospitales y, además, parte de su actividad está vinculada a la clínica (el CNIO ha creado la Red Nacional de Bancos de Tumores, «lo que nos permite acceso si no al paciente, sí a sus biopsias», dice Barbacid, y el Programa de Cáncer Hereditario, que permite la identificación de mutaciones hereditarias en pacientes y sus familiares).

Pero estos ejemplos son aún casos aislados en el panorama español. «Los gran-

des hospitales de Madrid, los principales del sistema sanitario público, están bastante atrasados. Son excelentes centros asistenciales y se hace investigación clínica, pero no cercana a la básica», dice López Barneo.

La solución para cambiar esto existe, al menos en parte, en los papeles. El Real Decreto 339/2004, de 27 de febrero regula los llamados Institutos de Investigación Sanitaria, que pueden estar participados por universidades, hospitales y organismos públicos de investigación, así como por empresas privadas del sector. Su razón de ser es precisamente potenciar la investigación traslacional, y deben estar –es sólo uno de los requisitos– en un hospital o en estrecha relación con él. Sin embargo, desde la publicación del Real Decreto poco ha pasado. El Instituto de Salud Carlos III ha creado una comisión que deberá acreditar estos institutos, y se espera «algún tipo de acción financiera», en relación con ellos a medio plazo, dice López Barneo, miembro de la comisión acreditadora. Pero no, aún no hay dinero.

En realidad ya existen centros con las funciones que se atribuyen a los nuevos Institutos de Investigación Biomédica, sólo que están tan desvirtuados que en la práctica no cuentan. Son los hospitales universitarios. En diciembre del pasado año, unos 150 expertos de primera línea participaron en un encuentro coorganizado por López Barneo y Mayor Menéndez sobre este tipo de centros, creados originalmente (en 1986) con una doble dependencia universidad-sistema de salud.

Hay que romper la cultura de que los médicos con nuestro análisis ya tenemos suficiente, y que los básicos no necesitamos de nadie más... pero un cambio de cultura no se consigue de un día para otro.'

RAMON GOMIS

Los participantes en la jornada no escatimaron críticas: «[La doble dependencia] en la práctica ha funcionado muy ineficazmente. (...) En general, las comisiones mixtas han sido inoperantes y el interés de las universidades (y de las Administraciones de las que depende) por la sanidad ha ido decreciendo progresivamente. Por otra parte, en los hospitales universitarios, gobernados exclusivamente por las consejerías de Sanidad, se han creado tres subsistemas paralelos (el asistencial, el docente y el investigador) que coexisten casi sin relacio-

nes entre sí (...), hecho que, generación tras generación, agrava el divorcio entre la práctica médica y la investigación».

Lo anterior deriva en que «en los hospitales no se perciben las ventajas conceptuales y prácticas de la actividad científica. La investigación clínica o científico-técnica de alto nivel es muy escasa y está restringida a unos pocos grupos. A pesar de su enorme presupuesto, el Sistema Nacional de Salud en su conjunto participa de forma testimonial en la generación de retornos tecnológicos y en la creación de riqueza nacional». Los expertos piden, por tanto, una urgente «reorganización y potenciación de los hospitales universitarios», ya que éstos «reúnen las características para convertirse en el verdadero centro nucleador de la investigación traslacional, haciendo posible el acercamiento de las actividades asistenciales, docentes, investigadoras y de gestión».

► La receta del éxito

Una vez analizada la situación actual en España, un posible paso siguiente es preguntar a los investigadores cuál es la fórmula del éxito. Las respuestas no son tan discordantes como se podría pensar, porque, como muchos dijeron, «todo está inventado, sólo falta hacerlo». Lo que no significa que eso sea fácil. He aquí los factores que intervienen en una buena investigación traslacional (no por orden de importancia).

- *Financiación para la ciencia.* «Dada la muy deficiente situación de la investigación básica y la prácticamente inexistente investigación clínica (salvo honrosas excepciones), la investigación traslacional no puede estar mucho mejor», asegura Barbacid. «Mientras no se mejore, y muy sustancialmente, la financiación de la investigación en general, es difícil que se potencie la investigación traslacional, entre otras cosas porque es bastante más cara y en general no tiene acceso a otros tipos de financiación, como sí tiene la investigación clínica a través de los ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica. Por lo que respecta a la posible financiación de la investigación traslacional en nuestro país a través de capital riesgo, mejor no hablar.»
- *Tecnología.* La investigación biomédica actual, y más en su vertiente traslacional, «requiere plataformas tecnológicas».

cas muy importantes», dice Mayor Menéndez (y otros).

- *Un cambio de cultura.* «Esto es un proceso.» dice Ramon Gomis, director de investigación del Hospital Clínic de Barcelona, incluido en el IDIBAPS. «Hay que romper la cultura de que los médicos con nuestro análisis ya tenemos suficiente, y que los básicos no necesitamos de nadie más. Nosotros estamos haciéndolo poco a poco. El IDIBAPS

surgió porque tuvo apoyos, porque había un caldo de cultivo y una voluntad, pero aún así un cambio de cultura no se consigue de un día para otro.»

- *Cercanía geográfica.* Un contacto más estrecho entre el mundo básico y el clínico requiere cruzarse en los pasillos. El grupo de Mayor Menéndez en el Centro de Biología Molecular, en Madrid, ha hallado un gen que regula la expresión de una cinasa. «Es un factor de transcripción en cáncer, y queremos saber si tiene relación con la clínica. Necesitamos muestras de pacientes de cáncer, y hemos establecido colaboraciones con varios hospitales. Pero los médicos de asistencia están desbordados y sólo podemos reunirnos renunciando a la hora del almuerzo. No hay una estructura que favorezca la interacción», lamenta el investigador.

Y que no sirva de consuelo, pero en Europa el panorama no parece estar mucho mejor. Para Luis Serrano, investigador del Laboratorio Europeo de Biología Molecular (EMBL), en Heidelberg, responde: «[El nexo entre investigadores básicos y clínicos] es un problema no resuelto en general. En el EMBL llevamos, desde hace tiempo, queriendo tener un programa de Medicina Molecular asociado a la Universidad y al Hospital de Heidelberg, que acaba ahora de arrancar. En nuestro caso hemos creado un programa para facilitar la estancia por períodos cortos, de unos meses a un año, de doctores que quieran aprender biología molecular asociada a su investigación, como una forma de hacer puentes. Esta es una asignatura

Los hospitales universitarios reúnen las características para convertirse en el verdadero centro nucleador de la investigación traslacional, haciendo posible el acercamiento de las actividades asistenciales, docentes, investigadoras y de gestión.'

JOSÉ LÓPEZ BARNEO

pendiente que no se ha resuelto satisfactoriamente en la mayor parte de los casos».

Barbacid añade el factor *recursos*: «La Comisión Europea tampoco está invirtiendo lo que debe en investigación. De 10 proyectos en el área de cáncer evaluados positivamente por un panel de expertos (...), la Comisión sólo tiene recursos para financiar cuatro. Es decir, seis proyectos evaluados como 'excelentes' se quedan sin poder ser llevados a cabo. Esto en realidad

no debe extrañar a nadie, ya que la Comisión Europea dedica en su VI Programa Marco poco más de 200 millones de euros en cuatro años a investigación en cáncer mientras que el Instituto Nacional del Cáncer americano dedica 5000 millones al año, unas cien veces más. Por lo tanto, nuestro entorno europeo tampoco es excesivamente prometedor».

► El papel de la industria

Para que los resultados de la investigación lleguen al enfermo casi siempre es necesaria la intervención del sector privado en algún eslabón de la cadena, aunque no todos estén de acuerdo en implicar a la industria en el concepto más puro de investigación traslacional. Es el caso de Camí, uno de los impulsores de la llamada BioRegió catalana. «En el plan estratégico para la biorregión, el término 'traslacional' aparece, pero poco. Está relacionado, pero yo lo veo como otro negocio.» Terminología aparte, es difícil imaginar una *biorregión* exitosa sin una buena imbricación de la investigación básica y clínica y la industria, por más que el énfasis de este proyecto esté más en el desarrollo empresarial que en la asistencia sanitaria. «El éxito de la biorregión se medirá al final en tejido industrial, en el sector de la biomedicina, la biotecnología y lo agroalimentario», señala Camí.

España no es un país competitivo per se debido a las bajas inversiones públicas en investigación.'

JOSÉ MARÍA GIMÉNEZ ARNAU

Pero volviendo a lo traslacional, ¿qué opina la industria de la situación en España? José María Giménez Arnau, director médico de Novartis Farmacéutica, cree que si se quiere que España «desempeñe un papel en la nueva oleada de innovación en terapéutica es necesario crear unas condiciones favorables al desarrollo de iniciativas público-privadas a través de un marco estable en política farmacéutica». También urge, señala este experto, invertir más en ciencia básica y en infraestructuras científicas, aumentar la masa crítica de investigadores y hacer el país más atractivo para las empresas: «España no es un país competitivo *per se* debido a las bajas inversiones públicas en investigación. De hecho, inversiones realizadas por compañías o grupos extranjeros en nuestro país se están replanteando su presencia en el mismo debido a la falta de ayuda de las instituciones públicas». Además, no se favorecen «las colaboraciones en investigación básica empresa-universidad de forma generalizada, como una fórmula más para conseguir autofinanciación de la propia universidad, modelos por otra parte habituales en Europa o Estados Unidos». Giménez Arnau pide «un compromiso político en esa línea que se convierta en una estrategia de Estado a medio y largo plazo, y no solamente de legislatura».

Carmen Vela, de Ingenasa, añade más factores que intervienen en la relación, mala o insuficiente, entre la investigación pública y el sector privado. Uno está relacionado con el ya mencionado cambio de cultura. «Es cierto que lo políticamente correcto ahora es defender la importancia de colaborar con la empresa. Y esto ya es un avance; a nosotros nos han llegado a decir

que eso era prostituir la ciencia. Pero en los investigadores sigue sin haber conciencia de que hay que hablar con la empresa. Los investigadores jóvenes te dicen que ellos no han estado esforzándose tanto para acabar trabajando para una empresa». También está la cuestión de las publicaciones: «A los investigadores les interesa publicar, porque las patentes se valoran mucho peor. Las publicaciones dan prestigio, las patentes no cuentan. Hay que cambiar eso».

Vela no considera necesario un gran cambio legal («lo que está en las leyes es un discurso muy claro a favor de potenciar la colaboración»), pero sí mejoras en la *letra pequeña* de la relación público-privado: «Firmar un contrato es una pesadilla, por puro desconocimiento, y a menudo hay cosas muy prácticas que entorpecen enormemente la relación, errores de concepto».

► Conflictos de intereses

Si hay algo que pudiera lastrar el interés por la investigación traslacional es la aparición de un conflicto de intereses entre las tres partes que habitualmente confluyen en un proyecto específico. Poner de acuerdo a un laboratorio básico, un departamento clínico y una empresa farmacéutica, pongamos por caso, no es nada fácil. Y más cuando lo que se debate no es tanto la independencia de cada uno de ellos con respecto a los demás, si no lo que se juzga es la inversión necesaria para que un producto concreto recale en condiciones óptimas en un paciente.

Cuando hay dinero de por medio, y éste procede de la industria, pueden aparecer recelos acerca del diseño, conducta o incluso la publicación de los resultados de una investigación. En la mente de todos están las denuncias sobre conducta irregular de prestigiosas revistas médicas o de la comercialización de fármacos cuando menos apresurada para tratar de recuperar las fortísimas inversiones efectuadas. Asimismo, las *compensaciones* a médicos o a responsables clínicos han sido objeto de polémica durante años. Todo ello ha

acabado repercutiendo negativamente en la reputación de médicos e industria farmacéutica y condicionando la participación de los estamentos de la investigación básica.

Más allá de prohibir a un científico de participar en una investigación que pueda repercutir económicamente en sus cuentas corrientes personales, la mayor parte de la comunidad científica apuesta por establecer mecanismos regulatorios que, de alguna forma, tiendan a compensar eventuales desequilibrios. La incorporación de investigadores independientes, el sometimiento de los resultados a escrutinio público o el desarrollo de estudios multicéntricos son algunas de las medidas más usuales. El resto es transparencia y garantía de confidencialidad para proteger la propiedad intelectual.

En España, este tipo de conflictos están todavía lejos de manifestarse en plenitud. Entre otras razones por el escaso nivel de investigación traslacional que todavía se ejecuta. Otra cosa sería lo que pueda ocurrir en ensayos clínicos.

Algunas de las fórmulas que actualmente se debaten como alternativa a prohibiciones y regulaciones restrictivas pasan por incrementar el nivel de participación de

los diversos extremos de la cadena. Miguel Beato, director del Centro de Regulación Genómica de Barcelona, sostiene que la existencia de plataformas de investigación potentes y la puesta a punto de tecnologías de uso habitual en los laboratorios básicos para su uso clínico, puede contribuir a allanar el camino. Por su parte, Josep Baselga, responsable del Servicio de Oncología del Hospital Vall d'Hebron, también en Barcelona, ve una salida al conflicto a través del codesarrollo de fármacos. Esta opción le ha permitido poner

en marcha ensayos en fase I en un área de tanto desarrollo económico e interés social como es la oncología. En la misma línea, Joan Massagué, director del programa de Biología y Genética del Cáncer en el Instituto Sloan-Kettering de Nueva York, ve en la compilación de informaciones surgidas de la investigación básica un camino complementario para pisar el acelerador. El caso, como razona Beato, es cruzar las informaciones para lograr el compromiso de todas las partes y evitar así conflictos. Aunque eso sí, sin castigar, como opina que ocurre en España, a los que mayoritariamente efectúan las inversiones. «La Administración debe hallar el mecanismo justo para que las empresas puedan trabajar con los laboratorios básicos y con los clínicos», concluye. #

A los investigadores les interesa publicar, porque las patentes se valoran mucho peor. Las publicaciones dan prestigio, las patentes no cuentan. Hay que cambiar eso.'

CARMEN VELA