

El futuro de la Patología Molecular

Enrique de Álava
Laboratorio de Patología Molecular
Centro de Investigación del Cáncer.
Universidad de Salamanca-CSIC
Salamanca
edealava@usal.es

En España, en los últimos 10 años, muchas de dichas técnicas Patología Molecular Diagnóstica se han comenzado a convertir en rutina diagnóstica en hospitales grandes y pequeños (p.ej. FISH de HER2 en carcinoma de mama); en algunos hospitales esto ha ocurrido con la colaboración de otros servicios clínicos, y en otros con cierta rivalidad. En la última década se han identificado múltiples genes relacionados con enfermedades y tumores. Desde 1999, y gracias a la ayuda de las técnicas de expresión múltiple de alto rendimiento, el cáncer, que es un complejo proceso, ya ha sido parcialmente clasificado desde el punto de vista molecular. Lejos de suponer el final de la Anatomía Patológica, estas técnicas y hallazgos hacen aún más necesario el papel del patólogo para trasladar a la rutina diagnóstica alguno de los resultados de dichas técnicas. Todo esto es ya parte del presente. La Anatomía Patológica, como receptora de todas las muestras tumorales y biopsias de los Hospitales, tiene que asumir dichos retos, pero también tiene que mirar al futuro. El futuro de la Patología Molecular, creo, está ligado a la actividad investigadora del patólogo, y todo patólogo debe tener la oportunidad de implicarse en alguna medida en la investigación (y en el futuro).

La investigación es una actividad creadora que puede realizarse a múltiples niveles dentro de la actividad Hospitalaria y de las Ciencias de la Salud. Se puede realizar a nivel epidemiológico, clínico experimental y a nivel de estudios básicos y moleculares. Sin embargo la mayor parte de la investigación en Anatomía Patológica, y por tanto en Patología Molecular es de tipo translacional o de transferencia. Es decir, tratando de transferir conocimientos básicos de laboratorio a la mejora del diagnóstico o de la individualización terapéutica. En este tipo de investigación el papel del patólogo es clave, dados sus conocimientos de la etiopatogenia de las enfermedades y su inserción en la vida hospitalaria. Un perfil de patólogo muy requerido es de los facultativos con formación en investigación básica médica y que trabajan con técnicas de biología molecular. Desde 2004 el Instituto de Salud Carlos III convoca contratos para médicos post-MIR poder realizar tres años de formación pre o post-doctoral en investigación, y opcionalmente realizar la Tesis Doctoral. Debo decir que existen muy pocos patólogos que hayan solicitado contratos al amparo de esta convocatoria.

Es discutible si la formación básica experimental debe ser paralela o no a la formación clínico-patológica. A veces se separan completamente los periodos clínico-patológicos de los periodos de formación básica. Esto creemos son problemas de método, pero indudablemente hace falta contar con más años de los que contemplan los actuales programas hospitalarios para residentes; es

probable que si el programa de residencia MIR en Anatomía Patológica contara con un año adicional habría más 'vocaciones' investigadoras. En muchas Instituciones de Estados Unidos se combinan dentro del periodo de Residencia en Patología varios años en actividad asistencial (2 ó 3) y 1 ó 2 en programas de investigación.

En los grupos de investigación de cualquier departamento es importante la labor de equipo y la realización complementaria de funciones. Es obvio decir que hoy en día hay una enorme competitividad científica a todos los niveles y que sólo conjuntando esfuerzo y medios puede llegar a realizarse algún proyecto de investigación con cierto reconocimiento internacional. Resulta cada vez más imprescindible el que los grupos de investigación de Anatomía Patológica consten de patólogos clínicos y biólogos moleculares o investigadores básicos. Así mismo suele resultar fructífero el que algunos de ellos y especialmente el director del grupo entiendan el lenguaje de todos ellos y coordine el proyecto de investigación en todas sus vertientes.

Algunas de las áreas de la investigación de transferencia en las que el patólogo puede ser más eficaz son:

- Descubrir un nuevo factor predictivo de respuesta a un fármaco.
- Valorar el valor predictivo de un marcador conocido frente a un nuevo tratamiento
- Validar un nuevo marcador diagnóstico. Esto sucede habitualmente como consecuencia de los resultados de estudios de microarrays genómicos de expresión, en los que surgen algunos genes que aparentemente discriminan entre dos situaciones clínicas o dos entidades; estos marcadores hay que confirmarlos mediante el uso de matrices tisulares, por ejemplo, empleando inmunohistoquímica o hibridación *in situ*.
- Elaborar nuevos desarrollos diagnósticos. Como por ejemplo diseño y validación de nuevas sondas de FISH para detectar translocaciones o amplificaciones génicas, diseño de tarjetas microfluídicas para detectar expresión de múltiples genes, etc.

Algunos de los retos que se presentan al patólogo en su vertiente investigadora son:

- Desarrollar y liderar equipos multidisciplinares. En los que haya patólogos con otros profesionales médicos, básicos o personal técnico.
- Orientación hacia la biotecnología. El nivel de publicaciones de la Biomedicina española (y de la Anatomía Patológica) es acorde con nuestro desarrollo socioeconómico. Sin embargo existe una grave carencia en el número de patentes, lo que redundaría en que la investigación realizada no retorne al investigador o su institución de unos réditos que permitan una financiación estable de la investigación. Existe una carencia importante en los organismos públicos de investigación de una asesoría y un área gerencial dinámica, flexible y eficaz. Por otra parte, en España también existe escasez con respecto al número de expertos en materia de propiedad intelectual e industrial, cuya formación tiene dos vertientes indisolubles y

de suma importancia, una científica y otra jurídica, por lo que debería fomentarse la formación en esta área.

- Desarrollo de estructuras cooperativas estables de bancos de tejidos, con criterios excelentes de calidad, éticos y de gestión de la información. Los bancos de tumores son estructuras de apoyo a la investigación, generalmente basadas en hospitales, y organizadas en nuestro país en forma de redes cooperativas de ámbito autonómico/interautonómico. Se trata de plataformas logísticas en las que el patólogo tienen un papel relevante porque garantiza un número y calidad adecuados de muestras. (www.rticcc.org). Se considera necesaria la creación y mantenimiento de colecciones de muestras de tejidos normales y patológicos y de líneas celulares recogidas en condiciones óptimas que permitan estudios prospectivos y aplicación de todas las nuevas tecnologías de análisis; la consolidación de los bancos de tejidos existentes, estabilizando los recursos humanos necesarios y las infraestructuras básicas de mantenimiento y gestión; el desarrollo de metodologías de control de calidad del material almacenado, y la promoción de actividades, metodologías y recursos que permitan la coordinación entre bancos y faciliten la distribución y acceso de información y muestras a los grupos de investigación
- Gestión de calidad de los procesos de asistencia e investigación. Cada día más organizaciones sin ánimo de lucro en el campo de la Biomedicina entienden que la adopción de sistemas de gestión de calidad redundan en una mayor confianza de los grupos de interés que los apoyan (Administración, colaboraciones científicas, empresas). Se trata en último término de prestar un servicio más eficiente y eficaz con los fondos (habitualmente públicos) asignados a los proyectos de investigación.

Y algunos de los problemas específicos del patólogo en su vertiente investigadora son, tal y como se recogen en el Libro Blanco de la Anatomía Patológica de la SEAP (1999):

- Ausencia de carrera investigadora no funcionarial en el SNS. Aunque hoy día hay cierta voluntad del Ministerio de Sanidad y de algunas autonomías de ir introduciendo figuras hospitalarias de investigadores, la investigación en la mayoría de los hospitales del SNS no está incentivada; no hay más que comprobarlo al leer los baremos de las ofertas Públicas de Empleo de las administraciones sanitarias
- Excesiva presión asistencial. No necesita comentario.
- Escasa capacidad de obtención de recursos para investigación. Especialmente problemático porque los recursos destinados a investigación, aunque van aumentando en los últimos años, son cada vez más competitivos porque la demanda es cada vez mayor.
- Escasa relación con disciplinas básicas en los estudios de pregrado, lo que limita la capacidad de interacción futura con otros científicos más básicos.
- Implantación insuficiente de las nuevas tecnologías en los laboratorios y carencia de infraestructuras de investigación. Existen convocatorias para dotación de infraestructuras de investigación del SNS pero se trata de convocatorias bastante competitivas y poco adecuadas para un grupo pequeño o emergente.
- Escasez de técnicos formados.
-

El ámbito de la investigación de transferencia en Anatomía Patológica.

El ámbito preferente donde se realiza la investigación de transferencia es el Hospital Universitario, o los centros de Investigación directamente ligados al mismo. Existe una gran necesidad de crear Unidades de Investigación hospitalarias de carácter mixto clínico/translacional para que los propios facultativos puedan dedicar tiempo a la investigación. Para fomentar la relación entre el Hospital Universitario y los grandes centros de investigación el Instituto de Salud Carlos III está fomentando la creación de institutos de investigación sanitaria, en los que existe:

- un claro vínculo jurídico,
- un plan estratégico conjunto, con :
 - Líneas de investigación priorizadas
 - Planes de formación en investigación
 - Apoyo a grupos emergentes
- Política de calidad.
- Mínimo del 30% de personal es asistencial.

En relación con el ámbito de la investigación, y tomando como ejemplo la investigación en cáncer, existe una separación marcada y falta de conexión entre la investigación básica, clínica y epidemiológica del cáncer en nuestro país. Los casos aislados de buena investigación básica y/o clínica del cáncer llevada a cabo por patólogos en centros académicos o sanitarios del país en pocas ocasiones han establecido una interrelación mutua, perdiendo así posibilidades importantes de enriquecimiento mutuo. Por ejemplo, a pesar de los avances realizados por diversos grupos de patólogos, no existe todavía en nuestro país una plataforma estable que permita la existencia de un sistema nacional de almacenamiento, catalogación y suministro de muestras tumorales, carecemos todavía de un desarrollo óptimo de un sistema de registro poblacional de tumores y estamos muy por detrás de otros países en iniciativas clínicas y traslacionales como son el desarrollo de nuevas vías terapéuticas, métodos diagnósticos y tecnologías que ayuden al diagnóstico y el tratamiento del paciente con cáncer. Hasta estos momentos, estas lagunas están siendo cubiertas por iniciativas aisladas de investigadores, grupos y/o centros de investigación. Sin embargo, dado el impacto poblacional que el cáncer supone, el éxito de estas investigaciones sólo puede obtenerse a través de iniciativas multicéntricas y cooperativas. Tales iniciativas podrían corregir cuatro fallos esenciales de nuestro sistema actual:

- la falta de un esfuerzo a nivel nacional que asegure datos estadísticos y epidemiológicos de la incidencia del cáncer en todas las comunidades autónomas de nuestro país;
- la falta de acceso de muchos de nuestros grupos de investigación a tecnologías punta (como pueden ser en estos momentos la genómica y la proteómica);
- la falta de personal técnico y científico que pueda catalizar el avance en las nuevas áreas que se están desarrollando en estos momentos en el mundo oncológico; y, finalmente,
- la falta de reconocimiento, de estructura establecida y de dotación de recursos materiales y humanos para la investigación clínica.

La importancia crucial que para nuestro país tienen estos problemas ha llevado a la reciente constitución de redes temáticas de investigación cooperativa (Instituto de Salud Carlos III, 2003), y su reciente reedición (2006) en forma de Redes y de Centros de investigación biomédica en Red (CIBERs). El objetivo de estas estructuras es establecer mecanismos de colaboración estables entre los principales centros de investigación biomédica que aseguren la formación de personal científico y técnico, el uso de recursos técnicos punteros por todos los investigadores del país para desarrollar nuevas tecnologías y vías terapéuticas y, finalmente, para conseguir el funcionamiento de redes nacionales que aseguren sistemas de bancos y registro poblacional de tumores. En última instancia, las redes pretenden optimizar el uso de recursos humanos y técnicos ahora dispersos para asegurar un rápido trasvase de las investigaciones al ámbito hospitalario y biofarmacéutico. Por otra parte, estas redes temáticas proporcionarán la base adecuada para la participación de grupos españoles en redes cooperativas funcionalmente similares que forman parte del Sexto Programa Marco Europeo. La redacción actual del Plan Nacional de Biomedicina 2008-2011 (Ministerio de Educación y Ciencia, 2007) y de la Iniciativa Sectorial de Investigación en Salud (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2003) incluye la potenciación de las actividades de redes temáticas como la aquí mencionada para el cáncer.