La recerca biomèdica moderna: un univers intern autoconsistent amb poc contacte amb la realitat mèdica?

David F. Horrobin[1]

Traducció de Joan M. V. Pons i Gaietà Permanyer Miralda de l'article: Horrobin DF. Modern biomedical research: an internally self-consistent universe with little contact with medical reality? Nature Reviews Drug Discovery. 2003;2:151-154.

La recerca en medicaments està fallant en la seva capacitat per subministrar nous fàrmacs. Encara més, pel fet que molta de la recerca farmacèutica es basa en una comunitat de recerca biomèdica més àmplia, hi ha la possibilitat que la recerca biomèdica en general estigui fallant. No hi ha cap dubte sobre la realitat del fracàs farmacèutic. Quasi totes les grans companyies farmacèutiques estan generant un nombre inadequat de nous medicaments i, com a conseqüència, el seu valor de mercat ha caigut catastròficament. No hi ha a la vista cap dada tranquil·litzadora. L'FDA americana i l'EMA han anunciat recentment que el nombre de sol·licituds d'aprovació de nous fàrmacs el 2002 està força per sota dels baixos nivells de 2001. Què està passant?

Certament, el fracàs no és per falta d'inversió, ja que les grans companyies farmacèutiques gasten més de 30 mil milions de dòlars per any en R+D. Hi ha altres dues explicacions freqüents. Una és que els problemes fàcils s'han resolt i el que queda és justament molt més difícil. L'altra és que les noves tecnologies donaran amb el temps els seus fruits si es fa una inversió suficient. Òbviament, no hi ha manera d'avaluar críticament aquestes dues alternatives: tot el que podem fer és esperar.

Una quarta possibilitat, que sorprenentment no genera cap discussió oberta, mereix una avaluació crítica: la ciència biomèdica, i per tant la ciència dels medicaments, ha pres un gir equivocat en la seva relació amb les malalties humanes. Aquest article pretén plantejar algunes qüestions que han estat escombrades sota la catifa per la comunitat de recerca biomèdica i farmacèutica.

El joc de les granisses

Una metàfora meravellosa de molta de la recerca biomèdica i farmacèutica moderna es pot trobar en el llibre de Herman Hesse titulat *El joc de les granisses*. En aquesta història, els líders del món real conspiren amb els acadèmics més brillants per crear un estat màgic dins d'un estat: el món aïllat de Castàlia. Castàlia recluta els joves més reflexius i erudits, els educa fantàsticament bé i els persuadeix que l'assoliment més alt de la ment humana és jugar al gairebé infinitament complicat i subtil "joc de les granisses", una mena d'olimpíada intel·lectual que desafia i exigeix el màxim als més excepcionals. El món del joc és bellament refinat i internament autoconsistent. L'únic problema és que Castàlia pràcticament no té cap contacte amb el món real i que jugar el joc no aporta cap contribució als problemes del món real. Tanmateix, el resultat és acceptat per les dues parts. En el món real, els intel·lectuals potencialment pertorbadors són neutralitzats amb la seducció de jugar en la gàbia de vidre que està fortament subvencionada. Els intel·lectuals eviten la necessitat de posar a prova els seus cervells sobre qualsevol problema real.

Quan miro el món de la recerca mèdica i farmacèutica em sembla que estan en camí de crear una Castàlia completament acceptable per a la majoria dels científics-sacerdots. Reben finançament del món real i són induïts a participar en una organització complexa, la qual, per a aquells que saben jugar el joc, crea un univers cada vegada més gran de possibilitats intel·lectuals i socials. Aquest univers, com la Castàlia de Herman Hesse, té pocs punts d'interacció amb els problemes mèdics reals; els seus habitants, com els de Castàlia, són feliços de mantenir-ho d'aquesta manera. La diferència de Castàlia està en què, amb la recerca mèdica, el món real que proveeix el finançament espera al final que la Castàlia mèdica doni un retorn. Mentre els castalians de Hesse confiaven en l'absència de qualsevol necessitat de justificar el seu joc, la Castàlia mèdica és conscient que el seu finançament és d'alguna manera condicional. Per això, aquesta última sempre realitza declaracions que exageren la importància mèdica de qualsevol troballa trivial d'un laboratori i afirma, constantment, que sols si el públic i la indústria farmacèutica continuen subministrant diners es podrà assegurar l'èxit.

Cada dia temo més que molta d'aquesta exagerada promesa sigui il·lusòria. Actualment, la major part de la recerca mèdica i farmacèutica és de tres grans tipus, els quals, a la vegada, reben contingut d'un quart: la biologia molecular del genoma. Els altres tres tipus de recerca són el següents: els cultius cel·lulars, els models animals tradicionals de malaltia (com la hipertensió, l'artrosi, el càncer i l'esclerosi múltiple) i els nous models de ratolins, que suposen diverses formes d'activació o desactivació de gens, i les seves variants, que estan actualment amenaçant

de desbordar els estabularis de tot el món. Els més alts sacerdots de la Castàlia mèdica ens diuen repetidament que aquestes cascades sorprenents de nou coneixement, en un futur no massa distant, donaran lloc a teràpies individualitzades per tots els nostres mals.

No hi ha dubte sobre la cascada de nova informació. La qüestió fonamental, però, és si aquesta nova informació és d'alguna manera congruent amb el món real de la malaltia mèdica. Em temo que no i que estem creant un joc de granisses modern amb tan poca relació amb la medicina real com la que tenia la Castàlia de Hesse amb la realitat del món circumdant. Els arguments a favor d'aquesta visió són potencialment llargs i complexos, però es poden resumir breument abordant tres preguntes clau.

El cultiu cel·lular i la funció *in vivo*

Té el funcionament de les cèl·lules en un cultiu una relació suficientment forta amb el funcionament de les cèl·lules en un òrgan *in vivo* per tal que les conclusions que es derivin de la primera siguin d'utilitat per predir la conducta de la segona?

Hi ha una distinció important que cal tenir en compte entre el que pot anomenar-se bioquímica anatòmica de la cèl·lula i la seva bioquímica funcional. És raonablement segur dir que si una etapa bioquímica particular està present *in vitro*, aleshores aquesta etapa bioquímica particular és molt probable que, si més no en alguna forma, estigui present *in vivo*? Aleshores es pot construir una xarxa de tots els esdeveniment bioquímics possibles *in vivo* examinant tots els esdeveniment bioquímics possibles *in vitro*.

Però el que el sistema *in vitro* no pot fer és construir una bioquímica *in vivo* vàlida i funcional. Aquesta és, potencialment, una limitació fatal. En la majoria de les malalties humanes és la bioquímica funcional i no la bioquímica anatòmica la que s'espatlla. Quan preguntem al cultiu cel·lular que ens informi sobre la funció cel·lular *in vivo*, la major part de les vegades preguntem massa. Alguns exemples de la manca de congruència entre un cultiu cel·lular i altres models *in vitro* i els sistemes *in vivo* que miren de modelar es presenten en la Taula 1.

La llista de diferències entre un cultiu cel·lular i un sistema *in vivo* que es mostra en la Taula 1 és breu i parcial i es podria ampliar considerablement. A causa de la potencial manca de rellevància de la recerca *in vitro*, es podia haver esperat discussions teòriques rigoroses i una exploració experimental de la qüestió sobre la congruència dels estudis *in vitro* i *in vivo*. Tanmateix, no hi ha gairebé res. No hi ha certament, entre la comunitat de recercadors mèdics que utilitzen sistemes *in vitro*, cap consciència que el seu treball suposi tantes assumpcions no provades i injustificades que qualsevol congruència amb qualsevol món *in vivo* d'utilitat es pot posar seriosament en dubte. I si aquesta congruència no està provada, hi pot haver el risc que, no sols el treball *in vitro* sigui inútil, sinó que fins i tot sigui directament enganyós.

TAULA 1. **Exemples de manca de congruència entre models *in vitro* i *in vivo***

- Les restriccions anatòmiques i les poblacions cel·lulars presents en un cultiu i *in vivo* són diferents. No hi ha circulació *in vitro*.
- Els tipus i proporcions de nutrients i de subministrament d'oxigen, de diòxid de carboni i d'eliminació de metabòlits és diferent.
- Les restriccions en la multiplicació cel·lular són diferents.
- L'entorn endocrí és diferent, sigui en termes de quantitat o de patrons d'hormones presents i dels seus canvis cinètics.
- L'entorn antibiòtic és diferent: les cèl·lules *in vivo* no estan banyades en penicil·lina, estreptomicina i altres antibiòtics, i no s'ha fet cap avaluació sistemàtica dels efectes d'aquests agents exògens en el metabolisme.
- L'entorn lipídic és diferent. La composició dels fosfolípids de les cèl·lules en els cultius és bastant diferent de la composició de fosfolípids de la cèl·lula *in vivo* original. En ser la composició dels fosfolípids la que determina l'estructura quaternària i, conseqüentment, la funció d'una gran proporció de proteïnes, i la que determina també les respostes de transducció a la major part dels canvis proteics, és ben probable que la funció de les proteïnes *in vitro* sigui, per la major part, d'alguna manera diferent de les funcions de les mateixes proteïnes *in vivo*.
- Fins i tot quan en el fluid del cultiu hi ha constituents apropiats, la seva concentració pot ser molt diferent de qualsevol cosa que es veu *in vivo*.

Els de Castàlia, potser, estan preocupats pel fet que els estudis *in vitro*, que suposen gran part dels seu treball, estiguin oberts a les crítiques. Tanmateix, la seva falta de voluntat per discutir la pobresa de l'evidència que els estudis *in vitro* poden imitar bé la complexitat o la realitat del món *in vivo* fa que sembli que actuïn a favor del lobby contra la recerca amb animals. Els castalians no parlen amb la claredat amb què haurien de parlar quan el lobby contra l'experimentació animal advoca per substituir els animals pels estudis *in vitro*. La idea que els sistemes *in vitro* —fins i tot els models d'ordinador— podrien ser capaços de reflectir acuradament i de manera fiable els complexos sistemes *in vivo* d'un humà complet suposa un acte de fe. Aquest salt, sense una discussió crítica i sostinguda de la congruència, no sembla tenir lloc en la ciència racional.

Models animals i malaltia humana

La utilització de models animals de malalties ens apropa més a la comprensió de les malalties humanes? Amb poques excepcions, la resposta a aquesta qüestió probablement és negativa. El raonament és simple. Un model animal de malaltia es podrà dir que és congruent amb la malaltia humana tan sols quan es compleixin tres condicions: el model animal es compren completament, la ma-

laltia humana s'entén perfectament i, en examinar-los tots dos, s'ha vist que són substancialment congruents en tots els aspectes importants.

Aquestes condicions no han estat completament satisfetes en cap malaltia humana, tot i que, possiblement, els exemples més propers provinguin de la recerca en malalties infeccioses i per deficiències endocrines. Fins i tot en la recerca en les malalties infeccioses, sovint el model animal és molt diferent de la suposada malaltia humana donades les diferències en el sistema immunitari. En gran mesura hem oblidat que quan utilitzem el terme "conillets d'Índies", més que no pas "rates" o "ratolins", per als subjectes humans sotmesos a experimentació, ho fem així perquè en els inicis de l'experimentació animal els conillets d'Índies eren els únics animals que reaccionaven a les infeccions de manera molt semblant als humans.

Tots els altres models animals, inclosos els d'inflamació, malaltia vascular, malalties del sistema nerviós i d'altres, no representen res més que un extraordinari, i en la major part de casos irracional, acte de fe. Tenim una malaltia humana i tenim un model animal que d'una manera vaga i, quasi amb certesa, superficial reflecteix la malaltia humana. Treballem sobre la injustificada assumpció que els dos models són congruents i, aleshores, gastem una gran quantitat de diners provant d'investigar el model animal, sovint sense molestar-nos en provar les nostres assumpcions mitjançant el retorn constant a la malaltia original en els humans.

Aquestes assumpcions inexplorades són el defecte fonamental en qualsevol escenari de model animal. Els activistes dels drets animals estan justificats quan apunten que hi ha escassa racionalitat en la utilització de models animals, els quals simplement i freqüentment desvien l'atenció i detreuen recursos de l'acurada investigació de la malaltia humana. Els que gaudeixen del poder a Castàlia s'equivoquen en no cridar l'atenció, en la major part de casos, a les injustificades assumpcions de congruència entre l'experimentació animal i els models de malaltia.

Ratolins modificats genèticament i malalties humanes

Els ratolins modificats genèticament donen lloc a una millor comprensió de les malalties humanes? L'única resposta apropiada a hores d'ara és: potser sí o potser no. Els presagis, però, no són bons i la confiança de tants, que gaudeixen del poder a Castàlia, em sembla a mi completament fora de lloc. Per què soc tan escèptic? En primer lloc, perquè la major part de les malalties humanes difícilment podran atribuir-se a l'anormalitat d'un sol gen. Pot ser ben bé que les conseqüències catastròfiques de la fallida d'un únic gen es puguin comprendre parcialment amb l'ajut d'un model de ratolí modificat genèticament de manera apropiada. Però aquestes malalties són, majoritàriament, poc freqüents i tendeixen, en qualsevol cas, a comprendre's de manera raonable amb estudis directes en humans.

En segon lloc, rarament s'obtenen fenotips consistents per la modificació del mateix gen, fins i tot en ratolins. La interrupció d'un gen en una soca de ratolí pot ser letal, mentre que la interrupció del mateix gen en una altra soca pot no tenir un efecte fenotípic detectable. Si això és cert quant a l'impacte d'un sol gen sobre la resta del genoma del ratolí, fins a quin punt pot ser probablement cert sobre l'impacte de la resta de gens en el genoma humà? Tercer, la gran majoria de malalties humanes que afecten un gran nombre de la població són probablement el resultat de la interacció d'uns quants gens diferents. Si un gen de ratolí és tan difícil de comprendre en el context del ratolí, i si el genoma de ratolins seleccionats amb un perfil genètic diferent té tant d'impacte en les conseqüències de l'expressió d'aquest únic gen, fins a quin punt és poc probable que el ratolí modificat genèticament proporcioni informació de les complexes interaccions entre gens en l'espècie humana no sotmesa a manipulació per creuament? Com a mínim, s'ha de concloure que la major part de prediccions d'un benefici humà proper no sols són exagerades, sinó que són fraudulentes.

Castàlia o no?

A causa d'aquestes tres tècniques de recerca mèdica fortament finançades i sobrevalorades, que són també tècniques fonamentals sobre les que se sustenten molts dels esforços en la descoberta farmacològica, hi ha grans dubtes sobre la congruència entre les seves assumpcions científiques subjacents i la realitat. L'acusació que podem estar construint un joc de recerca mèdica vast i internament consistent, que ha perdut el contacte amb els pacients, és greu i mereix una discussió seriosa. Ja que si fos veritat sols parcialment —i podria ser-ho encara més—, aleshores se'n deriven dues coses. La primera és que la promesa dels retorns de la recerca biomèdica no es produirà. La segona, que l'empresa de la recerca caurà en un descrèdit tal que podria haver-hi una pèrdua dramàtica de suport públic per a la recerca biomèdica i farmacèutica. La supervivència a llarg termini dels esforços de la recerca biomèdica requereix una actitud de molta més autocrítica.

Què es pot fer per reduir el risc d'autoconsistència aïllada? Primer hi ha d'haver el reconeixement que, en la darrera anàlisi, la mateixa malaltia humana s'ha d'estudiar en humans. Com a mínim, es pot plantejar que es dediqués tants esforços a la malaltia humana com es dediquen a models no validats; aleshores podríem haver avançat molt més en el coneixement. Si hem de tenir alguna confiança en la validesa dels nostres models, aleshores hem de conèixer tant o més les malalties que investiguem que els models que utilitzem.

En segon lloc, malgrat coneixem ben poc sobre la congruència entre un model animal particular i una malaltia humana particular, sí que sabem que pel que fa a molts aspectes del seu funcionament hi ha, de fet, una congruència substancial entre la bioquímica i la fisiologia animals i la bioquímica i la fisiologia humanes. En examinar-se críticament, molta de l'evidència més sòlida sobre la importància de l'experimentació animal en les malalties humanes prové dels esforços per entendre la fisiologia i la bioquímica animals normals. La història de la insulina, la importància de la funció cardiovascular per a la cirurgia cardíaca i la de la funció renal per al maneig de la insuficiència renal són exemples en els quals el principal valor dels models animals roman en la comprensió que generen sobre la fisiologia humana normal i la seva resposta als estressors. Aquí podem, per tant, confiar raonablement que els estudis en animals i en humans seran substancialment congruents.

Es pot proposar aleshores que la fallida més gran de la recerca mèdica i farmacèutica moderna es troba en el quasi abandonament dels intents per aprendre més sobre el funcionament normal en els animals intactes normals. Els estudis en l'animal complet ens ensenyen dues lliçons que molts investigadors mèdics han oblidat. La primera és que els organismes complets són extremadament complexos. Tot i que l'aparent claredat que mostren els sistemes més simples pot ser sovint d'utilitat, quasi inevitablement introdueixen també distorsions. El sistema més simple ha d'estar sempre subjecte a verificacions amb la realitat mitjançant revisions constants de la manera com funciona en l'organisme complet. La segona gran lliçó que prové dels estudis d'animals complets és que la comprensió cinètica és crucial. Per entendre la diabetis no cal simplement comprendre el disseny anatòmic de les vies bioquímiques, sinó que també cal conèixer com interactuen cinèticament. Sense aquest coneixement funcional cinètic, el qual sols pot venir d'estudis animals *in vivo*, cap de les informacions obtingudes, per exemple, a partir dels cultius cel·lulars o de la seva aplicació a la fisiologia humana, és interpretable.

Un dels aspectes inquietants dels estudis de la genòmica i la biologia molecular modernes és que són, pràcticament, zones cinètiques lliures. Els seus practicants només dibuixen anatòmicament quines vies poden ser possibles i no estan pas descrivint de manera funcional quines vies estan realment tenint lloc *in vivo*. Sols quan tinguem aquest coneixement de l'estat funcional, els beneficis mèdics començaran a arribar. La manca d'informació sobre el món real és tan xocant i errònia com ho va ser la dels anatomistes del Renaixement que estaven igualment convençuts que un cop es comprengués l'estructura macroscòpica, entendríem també la funció. Cinc-cents anys més tard, aquells anatomistes possiblement estarien sorpresos del poc, i no pas del molt, progrés que hem realitzat. La nostra anatomia ha davallat des del nivell d'òrgan fins al genoma, però el nivell en el qual els nostres estudis genòmics estan en l'actualitat és, en essència, anatomia. Sols quan estudiem realment les interaccions funcionals d'una manera cinètica començarem a comprendre el que estem fent.

Encara més. Sols quan hàgim mostrat que els nostres estudis reduccionistes de baix cap a dalt són congruents amb els nostres estudis de l'estat de la malaltia *in vivo* serà probable que obtinguem algun progrés real. Per fer això, hem d'estudiar la malaltia humana; aquí és on el sistema es pot estar trencant. La recerca clínica bona està en decadència i els seus practicants s'estan desmoralitzant. Em pregunto a vegades si la reluctància de donar més èmfasi als estudis clínics pot implicar una reluctància a trobar respostes relativament simples que podrien obviar la necessitat de molta de la nostra sofisticada recerca i, per tant, reduir la necessitat de Castàlia.

Posem un exemple. Em desconcerta que la major part de gent, fora dels genetistes professionals, no sembli tenir interès en els alts nivells de manca de concordança entre els bessons idèntics pel que fa a malalties comunes. Fins i tot els genetistes estan més interessats en la concordança que en la seva manca. Per quasi cada malaltia comuna, sigui aquesta inflamatòria, maligna, degenerativa, psiquiàtrica o de qualsevol tipus, quan un bessó idèntic està afectat, l'altre bessó no ho està en el 40%-90% de les vegades. Per tant, algun factor o una combinació de factors en el medi han d'haver previngut o aturat el procés de la malaltia en el bessó no afectat. Siguin quins siguin els factors implicats, hauran ocorregut durant una vida normal i, per tant, no requereixen una manipulació medicamentosa o genètica d'alta tecnologia. El corol·lari és que no ha de ser tan difícil aturar els processos genètics d'emmalaltir si els coneixem millor. Realment, seria exagerat pensar que l'abordatge directe de la malaltia humana mitjançant l'estudi dels humans podria ser almenys tan productiu com les inversions massives en investigacions amb models animals i *in vitro* no validats? Si més no, allò que trobem en els humans serà real i també rellevant. Serà també necessari per verificar en la realitat el que potser no és res més que un joc de Castàlia, consistent en si mateix però, en darrer terme, irrellevant.

NOTA

1. David F. Horrobin (1939-2003). Veure nota biogràfica a https://en.wikipedia.org/wiki/David_Horrobin.