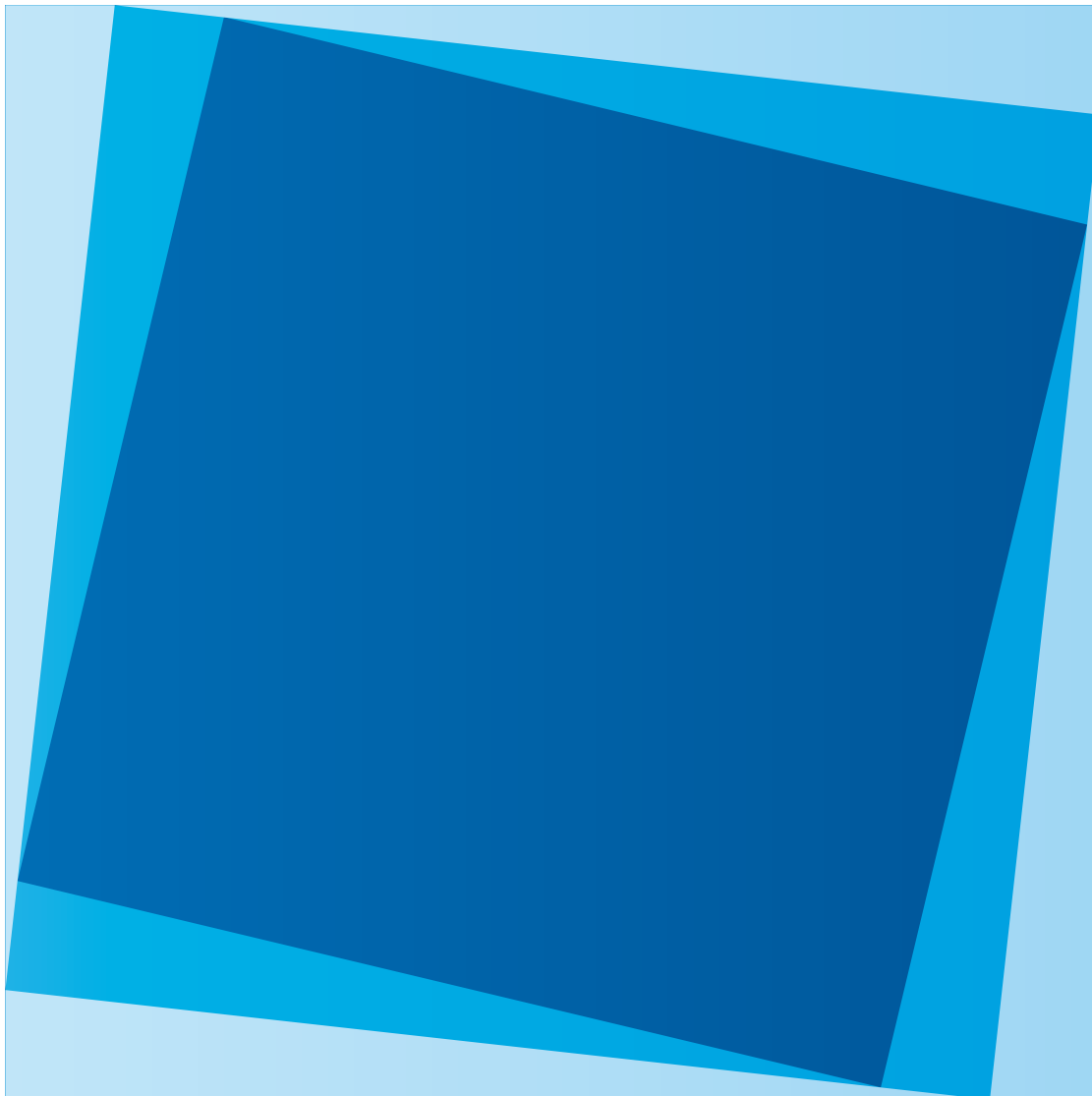


# **¿Hacia una nueva Ilustración? Una década trascendente**



**Transformar el  
conocimiento en salud**

José M. Mato



**José M. Mato**

CIC bioGUNE. Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias & CIC biomaGUNE. Centro de Investigación Cooperativa en Biomateriales

José M. Mato es fundador y director general de los centros de investigación bioGUNE (Bilbao) y biomaGUNE (San Sebastián) y profesor investigador del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Licenciado en Bioquímica por la Universidad Complutense de Madrid, se doctoró en la Universidad de Leiden y su tesis recibió el premio C. K. Kok. Fue investigador posdoctoral en el Biozentrum de la Universidad de Basilea y de los National Institutes of Health y docente en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid antes de ser nombrado profesor investigador del SCIC. Ha sido profesor en la facultad de Medicina de la Universidad de Navarra y profesor visitante de las universidades de Pensilvania y Thomas Jefferson. Entre 1992 y 1996 fue presidente del CSIC y en 2004 recibió el Premio Nacional de Investigación en Medicina. Su trabajo se centra en estudiar las alteraciones metabólicas como herramienta y blanco para la detección, prevención y tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica, incluyendo su degeneración en cirrosis y cáncer hepático. Es cofundador de OWL Metabolomics (en 2000) y de ATLAS Molecular Pharma (en 2016).

Libro recomendado: Boorstin, Daniel J. (2008): *Los descubridores*, Barcelona, Crítica.

**El incremento en tres décadas de la esperanza de vida al nacer durante el siglo xx en numerosos países y regiones de Occidente es el mejor exponente del valor social de la ciencia y del triunfo de las políticas públicas de salud sobre la enfermedad. Proseguir en esta misión, extenderla a las miles de enfermedades raras que continúan sin tratamiento, llevarla a todos los países y a todos sus ciudadanos es el desafío de las próximas décadas.**



La enfermedad tiene cinco miradas: la del paciente, la del clínico, la del científico, la de la industria y la de las agencias reguladoras. En un primer momento, el paciente experimenta su enfermedad y la atención médica que recibe de una manera única e individual; pero más tarde se produce una relación entre esta individualidad y la comunidad de personas con las que comparte los mismos síntomas. Esta conexión del individuo con su enfermedad ha impulsado lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) define como empoderamiento del paciente «un proceso mediante el cual las personas adquieren un mayor control sobre las decisiones y acciones que afectan a su salud»<sup>1</sup> y que debe verse como un proceso tanto individual como colectivo.

El clínico, por su parte, no ve en cada paciente un caso único e individual; ha aprendido que no debe vincularse emocionalmente con sus pacientes. Gradualmente dejan de tener un nombre, se convierten en una enfermedad que requiere un diagnóstico preciso y el tratamiento adecuado. Algunos vaticinan que la tecnología reemplazará a un gran porcentaje de los médicos en el futuro. Yo estimo que una parte muy importante de las tareas que realizan en la actualidad estarán robotizadas en el futuro, que se necesitarán equipos médicos de distintas especialidades para proporcionar la atención más precisa a cada paciente y que los datos masivos y la inteligencia artificial serán determinantes para el diagnóstico, pronóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad. Una mejor tecnología no reemplazará a los médicos, les permitirá hacer mejor su trabajo.

Existe una gran superposición entre los términos medicina de precisión y medicina personalizada. La medicina personalizada es un término más antiguo con un significado similar al de medicina de precisión. Sin embargo, la palabra «personalizada» podría interpretarse como que los tratamientos y las prevenciones se van a desarrollar de forma única para cada individuo. En la medicina de precisión cada paciente sigue sin ser un caso único y la atención se centra en identificar qué enfoques son efectivos para qué pacientes en función de los genes, el metabolismo, el estilo de vida y el entorno de una persona.

## **Buena parte de las tareas que se realizan hoy estarán robotizadas en el futuro, habrá equipos médicos de distintas especialidades para proporcionar la atención más precisa a cada paciente y los datos masivos y la inteligencia artificial serán determinantes para el diagnóstico, pronóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad**

El concepto de medicina de precisión no es nuevo; los pacientes que reciben una transfusión se han emparejado con donantes según el tipo de sangre durante más de un siglo, lo mismo ocurre con los trasplantes de médula y de órganos desde hace décadas y, más recientemente, con el tratamiento del cáncer de mama, donde el pronóstico y las decisiones de tratamiento se guían principalmente utilizando información molecular y genética de las células tumorales.

Los avances en genética, en metabolismo y la creciente disponibilidad de datos clínicos proporcionan una oportunidad única para hacer posible que la atención con precisión del paciente se convierta en una realidad clínica. La medicina de precisión se basa en la disponibilidad de datos de pacientes y voluntarios sanos a gran escala. Para que la medicina de precisión cumpla

sus promesas, cientos de miles de personas deben compartir sus datos genómicos, metabólicos, sus registros de salud y sus experiencias.

*All of Us* es un proyecto de investigación que puso en marcha el presidente Barack Obama el 20 de enero de 2015 con estas expresivas palabras: «Esta noche, estoy lanzando una nueva iniciativa en medicina de precisión para acercarnos a curar enfermedades como el cáncer y la diabetes y para darnos a todos acceso a la información personalizada que necesitamos para mantenernos cada uno de nosotros y nuestras familias más saludables». <sup>2</sup> Tres años después, en mayo de 2018, este monumental proyecto se puso en marcha con el objetivo de reclutar a más de un millón de voluntarios para que compartan información sobre su salud (historias clínicas, muestras biológicas, encuestas de salud, etcétera) durante muchos años.

Para los científicos, este es un material único. Cuanto más ricas sean las bases de datos, más precisa será la atención al paciente. Los datos masivos y la inteligencia artificial están íntimamente ligados: los datos son los componentes básicos de los algoritmos de aprendizaje, si se tiene suficiente volumen de datos y se analizan correctamente pueden aportar una información inconcebible cuando se emplean otras técnicas. Bancos, compañías como Google y Amazon o empresas eléctricas utilizan desde hace décadas los datos masivos para mejorar la toma de decisiones y explorar nuevas oportunidades de negocio.

El empleo de datos masivos en ciencia tampoco es nuevo, los físicos de partículas y biólogos estructurales fueron pioneros en el desarrollo y aplicación de los algoritmos que hay detrás de estas tecnologías. En medicina, los datos masivos tienen el potencial de reducir el coste de los diagnósticos y tratamientos, predecir brotes epidémicos, evitar enfermedades prevenibles y mejorar la calidad de vida en general.

Por ejemplo, varios hospitales públicos de París utilizan datos de una amplia diversidad de fuentes para hacer predicciones diarias y horarias del número de pacientes que se espera estén en cada hospital. Cuando un radiólogo solicita una tomografía computarizada, la inteligencia artificial puede revisar la imagen e identificar los posibles hallazgos de inmediato, a partir de la imagen y también al analizar los antecedentes del paciente relacionados con la anatomía escaneada. Cuando el cirujano tiene que tomar una decisión compleja, como decidir sobre el momento de la cirugía, si la intervención será radical o se preservará el órgano, o proporcionar a los pacientes datos precisos sobre los riesgos potenciales y la probabilidad de mayor morbilidad y mortalidad, la inteligencia artificial mediante el análisis de un gran volumen de datos de intervenciones similares puede proporcionar esta información de forma inmediata.

Naturalmente, han surgido diversas cuestiones legales y éticas relativas a las condiciones bajo las cuales los investigadores pueden acceder a las muestras biológicas y a los datos —principalmente cuando se trata de DNA—, a la propiedad de las muestras biológicas y la propiedad intelectual derivada de su uso y a cuestiones relacionadas con los derechos de acceso, confidencialidad, publicación, seguridad y protección de la información almacenada. Los NIH (National Institutes of Health) de Estados Unidos han dado muestras de no poca capacidad para salir de las dificultades que plantean estas cuestiones y alcanzar acuerdos en tiempos que requieren diálogo y esfuerzo entre todas las partes implicadas: pacientes, voluntarios sanos, médicos, científicos, especialistas en aspectos éticos y legales.

Información genética, proteómica y metabólica; estudios histológicos y de imagen; del microbioma (el microbiota humano lo integran los miles de miles millones de células microbianas simbióticas albergadas por cada persona, principalmente las bacterias intestinales; el microbioma humano consiste en los genes que estas células albergan); datos demográficos, clínicos y encuestas de salud son los principales registros que integran las bases de datos masivos.

«La ciencia son hechos; así como las casas están hechas de piedras, la ciencia está hecha de hechos; pero un montón de piedras no es una casa y una colección de hechos no es





necesariamente ciencia».<sup>3</sup> Son palabras de Henri Poincaré, advirtiendo de que un conjunto de datos, por muy grande que sea, no es ciencia; la Real Academia Española define la ciencia como «el conjunto de conocimientos obtenidos mediante la observación y el razonamiento, sistemáticamente estructurados y de los que se deducen principios y leyes generales con capacidad predictiva y comprobables experimentalmente».<sup>4</sup> La mente humana está organizada de tal forma que insistirá en hallar una relación entre dos hechos cualquiera que se le presenten; además, cuanto más distintos sean los hechos —una sinfonía de Gustav Mahler y una novela de Thomas Mann; datos masivos y una enfermedad— más estimulante será el esfuerzo de descubrir su relación.

## Biología de sistemas

El científico busca mediante la estructuración y el análisis de las bases de datos el material básico para identificar los conceptos que se ocultan debajo de su apariencia confusa, como por ejemplo establecer una distinción precisa entre dos subtipos de una misma enfermedad con histologías similares pero que responden diferente al tratamiento o tienen distinto pronóstico. La biología de sistemas es la rama de la investigación en biología que trata sobre estos temas; es decir, descifrar la complejidad de los sistemas biológicos. Es una aproximación holística que se basa en la premisa de que las redes de interacciones que constituyen un organismo vivo son más que la suma de sus partes.

La biología de sistemas integra múltiples disciplinas —bioquímica, biología estructural, biología molecular y celular, matemáticas, bioinformática, imagen molecular, ingeniería, etcétera— para crear algoritmos que predigan cómo un sistema biológico cambia en el tiempo y frente a diferentes condiciones —salud versus enfermedad; ayuno versus alimentación— y desarrollar soluciones a los problemas de salud y ambientales más acuciantes.

A nivel biológico, el cuerpo humano está formado por múltiples redes que se integran y comunican a múltiples escalas. Desde nuestro genoma hasta las proteínas y metabolitos que constituyen las células que configuran los órganos de nuestros cuerpos, somos fundamentalmente una red de redes de interacciones que se pueden definir mediante algoritmos. La biología de sistemas analiza estas redes a través de escalas para integrar comportamientos en diferentes niveles, formular hipótesis sobre la función biológica y proporcionar conocimientos espaciales y temporales sobre los cambios biológicos dinámicos. Para estudiar la complejidad de la biología no es suficiente comprender solo una parte de un sistema, hay que entender su totalidad.

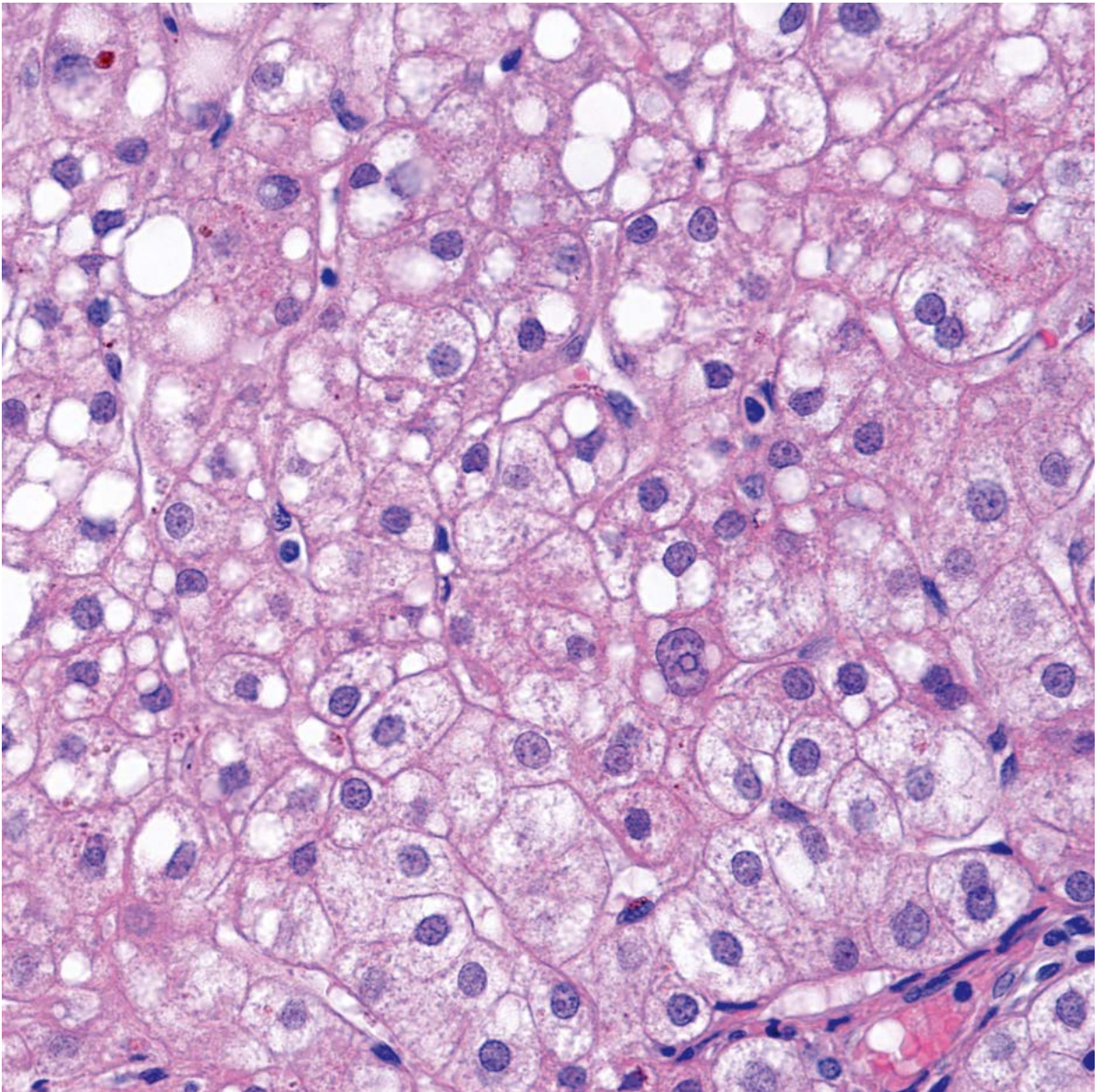
El reto al que se enfrenta la biología de sistemas supera cualquier desafío que haya afrontado hasta ahora la ciencia. Consideremos el caso del metabolismo; los fenotipos metabólicos —de una célula, un órgano o un organismo— son los resultados de todas las actividades catalíticas de las enzimas (las proteínas que catalizan específicamente una reacción bioquímica del metabolismo) establecidas por las propiedades cinéticas, la concentración de sustratos, productos, cofactores, etcétera y de todas las interacciones reguladoras no lineales a nivel transcripcional (la etapa de la expresión genética en la que la secuencia de ADN es copiada en una secuencia de ARN), traslacional (el proceso que decodifica una secuencia de ARN para generar una cadena específica de aminoácidos y formar una proteína), postraduccional (las modificaciones covalentes de una proteína después de ser sintetizada que inducen una gran variedad de cambios estructurales y funcionales) y alostérico (un cambio en la estructura y actividad de una enzima que resulta de la unión no covalente con otra molécula en un sitio que es diferente del centro químicamente activo).

En otras palabras, una descripción metabólica detallada requiere conocer no solo todos los factores que influyen en la cantidad y el estado de las enzimas, sino también la concentración





Fotomicrografía de un hígado con esteatosis macrovesicular (hígado graso). Numerosos hepatocitos (células hepáticas) presentan una o dos gotas lipídicas de gran tamaño que causan distensión y desplazan el núcleo (de color morado oscuro)







**En medicina, los datos masivos tienen el potencial de reducir el coste de los diagnósticos y tratamientos, predecir brotes epidémicos, evitar enfermedades prevenibles y mejorar la calidad de vida en general**

Detalle de células de cáncer de pecho. Este tipo de cáncer afecta a una de cada ocho mujeres



El programa de investigación *All of Us*, iniciado por Obama, se puso en marcha en mayo de 2018 para reclutar a más de un millón de voluntarios que compartirán información sobre su salud durante muchos años

Partidarios de la Ley de Protección al Paciente y Cuidado de Salud Asequible celebran su aprobación en el Tribunal Supremo por seis votos a tres en Washington, el 25 de junio de 2015





de todos los metabolitos que regulan cada reacción. Como consecuencia, los flujos metabólicos (el paso de todos los metabolitos a través del conjunto de todas las reacciones enzimáticas de un sistema a lo largo del tiempo) no pueden determinarse conociendo únicamente la concentración de metabolitos o viceversa, conociendo solo todas las interacciones no lineales de las enzimas.

Para determinar los flujos metabólicos con un cierto grado de confianza es necesario conocer la concentración de todos los metabolitos implicados y las cantidades de proteína de todas las enzimas implicadas, con sus modificaciones postraduccionales, junto a un detallado modelo computacional de las reacciones que catalizan.

Paralelamente, se requiere un enfoque de biología de sistemas para integrar grandes conjuntos de datos heterogéneos, como transcriptómica (el estudio del conjunto completo de transcritos de ARN), proteómica (el estudio del conjunto completo de proteínas), metabolómica (el estudio del conjunto completo de metabolitos) y fluxómica (el estudio en el tiempo del destino de cada uno de los metabolitos y el análisis de las rutas utilizadas), y construir con ellos un modelo metabólico integral.

Se estima que en el genoma humano hay entre 20.000 y 25.000 genes que codifican proteínas, de las cuales cerca de 3.000 son enzimas que pueden dividirse aproximadamente en 1.700 metabólicas y 1.300 no metabólicas, incluidas las responsables de las modificaciones postraduccionales de enzimas metabólicas, como las proteínas cinasas, también llamadas quinasas, que operan como transductores de señales modificando las propiedades cinéticas de las enzimas metabólicas (de ahí el nombre de cinasa o quinasa, que deriva del inglés *kinetic*) mediante fosforilación (introducir ácido fosfórico en una proteína) ocupando un lugar central en la regulación del metabolismo. Las enzimas metabólicas se han asignado a unas 140 rutas metabólicas (conjunto de reacciones químicas vinculadas catalizadas por enzimas) diferentes.

Este mapa metabólico humano, aunque podría decirse que es la red celular mejor caracterizada, aún permanece incompleto. Existe una importante cantidad de metabolitos, enzimas y rutas metabólicas que todavía no han sido bien caracterizados o que simplemente se desconocen; incluso en las rutas metabólicas más antiguas, como la glicólisis (conjunto de reacciones químicas que degradan algunos azúcares, como la glucosa, obteniendo energía en el proceso), el ciclo de la urea (un ciclo de cinco reacciones bioquímicas que convierten el amoníaco tóxico en urea para ser excretado en la orina) y la síntesis de lípidos, existen muchos huecos sin completar. Los fenotipos metabólicos son, además, el producto de las interacciones entre una variedad de factores externos —dietéticos y otros estilos de vida, conservantes, contaminantes, ambientales, microbianos— que igualmente deben estar integrados en el modelo.

## **La biología de sistemas integra múltiples disciplinas —bioquímica, biología estructural, biología molecular y celular, matemáticas, bioinformática, imagen molecular o ingeniería— para crear algoritmos que predigan cómo un sistema biológico cambia en el tiempo y frente a diferentes condiciones**

La colección completa de moléculas pequeñas (metabolitos) que se encuentran en el cuerpo humano —incluidos los lípidos, aminoácidos, carbohidratos, ácidos nucleicos, ácidos orgánicos, aminas biogénicas, vitaminas, minerales, aditivos alimentarios, fármacos, productos cosméticos, contaminantes y cualquier otra sustancia química de pequeño tamaño que los humanos ingieren, metabolizan o entran en contacto— se desconoce; se han identificado alrededor de 22.000, aunque se estima que el metaboloma humano puede superar los 80.000 metabolitos.



La idea de que la enfermedad produce cambios en los fluidos biológicos y de relacionar patrones químicos con la salud es muy antigua. Los «diagramas de la orina», unas tablas en las que se vinculaban los colores, olores y sabores de la orina —todos ellos estímulos de naturaleza metabólica— a diversas condiciones médicas se utilizaron ampliamente en la Edad Media para el diagnóstico de diversas enfermedades. Si la orina tenía un sabor dulce se diagnosticaba diabetes, que significa «sifón» (para indicar que los pacientes orinaban frecuentemente). En 1675 se añadió la palabra *mellitus*, que significa «miel» (para testificar que era dulce), y en el siglo XIX se desarrollaron métodos para detectar la presencia de glucosa en la orina de las personas diabéticas. En 1922, Frederick Banting y su equipo utilizaron un extracto pancreático que denominaron «insulina» para tratar con éxito a un paciente con diabetes, un descubrimiento que les valió el premio Nobel de Medicina un año más tarde; en 1921, Nicolae Paulescu había demostrado el efecto antidiabético de un extracto de páncreas que llamó «pancreina», un descubrimiento que patentó en 1922.

El restablecimiento de la homeostasis metabólica (conjunto de fenómenos de autorregulación que conducen al mantenimiento de la constancia en la composición de metabolitos y propiedades del medio interno de una célula, un tejido o un organismo) mediante terapia de sustitución ha sido empleado con éxito en numerosas ocasiones, como en la enfermedad de Parkinson, donde el restablecimiento de la concentración de dopamina mediante el tratamiento con levodopa tiene un efecto terapéutico incuestionable; un descubrimiento que le valió a Arvid Carlsson el premio Nobel de Medicina en 2000.

La interrupción del flujo metabólico, sin embargo, no solo afecta a los metabolitos que se encuentran por debajo de la reacción que está interrumpida; como si se tratase de una red fluvial, también produce la acumulación de metabolitos aguas arriba. Por ejemplo, la fenilcetonuria, una enfermedad metabólica hereditaria rara (se dice que una enfermedad es rara cuando afecta a menos de una de cada 2.000 personas) causada por la deficiencia en fenilalanina hidroxilasa (una enzima que convierte la fenilalanina en el aminoácido tirosina) produce la acumulación de fenilalanina en la sangre y el cerebro; a concentraciones elevadas, la fenilalanina es tóxica causando anomalías graves e irreversibles en la estructura y función del cerebro. El tratamiento en recién nacidos afectados por este error congénito del metabolismo con una dieta deficiente en fenilalanina previene el desarrollo de la enfermedad.

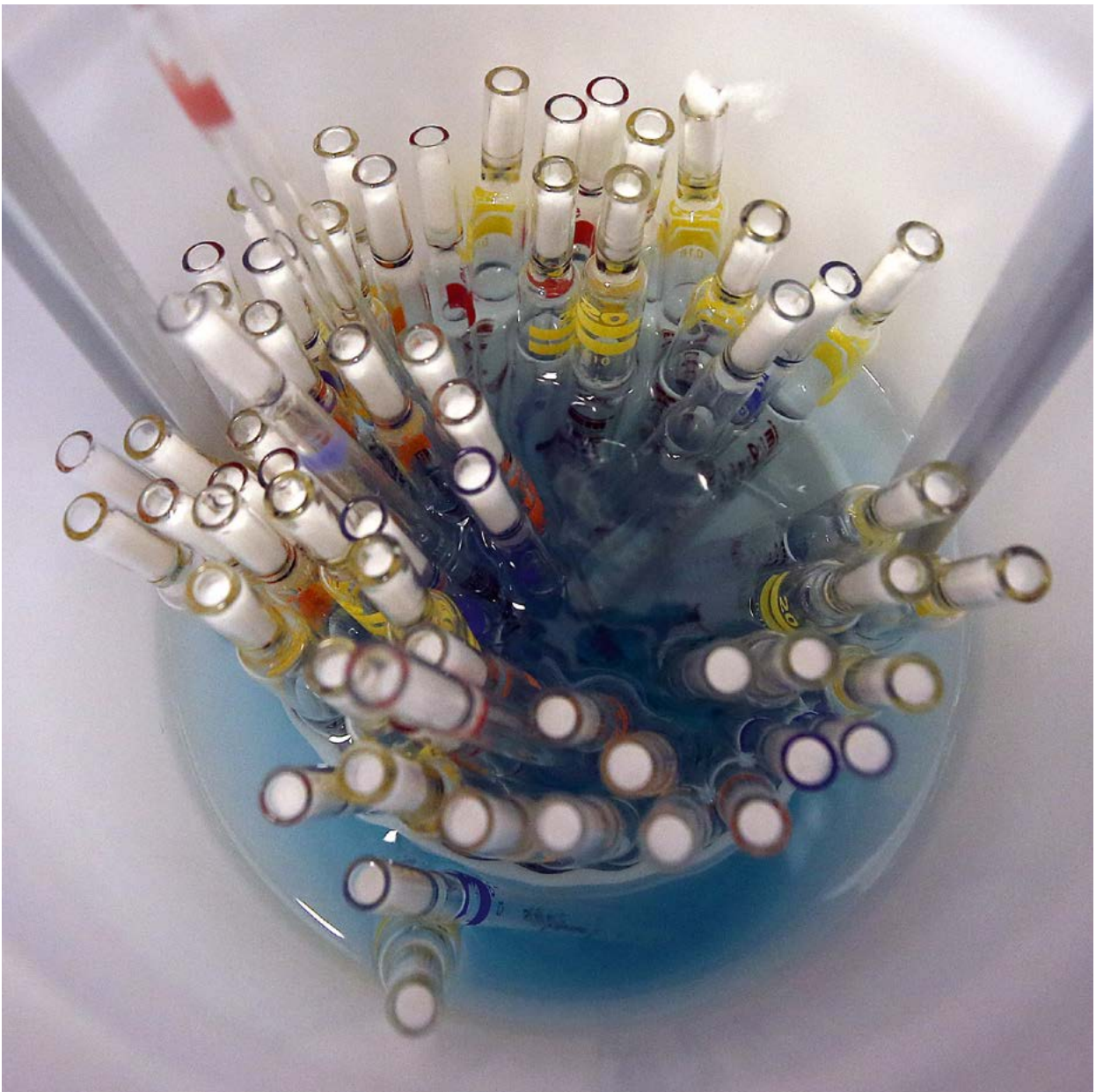
Otro ejemplo es la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), que aparece como resultado de la deficiencia de aldolasa B, una enzima que desempeña un papel crucial en el metabolismo de la fructosa y la gluconeogénesis (la ruta metabólica que conduce a la síntesis de glucosa a partir de precursores que no son carbohidratos). Las personas afectadas con IHF desarrollan disfunción hepática y renal después del consumo de fructosa, que puede conducir a la muerte particularmente durante la infancia. El único tratamiento de esta enfermedad rara es la eliminación de la dieta de todas las fuentes de fructosa, tales como la sacarosa, zumos de frutas, espárragos o guisantes.

Cuando la eliminación de un nutriente de la dieta no es una opción para el restablecimiento de la homeostasis metabólica, una alternativa es diseñar chaperonas farmacológicas; pequeñas moléculas que se asocian a las proteínas mutantes para estabilizarlas y provocar que se comporten correctamente; de ahí el nombre de «chaperona»: persona que acompaña a una pareja o a un joven para vigilar su comportamiento.

En el caso de ciertas proteínas, como la uroporfirinógeno III sintasa, una enzima clave en la síntesis del grupo hemo (el grupo prostético que forma parte de numerosas proteínas, como la hemoglobina) cuya deficiencia causa la porfiria eritropoyética congénita, este enfoque



Instituto Max Planck de biología infecciosa. Pipetas usadas dentro del contenedor en el que se introducen antes de limpiarse y desinfectarse





terapéutico ha tenido un éxito llamativo en un modelo experimental de la enfermedad, apoyando la idea de que las chaperonas farmacológicas pueden convertirse en poderosas herramientas terapéuticas.



### Terapia génica y edición del genoma

En septiembre de 1990 se llevó a cabo en los NIH el primer tratamiento de terapia génica (una técnica experimental que emplea genes para tratar o prevenir enfermedades) para combatir la deficiencia en la enzima adenosina deaminasa (una enfermedad hereditaria rara que causa inmunodeficiencia severa) en una niña de cuatro años. En 2016, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) recomendó el uso de esta terapia en niños con ADA cuando no es posible emparejarlos con un donante de médula adecuado. Aunque la terapia génica es un tratamiento prometedor para diversas enfermedades (incluidas enfermedades hereditarias, algunos tipos de cáncer y ciertas infecciones virales), treinta años después de los primeros estudios clínicos no está exenta de riesgos y se sigue investigando para que sea una técnica eficaz y segura. En la actualidad solo se está usando en enfermedades que no tienen otros tratamientos.

La edición del genoma, o edición de genes, es otra técnica de gran interés en la prevención y tratamiento de las enfermedades. Se refiere a un conjunto de tecnologías que permiten agregar, eliminar o alterar el material genético en lugares específicos del genoma. Se han desarrollado varios enfoques para la edición del genoma. La FDA aprobó en agosto de 2018 la primera terapia basada en RNA de interferencia (RNAi), una técnica descubierta hace veinte años que puede ser utilizada para «silenciar» genes causantes de enfermedades específicas. La más reciente se conoce como CRISPR-Cas9. Se está investigando su aplicación a enfermedades hereditarias raras, como la fibrosis quística o la hemofilia, y también para el tratamiento y prevención de enfermedades complejas, como el cáncer, las enfermedades cardíacas y las enfermedades mentales. Como en el caso de la terapia génica y el RNAi, la aplicación médica de la edición génica no está exenta de riesgos y su resolución tomará tiempo.

### Transformación metabólica

Friedrich Nietzsche, refiriéndose a la filología, decía que «es un arte respetable, que exige a quienes la admiran que se mantengan al margen, que se tomen tiempo, que se vuelvan silenciosos y pausados; un arte de orfebrería, una pericia propia de un orfebre de la *palabra*, un arte que exige un trabajo sutil y delicado, en el que no se consigue nada si no se actúa con lentitud». <sup>5</sup> Sustitúyase «orfebre de la *palabra*» por «orfebre del *método científico*», y esta sugerente frase de Nietzsche es aplicable a la investigación biomédica. Limitarse a perseguir lo útil, en ciencia, suprime la imaginación.

En la década de 1920, Otto Warburg y su equipo hicieron la observación de que los tumores utilizaban enormes cantidades de glucosa en comparación con la que consumía el tejido circundante. Además, observaron que la glucosa se metabolizaba para producir lactato como fuente de energía (ATP), en lugar de CO<sub>2</sub>, incluso en presencia de suficiente oxígeno para la respiración, un proceso que se conoce como glicolisis anaerobia (ninguna de las nueve reacciones de esta ruta metabólica que une a la glucosa con el lactato emplea oxígeno). Este cambio de glicolisis aerobia a anaerobia en los tumores se conoce con el nombre de «efecto Warburg». El efecto Warburg es una adaptación metabólica, una ventaja de las células tumorales para crecer; las células tumorales utilizan los tres átomos de carbono del lactato para sintetizar



los «materiales básicos» de los que están hechos las células (aminoácidos, proteínas, lípidos, ácidos nucleicos, etcétera) y generar masa.

Ahora sabemos que, aunque colectivamente los tumores exhiben un amplio paisaje de cambios genéticos, las células neoplásicas exhiben un fenotipo común que se caracteriza por un crecimiento desordenado que mantiene su potencial invasivo y letalidad. Sustener esta imparable división celular requiere adaptaciones metabólicas que promuevan la supervivencia del tumor y destruyan las células normales; esta adaptación se ha denominado «transformación metabólica». De hecho, aunque la transformación celular en distintos tipos de tumores surge de múltiples vías diferentes, los requerimientos metabólicos de las células tumorales resultante son similares: las células cancerígenas deben generar energía (ATP), sintetizar los «materiales básicos» para sostener el crecimiento celular y equilibrar el estrés oxidativo resultante de su crecimiento imparable.

Debido a estos requerimientos comunes, en la actualidad hay un gran interés en diseccionar los mecanismos y el impacto de la transformación metabólica tumoral, con el objetivo de diseñar terapias que bloqueen estas adaptaciones y sean efectivos para frenar el crecimiento del cáncer y la metástasis.

En 1948, Sidney Farber y su equipo obtuvieron remisiones en varios niños con leucemia aguda indiferenciada utilizando aminopterin, un inhibidor de la enzima dihidrofolato reductasa que cataliza una reacción necesaria para la síntesis de DNA. Esa molécula fue el predecesor del metotrexato, un medicamento para el tratamiento del cáncer que se usa comúnmente en la actualidad.

## **En la actualidad hay un gran interés en diseccionar los mecanismos y el impacto de la transformación metabólica tumoral, con el objetivo de diseñar terapias que sean efectivas para frenar el crecimiento del cáncer y la metástasis**

La era de la quimioterapia comenzó modificando el metabolismo de los tumores; desde entonces, otros investigadores han descubierto moléculas capaces de frenar el crecimiento de diversos tipos de cáncer y la metástasis habiéndose reducido la tasa anual de mortalidad por cáncer un promedio del 1,4% en mujeres y 1,8% en hombres, desde 1999 hasta 2015 en Estados Unidos (los datos en Europa son similares).

En 1976, después de analizar 6.000 muestras de extractos de hongos, Akira Endo aisló la mevastatina, una molécula capaz de bloquear la actividad de la enzima 3-hidroxy-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa. Esta enzima cataliza la reacción limitante en la síntesis de colesterol. La mevastatina fue la predecesora de la lovastatina, un medicamento que desde 1984 se emplea comúnmente para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Desde entonces se han descubierto otras estatinas con mejor perfil de eficacia y seguridad.

La reducción de la concentración de colesterol mediante el tratamiento con estatinas tiene un efecto terapéutico incuestionable sobre la aparición de incidentes cardiovasculares; es uno de los principales factores que han contribuido a la disminución de más del 50% de las muertes por enfermedad cardiovascular y derrames cerebrales en las últimas décadas en los países occidentales; los otros dos son los medicamentos antihipertensivos (la hipertensión es una enfermedad metabólica resultante del desequilibrio en la homeostasis del agua y electrolitos, principalmente sodio y potasio) y antidiabéticos.

## Conclusión

El incremento en tres décadas de la esperanza de vida al nacer durante el siglo XX en numerosos países y regiones de Occidente es el mejor exponente del valor social de la ciencia y del triunfo de las políticas públicas de salud sobre la enfermedad: el descubrimiento de las vitaminas y la insulina, el desarrollo de vacunas, los antibióticos, los rayos X, la cirugía a corazón abierto, la quimioterapia, los antihipertensivos, las técnicas de imagen, los anti-diabéticos, las estatinas, los antivirales o la inmunoterapia son ejemplos de la productiva colaboración entre la academia y la industria. En 2015, aprovechando los avances de los Objetivos de Desarrollo del Milenio, las Naciones Unidas adoptaron los Objetivos de Desarrollo Sostenible, que incluyen el compromiso de alcanzar la cobertura universal de salud en 2030. Sin embargo, aún existen enormes diferencias entre lo que se puede conseguir en salud y lo que se ha logrado, y el progreso ha sido incompleto y desigual. Alcanzar este objetivo requiere un esfuerzo integral y continuo que permita mejorar la calidad de los servicios de atención médica a nivel mundial.

¿Se podría acelerar el proceso de transformar el conocimiento en salud? En 1996, James Allison observó que los ratones tratados con un anticuerpo anti-CTLA-4 (un receptor que regula negativamente la respuesta de los linfocitos T) rechazaban los tumores; los estudios clínicos comenzaron en 2001 y en 2011 la FDA aprobó este procedimiento para tratar el melanoma metastásico, el primer fármaco oncológico basado en la activación del sistema inmune. Este trabajo le valió a Allison el Premio Nobel de Medicina en 2018.

Cinco años para finalizar los estudios preclínicos y diez más para los ensayos clínicos pueden parecer muchos. La investigación preclínica responde a preguntas básicas sobre el mecanismo de acción y la seguridad de un medicamento, si bien no sustituye a los estudios sobre las formas en que el medicamento interactuará con el cuerpo humano. De hecho, los ensayos clínicos siguen una serie de fases estrictamente regladas por las agencias del medicamento (EMA, FDA) desde los iniciales de fase 1 y 2, a pequeña escala, a los de fase 3 y 4 a gran escala.

La complejidad del diseño, el incremento del número de pacientes, los criterios de inclusión, la seguridad, los criterios para demostrar eficacia y periodos más largos de tratamiento son las principales causas que han alargado la duración de los ensayos clínicos.

No es exagerado decir que mantener el *statu quo* obstaculiza el desarrollo de nuevos fármacos, principalmente en aquellas áreas terapéuticas más necesitadas. Pacientes, médicos, investigadores, industria y agencias reguladoras necesitan alcanzar acuerdos para acelerar el progreso y precisión de los tratamientos. Además, la industria farmacéutica necesita pensar con mucho cuidado sobre si el elevado coste de los nuevos tratamientos estuviese dejando al margen de sus beneficios terapéuticos a una parte importante de la población general, repercutiendo negativamente en la calidad y esperanza de vida. La ciencia es una obra social.



## Notas

1. OMS (1998): *Promoción de la Salud: Glosario*, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, p. 16. Disponible en <http://www.who.int/healthpromotion/about/HPR%20Glossary%201998.pdf>

2. Frase del discurso a la Nación del presidente Barack Obama, del

20 de enero de 2015. Disponible en The White House, Office of the Press Secretary, <https://obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2015/01/20/remarks-president-state-union-address-january-20-2015>

3. Poincaré, Henri (1908): *La Science et l'Hypothèse*, París, Ernest Flammarion Éditeur, p. 168.

4. *Diccionario de la Real Academia Española*, consultado online, <http://dle.rae.es/?id=9AwuYaT>

5. Nietzsche, Friedrich (1994): *Aurora. Reflexiones sobre los prejuicios morales*, Madrid, M. E. Editores, p. 32.





## ESCUCHA EL AUDIO DE ESTE CAPÍTULO



### ACCEDE AL LIBRO COMPLETO

- ¿Hacia una nueva Ilustración? Una década trascendente
- Towards A New Enlightenment? A Transcendent Decade

### ACCESO AL ARTÍCULO EN INGLÉS

Turning Knowledge into Health

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Mato, J.M., "Transformar el conocimiento en salud", en ¿Hacia una nueva Ilustración? Una década trascendente, Madrid, BBVA, 2018.

### ARTÍCULOS RELACIONADOS

LEER MÁS SOBRE #CIENCIA #BIOCIENCIAS

- ¿Puede la medicina ser predictiva?  
*Hay futuro: visiones para un mundo mejor, José M. Mato*
- La biomedicina en el cambio de siglo  
*Fronteras del conocimiento, Jesús Ávila y José M. Mato*
- La revolución biológica de la edición genética con tecnología CRISPR  
*¿Hacia una nueva Ilustración? Una década trascendente, Samuel H. Sternberg*

## TODOS LOS TÍTULOS DE LA COLECCIÓN OPENMIND

