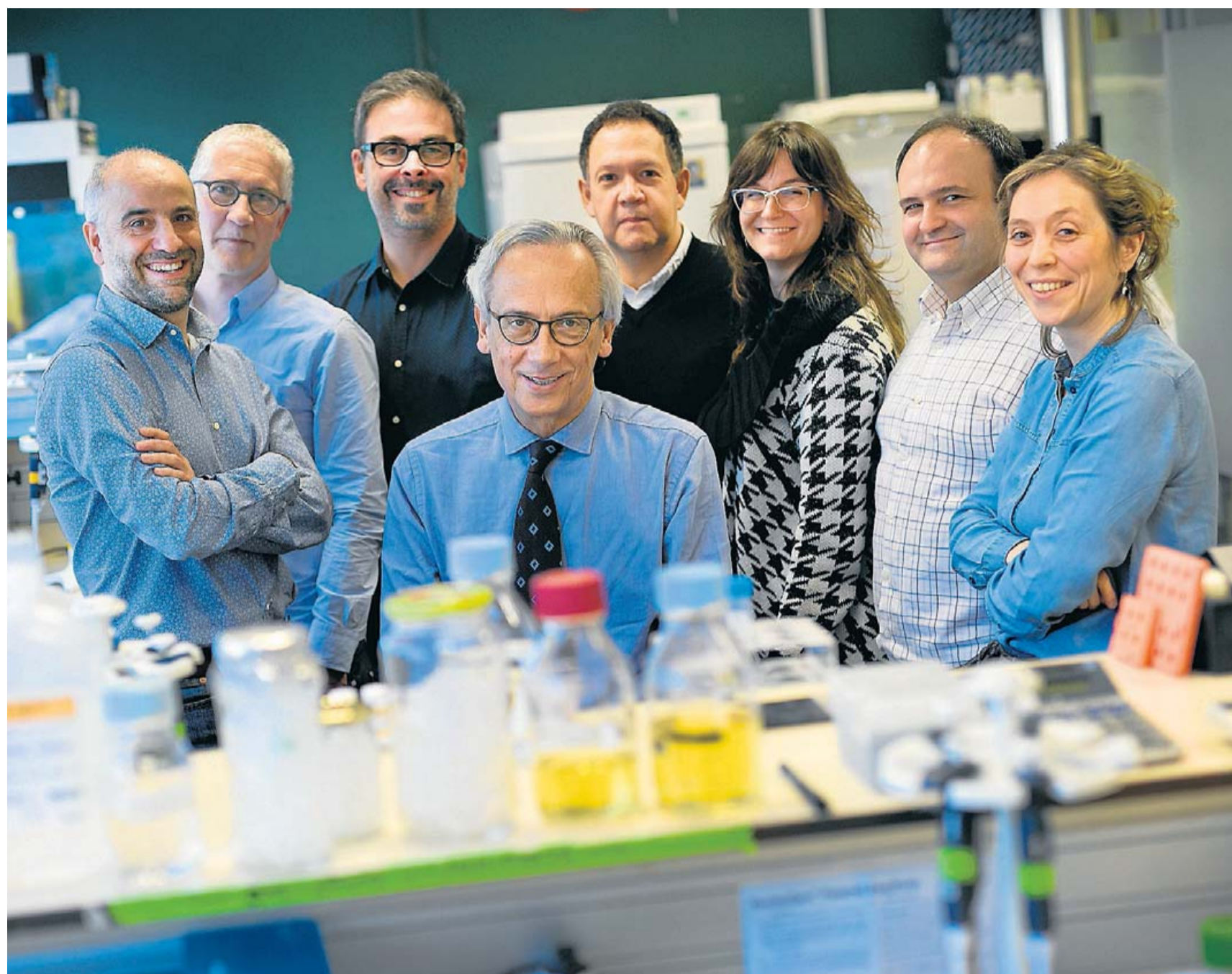


ara diumenge



Pere Tordera

INVESTIGACIÓ DE CHAMPIONS

Els investigadors de l'Institut de Recerca de la Sida, l'IrsiCaixa, liderats per Bonaventura Clotet, expliquen com la recerca en VIH té aplicacions en la lluita contra el càncer, l'obesitat o la grip

VIH

EL VIRUS QUE SERVEIX PER INVESTIGAR-HO TOT

Des de l'Institut de Recerca de la Sida de Can Ruti defensen que la investigació de 112 persones sobre el VIH pot ser aplicable a altres camps de la biomedicina com ara la lluita contra el càncer, l'Ebola o la grip

TEXT *Georgina Ferri*

FOTO *Pere Tordera*

"S om la teva creu", diu un quadre que decora el minúscul despatx de Bonaventura Clotet (Barcelona, 1953) a l'Institut de Recerca de la Sida, l'IrsiCaixa, a l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona. Està fet amb fotografies dels seus col·laboradors, amics i familiars. Tots ells dibuixen una creu amb els dits índexs de les mans, per celebrar que l'abril de l'any passat va ser condecorat amb la Creu de Sant Jordi per la Generalitat de Catalunya. El Ventur, com l'anomenen els més pròxims, ho té clar: "T'has d'envoltar de gent molt més intel·ligent que tu i els has de donar tota la llibertat perquè creixin".

Ell és el director d'una orquestra formada per 112 músics: investigadors de diferents disciplines que han fet de la lluita contra la sida la seva obsessió. Tot va començar fa 36 anys, quan Clotet va "topar" amb un malalt que canviaria el destí de la seva vida sense saber-ho. "L'any 1981 vaig veure el primer malalt de sida de l'Estat a la Vall d'Hebron". Des d'aleshores la pandèmia va anar avançant imparable, i l'any 1983 va començar a treballar a Can Ruti amb els malalts de sida. "Intentàvem donar resposta a persones amb una malaltia que en aquell moment era una sentència de mort. En dos anys, el 90% dels infectats es morien", explica.

Per això van crear l'hospital de dia, des d'on donaven suport psicològic i intentaven millorar la qualitat de vida dels pacients per facilitar-los

una mort digna. Aquell hospital de dia els ha donat avui un avantatge competitiu: "Tenim la gran sort que a Can Ruti comptem amb l'hospital de dia, però també hi fem la recerca clínica i la recerca bàsica. La interacció entre el clínic i l'investigador bàsic enriqueix, estimula i afavoreix les noves idees".

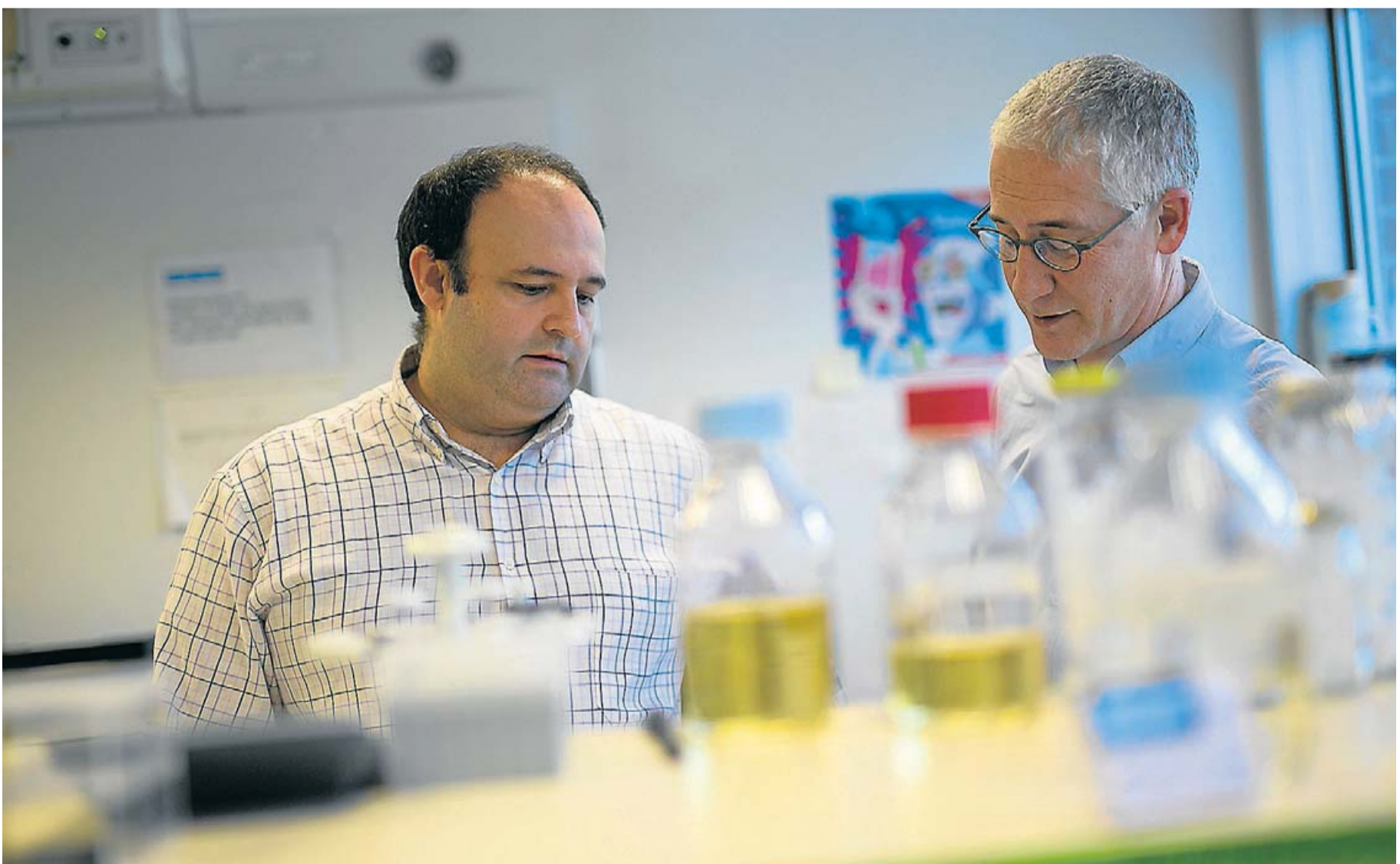
L'any 1991 Clotet i la seva dona, l'Anna, van organitzar la primera exposició benèfica de pintura contemporània per captar fons per a la lluita contra la sida. De fet, aquesta tasca incansable de cerca de fons i de noves estratègies de finançament per investigar sobre el VIH és el que el va portar a rebre la Creu de Sant Jordi ara fa un any. "La gent ha d'entendre que ajudant-nos a nosaltres no només ajuden a investigar sobre el VIH, el virus que causa la sida. Avançar en la lluita contra la sida pot tenir altres aplicacions, contra l'envelliment, contra l'obesitat, contra el càncer... Ens pot ajudar a reduir la mortalitat de certs tipus de càncer", revela. En aquest sentit, l'IrsiCaixa ha firmat convenis de col·laboració amb la Fundació Carreras. "Ens adonem que tot el que hem après pot tenir molta utilitat i pot ser aplicable a una sèrie de malalties infeccioses. La sida és una malaltia que causa immunodeficiència, és a dir, que el sistema immunitari no funciona correctament, i, per tant, afavoreix que apareguin un seguit de malalties infeccioses i de tumors", assegura.

L'IrsiCaixa va néixer l'any 1995 i des d'aleshores rep finançament de l'Obra Social La Caixa i de la Generalitat de Catalunya, i també d'altres ens privats com la Fundació Glòria Soler. En aquests moments l'equip de Clotet té 15 projectes en



JAVIER MARTÍNEZ-PICADO

L'investigador principal del grup de retrovirologia i estudis clínics explica que tots els coneixements en VIH es poden aplicar a altres malalties com la que causa l'Ebola.



JULIÀ BLANCO I JORGE CARRILLO

L'equip de Blanco i Carrillo ha ideat una plataforma per crear vacunes que podria ajudar a trobar una vacuna universal contra la grip. El VIH muta més que el virus de la grip.

marxa, dels quals només 6 tenen tot el finançament necessari. “Els altres tenen un finançament molt mínim i, en canvi, són molt importants”, diu.

Clotet és optimista i diu sense dubtar: “Sí, curarem la sida”. Però assegura que encara s’ha de recórrer molt de camí i el primer que cal fer és “eliminar on s’amaga el virus”, els amagatalls on es manté en estat de latència.

L’*Ara Diumenge* ha parlat amb sis dels investigadors principals de l’IrsiCaixa. Tots coincideixen en dos punts. D’una banda, la feina que es fa des d’aquest institut pot anar molt més enllà de la lluita contra la sida i es poden bastir ponts de coneixement amb molts altres camps de la recerca biomèdica com ara en la lluita contra el càncer o contra altres malalties infeccioses com la que provoca l’Ebola o la grip. De l’altra, cal més finançament per continuar avançant en el camí cap a la curació de la sida.

JAVIER MARTÍNEZ-PICADO

La batalla contra la sida per entendre la lluita contra l’Ebola

El virus del VIH afecta les cèl·lules més importants del sistema immunitari, els limfòcits CD4. S’introdueix en aquestes cèl·lules i les converteix en fàbriques de milions de virus que muten contínuament i que a la vegada segueixen infectant nous limfòcits. El grup de retrovirologia i estudis clínics que dirigeix Javier Martínez-Picado va descobrir l’any 2012 la porta d’entrada del VIH a les cèl·lules del sistema immunitari: una molècula que hi ha a la superfície de les cèl·lules dendrítiques. “Si el sistema immunitari és una gran orquestra, els limfòcits CD4 són els directores i fan que l’orquestra soni bé”, explica de manera didàctica l’investigador, que afegeix: “El virus destrueix aquestes cèl·lules i l’orquestra continua tocant, però malament, cadascú pel seu cantó, desafinant”. El cavall de Troia que utilitza el virus per infectar els limfòcits són les cèl·lules dendrítiques.

El grup de Martínez-Picado s’ha centrat, doncs, a evitar que les cèl·lules dendrítiques s’arribin a infectar. “Aquestes cèl·lules són patrulles policials que tenim per tot el cos, però sobretot a les mucoses: a la boca, als ulls, als òrgans reproductors, al tub digestiu, és a dir, als punts de contacte que tenim amb l’exterior i per on poden entrar els patògens; quan en detecten un munten un sistema d’alertes”.

En alguns limfòcits el virus s’hi queda adormit a l’interior, en estat de latència, i les cèl·lules són aparentment normals. Per aquest motiu, els pacients han de prendre medicació de per vida, amb la gran dependència que això suposa. L’objectiu d’aquest grup de treball és poder eliminar el virus de l’organisme. “Tenim medicaments que funcionen bé, però no eliminen el virus. Pretenem eliminar-lo i, si no ho aconseguim, almenys que el cos pugui lluitar-hi sense medicaments”, afegeix.

La investigació en VIH ha sigut l’activador més important en recerca en virologia i immunologia dels últims anys. “Des que investiguem en VIH entenem molt millor el sistema immunitari”, diu Martínez-Picado. De fet, els primers malalts infectats pel virus de l’Ebola van ser tractats a Espanya per José Ramon Arribas, un expert en sida. “Arribas explica que els conceptes que ell domina sobre sida li van permetre entendre l’Ebola”, aclareix Martínez-Picado, i afegeix que “el virus del VIH és un virus RNA, com el de l’Ebola o el de la grip, i són l’amenaça de malaltia infecciosa més gran que té la humanitat, perquè passen ràpidament dels animals als humans”.

Aquest tipus d’infeccions són molt ràpides i de seguida es converteixen en una pandèmia global.

“Són explosions o epidèmies que amb els sistemes de viatge que tenim avui en dia són bastant incontrolables. De la nit al dia s’estenen ràpidament i cal una recerca forta en virologia per fer-hi front”, sentència Martínez-Picado. La feina de l’IrsiCaixa va més enllà de la sida i permet aprofitar el coneixement generat amb el VIH per fer front a altres malalties virals.

JULIÀ BLANCO

Una plataforma de vacunes per crear la vacuna universal contra la grip

Julia Blanco i el seu col·lega Jorge Carrillo dirigeixen el grup de virologia i immunologia cel·lular, des d’on creen partícules al laboratori (*virus-like particles*, VLP) que tenen gran part de les característiques estructurals d’un virus, però no són infeccioses. “Un cop a l’organisme fan que el cos creï anticossos, de manera que generem una memòria immunològica en els individus vacunats, perquè quan es trobin el VIH de debò el puguin reconèixer i bloquejar la seva infectivitat”, explica Blanco, que afegeix que els individus “quedarien protegits igual que queden protegits del xarampió una vegada l’han patit i s’ha generat una memòria en el sistema immunològic, que recorda tots els virus que han passat per l’organisme”.

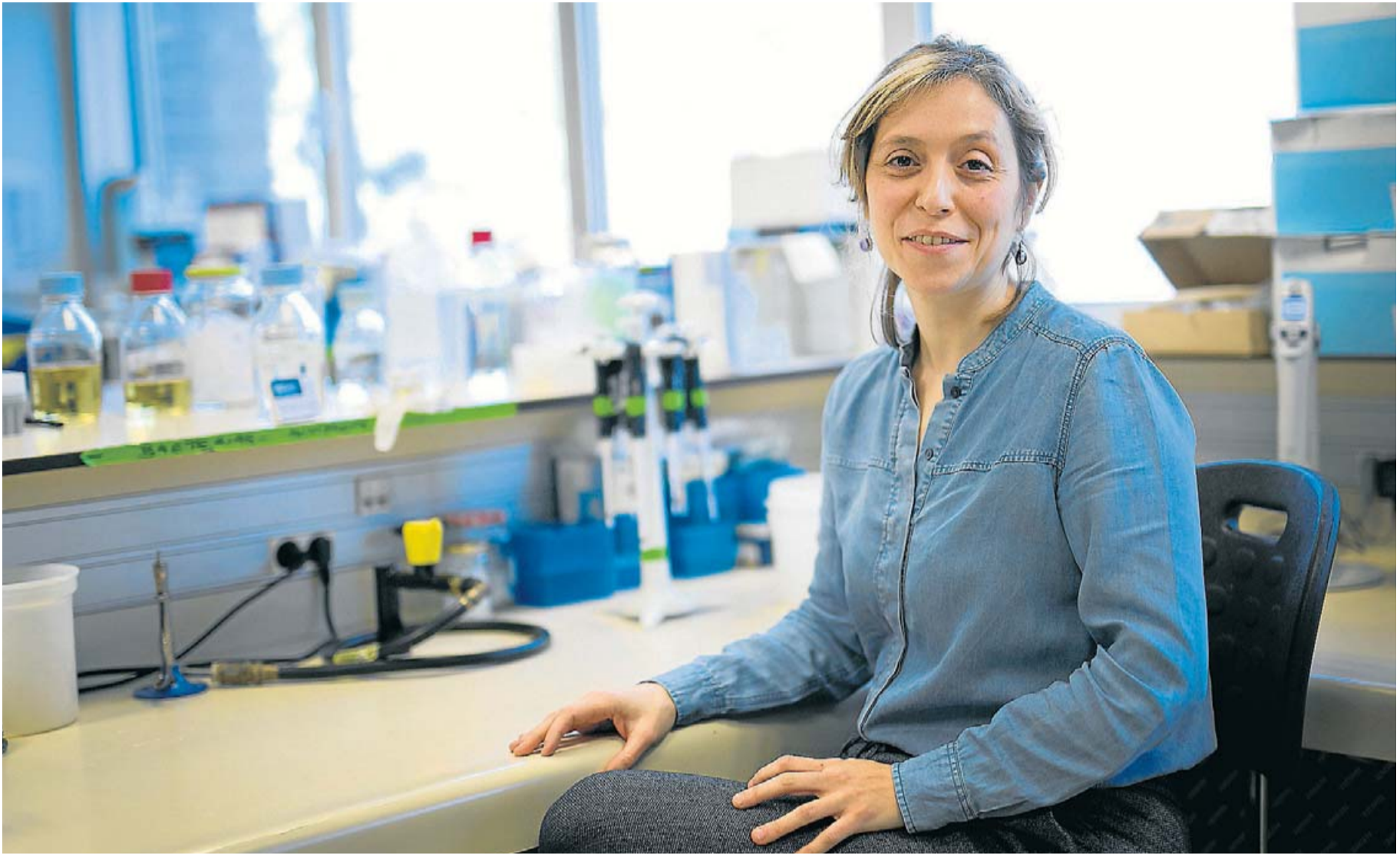
L’objectiu de Blanco i Carrillo és treballar en una vacuna preventiva del VIH que també podria tenir aplicacions en altres àmbits com el càncer o la grip. “El virus del VIH té una característica i és la seva alta taxa de mutació”, assegura Carrillo. “El virus de la grip també muta molt, per això n’hem de fer una vacuna nova cada any, però el VIH és molt més variable i no podem fer-ne una vacuna cada 15 dies”, afegeix Blanco, que també diu que “tota la vacunologia o ciència que estudia les vacunes s’ha hagut de reinventar per enfrontar-se al VIH”. “Però tot el que hem après amb el VIH ara ho podem aplicar a altres malalties”. Un exemple és la grip. “Gràcies a tota la recerca que s’ha fet en VIH, d’aquí uns anys podrem tenir una vacuna universal contra la grip. Hi ha laboratoris que ja ho estan desenvolupant, no caldrà canviar-la cada any”, anuncia Blanco.

Aquests dos investigadors i el seu equip han creat una plataforma per fer vacunes. “Malgrat que la variabilitat genètica del virus sigui molt alta, hi ha certes regions que no són tan variables –explica Carrillo–. Podem dissenyar una vacuna que generi uns anticossos contra aquestes regions”. El gran avantatge d’aquesta plataforma és que es pot aplicar a altres malalties infeccioses, en processos tumorals o en altres alternatives terapèutiques basades en vacunes. “Hi ha alguns tumors en els quals les cèl·lules tumorals expressen una sèrie de proteïnes que són exclusives d’aquestes cèl·lules. Si fem anticossos contra aquestes proteïnes podem destruir les cèl·lules tumorals. Encara no ho hem provat, però és una idea que ens permet pensar més enllà de la virologia”, diu Blanco, que afegeix que d’això tracta la ciència: “No només es tracta de fer una bona recerca i trobar una solució a un problema, sinó de fer que totes les eines que tu generes també es puguin utilitzar en diferents camps de la recerca. Tenir una visió àmplia de les potencials aplicacions a la ciència, això és el que ens farà avançar”.

JULIA GARCÍA

Teràpia gènica per a altres infeccions cròniques com l’hepatitis B

El grup d’evasió immunitària i vacunes que lidera Julia García treballa, entre altres coses, en teràpia gènica. “La nostra línia de recerca és trobar com



JULIA GARCÍA

El grup d'evasió immunitària i vacunes liderat per García investiga en teràpia gènica. Els seus treballs es podrien extrapolar a altres malalties cròniques com l'hepatitis B.



JOSÉ ESTÉ

“Les cèl·lules cancerígenes s'amaguen del sistema immunitari de manera similar que el VIH”, explica. L'IrsiCaixa ha firmat un conveni amb la Fundació Carreras.

podem controlar el sistema immunitari mitjançant estratègies que no siguin específicament de vacunació”, diu la investigadora.

Aquest grup de recerca se centra en l'estudi del sistema immunitari un cop infectat. “Sovint, arriba un moment en què les cèl·lules diuen «Ja no vull treballar més». Això passa perquè el sistema immunitari, davant d'una infecció com el VIH, es desconnecta per esgotament, perquè el VIH indueix a una activació crònica sostinguda, i el sistema immunitari no pot estar lluitant constantment amb la mateixa força davant d'una infecció”, diu García.

Aquest equip intenta esbrinar com desconnectar aquests semàfors vermells del sistema immunitari i retornar-lo a un estat actiu que controli la infecció. “La idea és trobar molècules que puguin funcionar com a immunoteràpia i desactivin els semàfors vermells, perquè el sistema immunitari pugui tornar a controlar el virus”. La intenció també és que aquesta recerca pugui servir per a altres malalties virals. “El que fem nosaltres seria extrapolable a qualsevol infecció crònica, com ara l'hepatitis B o la C, o per a qualsevol virus que provoqui aquesta desactivació sostinguda”, conclou.

JOSÉ ESTÉ

Entendre la gènesi de la infecció per lluitar contra la leucèmia

L'equip de patogènesi del VIH liderat per José Esté estudia els processos fonamentals que expliquen el deteriorament del sistema immunitari durant la infecció per VIH. “El virus mata

unes cèl·lules molt particulars de l'organisme, els limfòcits CD4, i ho fa amb uns mecanismes molt complexos. Entendre'ls ens permet establir vies per impedir la infecció i per curar-les un cop infectades”, explica Esté. El virus “segresta” la maquinària normal de les cèl·lules per produir més virus i afecta la capacitat de les cèl·lules per multiplicar-se, cosa que porta a una vinculació amb el càncer. “El mateix element que utilitza el virus per multiplicar-se és usat per les cèl·lules cancerígenes per multiplicar-se”, afegeix Esté.

En aquest sentit, aquest grup d'investigació estableix contactes amb altres grups encarregats d'investigar la leucèmia “perquè les cèl·lules cancerígenes tenen estratègies d'escapament del sistema immunitari molt similars a les que utilitza el virus del VIH”, diu l'investigador, que també explica que “les malalties autoimmunitàries estan controlades per factors molt semblants als que controlen la replicació del virus”.

ROGER PAREDES

L'afectació del microbioma intestinal i la relació amb l'envelliment

El grup de genòmica microbiana que lidera el metge Roger Paredes treballa per identificar com la infecció del VIH pot afectar la funció i la composició de la microbiota intestinal. De fet, el VIH afecta els bacteris que tenim a l'intestí d'una manera similar a com ho fan altres malalties com ara l'obesitat o la inflamació crònica intestinal.

“Veiem que quan el virus infecta una persona genera una gran inflamació a nivell intestinal i pot generar, si el pacient no es tracta aviat, una pèrdua de defenses. Aleshores, aquesta microbiota que estava en equilibri en poques setmanes canvia”, explica Paredes.

Una altra de les característiques de la infecció per VIH és que provoca un envelliment prematur sobre els pacients. “Tot i que puguem tenir el virus completament controlat, els nostres pacients desenvolupen patologies pròpies de l'envelliment 10 anys abans, per exemple, diabetis i problemes cardiovasculars abans del que seria la progressió general, i això és degut en part a aquesta inflamació crònica que no s'aconsegueix eliminar del tot amb el tractament antiretroviral”, afirma.

L'equip de Paredes és un bon exemple de les sinèrgies que s'estableixen en biomedicina, perquè es nodreix del coneixement d'altres especialitats i alhora aporta el seu coneixement a altres àrees. “A Irlanda han comprovat que, amb els anys, l'envelliment fràgil s'associa a una pèrdua de la riquesa i de la diversitat del microbioma intestinal que nosaltres també observem en els nostres pacients”, diu Paredes, que també assegura que “si s'aconsegüés modular aquest microbioma, segurament es podrien mitigar els efectes de l'envelliment derivats de la inflamació”.

BEATRIZ MOTHE

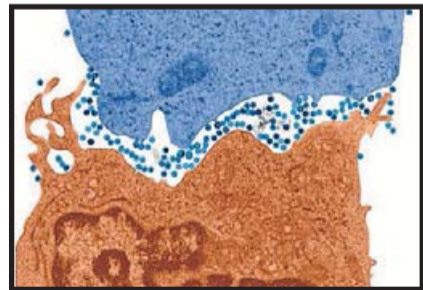
Reeducar el sistema immunitari per combatre el VIH sense tractament

La doctora Beatriz Mothe ha presentat aquesta mateixa setmana a Seattle un petit gran avenç. Després d'estudiar molt el virus, juntament amb el seu equip han buscat quin pot ser el seu taló d'Aquil·les per atacar-lo allà on li poden fer més mal. “Creiem que el sistema immunitari serà capaç de controlar el virus si hi ha poc virus a controlar. Per tant, primer, hem de reduir la quantitat de virus que queda amagada al cos. Això sabem que es pot fer de dues maneres: d'una banda, començant el tractament més aviat i, de l'altra, utilitzant fàrmacs que ajudin a despertar aquest virus d'allà on s'amaga, i que els fàrmacs i el sistema immunitari detectin que és allà. Això ho fan els fàrmacs reactivadors, reverteixen la latència. Per tant, és una combinació d'aquestes tres coses: tractament precoç, un fàrmac reactivador de la latència i una vacuna terapèutica dissenyada per reestimar el sistema immunitari”, resumeix Mothe.

Una de les claus de l'estudi és reeducar el sistema immunitari, perquè sigui capaç d'atacar el virus sense necessitat d'un tractament: “El que necessites és un sistema immunitari potent, perquè si tu no el tens reeducat, el virus ressorgirà. No té policies que el parin, per tant, el que farà és ressorgir i infectar noves cèl·lules”.

En aquest estudi hi han participat 15 persones, de les quals hi ha 5 pacients que, passades unes setmanes, segueixen encara sense tractament amb antiretrovirals i el virus no els ha ressorgit. “No els hem erradicat el virus, no els hem curat, sabem que el virus continua allà, però està debilitat, no surt amb prou quantitat. I això és el més curiós, perquè, fent el balanç del virus, veiem que en queda molt poc i molt debilitat. Per tant, la resposta immunològica que hem induït amb les vacunes sembla que és capaç de controlar-lo”, anuncia cofoia. Amb la il·lusió de qui acaba de fer un petit pas en el llarg camí cap a la cura de la sida, Mothe sentència: “Els avenços en el VIH permetran establir lligams amb altres àrees”. ●

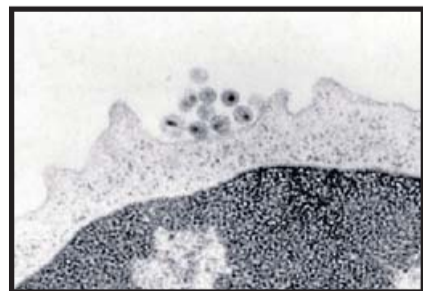
COM ACTUA EL VIRUS A L'INTERIOR DE LES CÈL·LULES?



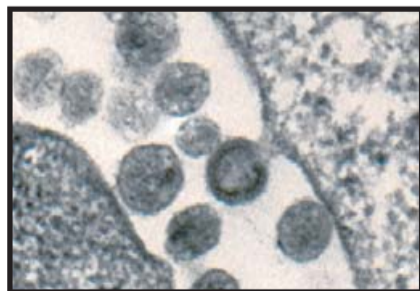
INFECCIÓ. Una cèl·lula infectada (en blau) transferint centenars de partícules virals (cercles blaus) a una cèl·lula sana (en vermell). Micrografies electròniques realitzades per M. Teresa Fernández-Figueroas (Hospital Germans Trias i Pujol).



CÈL·LULES. El VIH afecta les cèl·lules més importants del sistema immunitari, els limfòcits CD4. Els tractaments fan que la malaltia es cronifiqui i no sigui mortal, però no es poden interrompre mai perquè el virus està latent i es pot despertar.



VIRUS. Cal erradicar el virus de l'organisme, per això s'han de destruir les cèl·lules on s'amaga. Com que són cèl·lules aparentment normals, cal despertar el virus i dissenyar estratègies perquè els fàrmacs despertadors arribin als amagatalls.

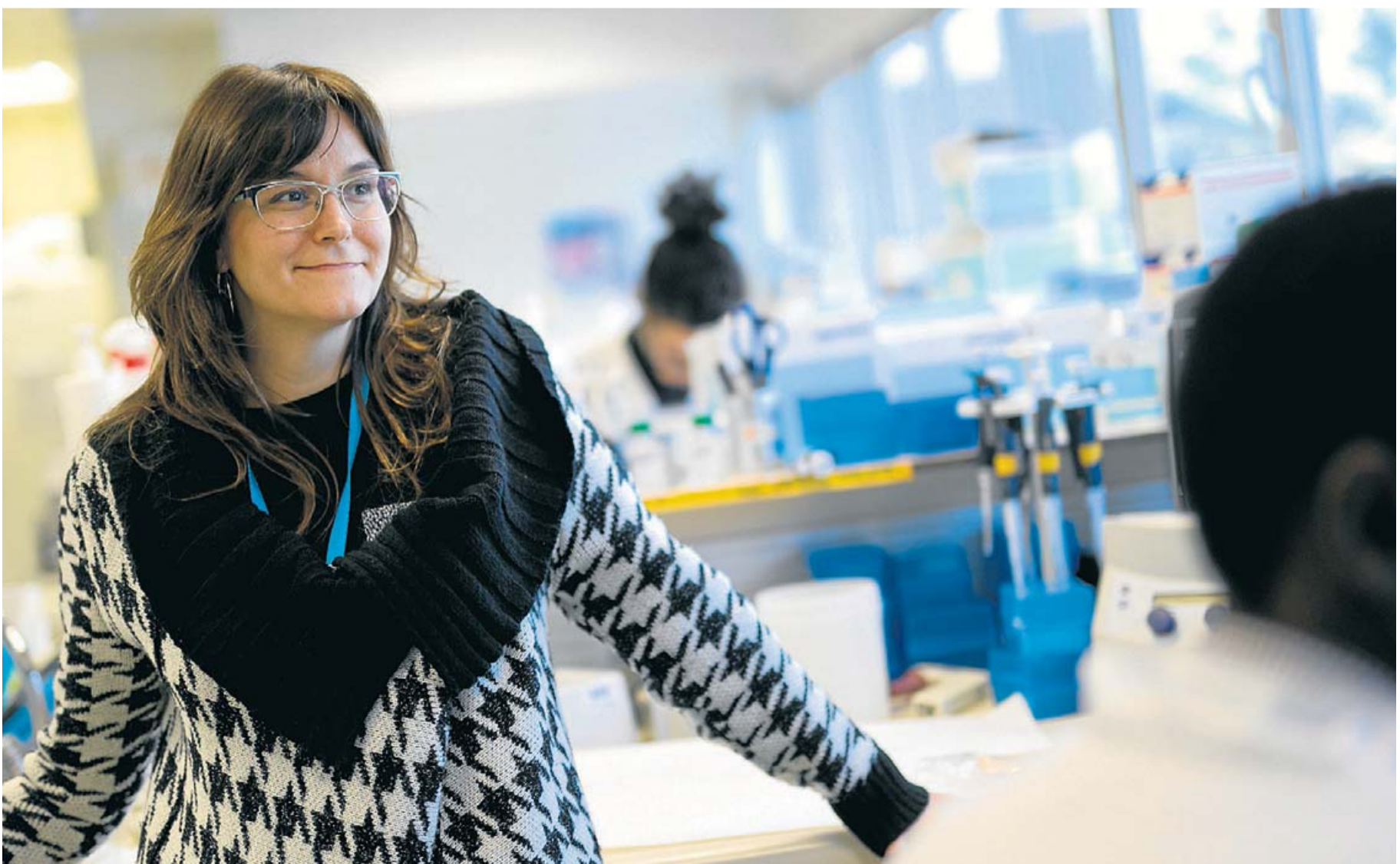


PACIENTS. Hi ha 37 milions de persones infectades al món, però només 17 milions reben tractament. Es calcula que hi ha 2 milions de noves infeccions a l'any per VIH. A l'Estat, se'n diagnostiquen 10 nous casos al dia.



ROGER PAREDES

El grup de genòmica microbiana dirigit per Paredes treballa per identificar com el VIH pot afectar la microbiota intestinal. Hi ha una clara relació amb l'envelliment.



BEATRIZ MOTHE

La doctora Mothe ha presentat aquesta setmana a Seattle un nou tractament que ha permès que en 5 pacients que han deixat els antiretrovirals el VIH no hagi avançat.