



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Investigación en dermatología

Translational Research in Dermatology

L.F. Santamaría-Babi^{a,b,c}

^aInstituto de Investigación Biomédica, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^bConsultor Externo del Servicio de Dermatología, Hospital del Mar IMAS/IMIM, Barcelona, España

^cEuropean Society for Dermatology Research (ESDR)

El continuo avance en la comprensión de las patologías dermatológicas ha transformado la Dermatología como especialidad¹. El mejor conocimiento de los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de distintas enfermedades cutáneas ha dado lugar a nuevas aproximaciones conceptuales, y a la aparición de terapias racionales innovadoras, ocasionando una verdadera revolución en la práctica diaria de la especialidad. Esta evolución no habría tenido lugar sin un flujo y una transferencia constante de información entre la investigación clínica, biomédica y farmacéutica. Desde hace décadas los avances continuos en disciplinas como la Inmunología, la Biología molecular y la Genética, junto con una progresión exponencial de avances tecnológicos (micromatrices, automatización de sistemas) se han incorporado de forma progresiva a la investigación dermatológica². La investigación translacional es precisamente este proceso, que consiste en transformar el conocimiento del cuerpo humano, tanto en salud como en enfermedad, en el alivio y mejora de distintas patologías³. En este artículo de opinión me gustaría compartir mi experiencia en investigación translacional en Dermatología, y expresar una cierta preocupación sobre las posibles consecuencias de una investigación translacional no competitiva en nuestro país.

La rápida generación de conocimientos sobre los mecanismos patológicos de las enfermedades cutáneas ha repercutido de forma directa en la incorporación de nuevas aproximaciones terapéuticas en la práctica dermatológica. La investigación translacional conlleva invariablemente un mayor grado de complejidad, y obliga a realizar un esfuerzo adicional para

asumir los nuevos conocimientos que no suelen impartirse en los planes actuales de formación dermatológica⁴. La experiencia en I+D farmacéutica de nuevos fármacos para Dermatología, claramente indica que existe una creciente tendencia en profundizar en el conocimiento intrínseco de las distintas dermatosis, para así identificar posibles nuevas dianas farmacológicas que puedan ser incorporadas al arsenal terapéutico lo antes posible. Todo ello hace que cada vez transcurra menos tiempo desde que se identifica una nueva diana farmacológica hasta que entra en desarrollo clínico un nuevo tratamiento específico para esta. A continuación mencionaré algunos ejemplos de este tipo de información en algunas patologías dermatológicas con amplia prevalencia.

La psoriasis constituye un excelente ejemplo de aplicación de la investigación translacional a una patología dermatológica⁵. Los nuevos tratamientos para la psoriasis son un claro ejemplo de este fenómeno, del que son protagonistas tanto los investigadores básicos, los especialistas en Dermatología y los propios pacientes, cada uno desde su ámbito. En las últimas dos décadas la investigación translacional en psoriasis ha sido muy activa. Esta situación ha permitido el estudio clínico de numerosos tratamientos innovadores, básicamente terapias biológicas. La identificación de mecanismos inmuno-inflamatorios presentes en la psoriasis ha permitido explorar numerosas dianas farmacológicas: citocinas, moléculas de adhesión, coestimuladoras, etc. Aunque la mayoría de los tratamientos biológicos inicialmente diseñados para el tratamiento de la psoriasis no han llegado al mercado, (como por ejemplo anti-interleucina [IL]-8, anti-L-selectina, anti-CD5, IL-10 recombinante, anti-CXCR3) han proporcionado información fundamental sobre la relevancia clínica de la diana que

Correo electrónico: luis.santamaria@irbbarcelona.org

selectivamente estaban inhibiendo⁶. Por otro lado, diversos fármacos biológicos que bloquean moléculas como el factor de necrosis tumoral alfa, o la cadena común p40 de la IL-23 y la IL-12, han sido aprobados y ofrecen eficacias clínicas muy significativas. Así mismo, los estudios farmacogenómicos en lesiones, realizados durante la terapia con diferentes tratamientos efectivos para la psoriasis, han permitido identificar los mecanismos patológicos que son críticos en la enfermedad y que son más sensibles a tratamientos específicos^{7,8}. Este tipo de estudios permiten la identificación de biomarcadores genéticos y celulares asociados a la predicción de eficacia clínica. Se puede considerar que, además de ser excelentes tratamientos, los fármacos biológicos constituyen herramientas de investigación translacional. Recientemente se ha podido determinar la relevancia de las citocinas IL-17 e IL-22 en la psoriasis, la primera producida por linfocitos Th17 y la segunda por linfocitos Th22 que expresan el antígeno CLA y los receptores CCR6, CCR10 y CCR4 en su superficie.

Los mecanismos patológicos en dermatitis atópica también han experimentado un gran avance en los últimos años. El estudio de las bases patogénicas de diversos aspectos implicados en la dermatitis atópica como la función barrera, la inflamación alérgica, la inmunidad innata y el prurito están aportando información muy relevante a esta patología. Moléculas como filagrina, citocinas epiteliales (TSLP, IL-33 e IL-25), péptidos antimicrobianos naturales o IL-31⁹ permiten comprender mejor la enfermedad y son claras dianas farmacológicas para nuevos tratamientos. Además de la psoriasis y la dermatitis atópica otras patologías cutáneas se benefician de la investigación translacional. Son algunos ejemplos el anticuerpo anti-CD20 (rituximab), una terapia dirigida contra los linfocitos B para pénfigo vulgar; imiquimod, un agonista del TLR7 que actúa como modificador de la respuesta inmune en queratosis actínicas, o los inhibidores de la histona deacetilasa para el tratamiento de los linfomas cutáneos.

Toda esta dinámica actual en el conocimiento científico ofrece la oportunidad de aprovechar este caudal de información, permitiendo continuar innovando y aumentar la calidad científica, no sólo en desde el punto de vista de la investigación, sino también en el ámbito clínico. El grado de competitividad es elevado y sólo los países con tradición investigadora multidisciplinaria, con infraestructura y personal dedicado a la investigación translacional en Dermatología van a participar de forma directa de los resultados y de los beneficios potenciales del caudal de información resultante. En aquellos sin tradición investigadora translacional consolidada las actividades que se realizan suelen estar asociadas a ensayos clínicos de fases avanzadas de desarrollo, donde la principal prioridad es reclutar un elevado número de pacientes en el menor tiempo posible.

Las consecuencias de este distanciamiento son numerosas y afectan a la falta de independencia/criterio frente a las compañías farmacéuticas ante nuevos tratamientos, suponen tanto un estancamiento del nivel de educación y formación continuada de especialista, como una situación de franca inferioridad frente a otras especialidades médicas con mayor preparación a la hora de obtener un nuevo tratamiento y una pérdida de competitividad internacional.

Quizás la necesidad más evidente es la de fomentar la interacción entre disciplinas interesadas en la Dermatología,

pues esta es la base de la investigación translacional. España es uno de los pocos países desarrollados donde esa interacción se mantiene a muy baja intensidad, y tampoco se ve reflejada en sociedades representativas de la Dermatología en nuestro país. Esta falta de translación, unida al bajo grado de competitividad respecto de otros países, no son datos positivos para el futuro por las razones mencionadas anteriormente. El conocimiento no sólo transforma la investigación, sino que influye decisivamente en los nuevos tratamientos y en la comprensión de las enfermedades. Resulta importante señalar que otras especialidades médicas en nuestro país han apostado por esta actualización. Frente a esta situación parece necesario intentar potenciar y proteger a los grupos que realizan una actividad investigadora dermatológica de calidad en nuestro país, con el objetivo de generar una masa crítica para articular acciones comunes que deberían permitir compartir conocimientos y tecnologías específicas de investigación en Dermatología. Debe, de este modo, potenciar su colaboración con distintos grupos Internacionales con tradición investigadora contrastada; dichos grupos pueden asimismo transmitir información/conocimientos de calidad al nivel del grado de innovación actual de la Dermatología, más allá de nuestras fronteras. En el ámbito de la formación es una oportunidad aprovechar la implantación de nuevos estudios dentro del plan de Bolonia, para conseguir que nuestros estudiantes sean competitivos frente a los de otros países⁴. La investigación translacional ofrece la oportunidad de familiarizarse con las tecnologías, con nuevos mecanismos en la formación y la puesta al día tanto de los dermatólogos como de los especialistas en formación. Esta puede dosificarse y puede ir desde estudios *in vitro* con células de pacientes, hasta la biología molecular o la genética. De hecho, el tipo de investigación de que estamos hablando ya abarca áreas como la cosmética, donde cada vez más se utilizan todo este tipo de estudios.

Creo que, habiendo puesto sobre la mesa algunos aspectos de la investigación translacional, solo queda añadir que este artículo constituye una invitación a participar en este proceso, y a unar esfuerzos/sinergias de los grupos que investigan en Dermatología en nuestro país. Desde la junta directiva de la Sociedad Europea de Investigación en Dermatología (www.esdr.org) se tiene una clara idea de toda esta situación, y esperamos que este artículo pueda servir para fomentar estas actividades.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. R.M. Pujol, por sus comentarios en la elaboración de este artículo.

Bibliografía

1. European Dermatology Forum (EDF) White Book: Skin Diseases in Europe. Disponible en: www.euroderm.org.
2. De Moragas JM. Perspectivas en Dermatopatología. Actas Dermosifiliogr. 1987;78(Supl 1):7-69.

3. Sabroe I, Dockrell DH, Vogel SN, Renshaw SA, Whyte MK, Dower SK. Identifying and hurdling obstacles to translational research. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:77–82.
4. Estrach MT. Dermatología y Universidad. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:251–2.
5. Guttman-Yassky E, Krueger JG. Psoriasis: evolution of pathogenic concepts and new therapies through phases of translational research. *Br J Dermatol.* 2007;157:1103–15.
6. Numerof RP, Asadullah K. Cytokines and anti-cytokine therapies for psoriasis and atopic dermatitis. *BioDrugs.* 2006;20:93–103.
7. Gottlieb AB, Chamian F, Masud S, Cardinale I, Abello MV, Lowes MA, et al. TNF inhibition rapidly down-regulates multiple proinflammatory pathways in psoriasis plaques. *J Immunol.* 2005;175:2721–9.
8. Toichi E, Torres G, McCormick TS, Chang T, Mascelli MA, Kauffman CL, et al. An anti-IL-12p40 antibody down-regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis. *J Immunol.* 2006;177:4917–26.
9. Jung T, Stingl G. Atopic dermatitis: therapeutic concepts evolving from new pathophysiologic insights. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:1074–81.