

Quan les defenses fallen

[La reprogramació del sistema immunitari permetria aplicar tractaments capaços de pal·liar algunes malalties del sistema nerviós o la diabetis.]

El Grup d'Estudi de la Resposta Immunitària Normal i Patològica de la UAB centra la seva investigació en la tolerància immunològica, que incideix en les malalties autoimmunitàries i els problemes que generen els trasplantaments d'òrgans. En aquest camp, tenen interès especial les malalties cròniques que apareixen generalment entre l'adolescència i els quaranta anys, de la majoria de les quals ara només hi ha tractaments parcials, com ara l'artritis reumatoide, les malalties de tiroide, algunes malalties del sistema nerviós central (per exemple l'esclerosi múltiple) i la diabetis. Encara que cap d'aquestes és extremadament freqüent, en conjunt poden ser la quarta causa de mort per malaltia a la nostra societat.

Aquesta recerca acaba confluint en una necessitat: entendre millor els mecanismes de funcionament del sistema immunitari. "El gran repte en aquest camp de recerca és aconseguir reprogramar el sistema immunitari perquè la malaltia desaparegui. I això hauria de ser possible perquè en models animals es pot aconseguir. Per això cal que coneguem les dianes de tractament i que les indústries farmacèutiques dissenyin els fàrmacs adequats per a aquesta reprogramació", explica Ricard Pujol, catedràtic d'immu-

nologia de la UAB i responsable d'immunologia de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona.

L'equip d'investigació també vol contribuir que els trasplantaments d'òrgans durin més i requereixin menys fàrmacs immunosupressors per al tractament posterior. Segons Ricard Pujol, "els trasplantaments van molt bé, però tenen un temps de duració màxima en les persones, i seria desitjable que fos més durador i que s'hagués de fer menys tractament".

El Grup d'Estudi de la Resposta Immunitària Normal i Patològica de la UAB forma part d'un esforç mundial per trobar la clau del guariment d'algunes malalties del sistema immunitari. En aquest sentit, hi ha grups d'investigació als països de la UE, als EUA i al Canadà que adopten enfocaments més o menys complementaris. "Crec que ens trobem en un nivell mitjà-alt, i de vegades ens dóna la impressió que estem a punt de solucionar-ho, però acabem topant amb situacions més complexes. S'han fet intents de vacunació i d'immunoteràpia, i alguns, per exemple l'ús recent d'anticossos moleculars contra el TNF (Factor de Necrosi Tumoral) en l'artritis reumatoide, han obert una via de tractament, però no encara de guariment", diu Pujol.



JORDI MOREBA

L'estat de la qüestió. Els investigadors ja han trobat moltes peces del complicat trencaclosques del sistema immunitari. Es coneix quin tipus de cèl·lules són les que causen la destrucció del sistema i quines són les dianes del procés de destrucció. S'han pogut identificar alguns dels mediadors que regulen aquestes cèl·lules i s'han trobat, almenys en models experimentals, formes que poden interrompre la destrucció. Finalment, s'ha constatat que determinats gens estan predisposats a patir aquestes malalties. Per tant, si es combinen determinacions immunològiques i genètiques, es poden detectar aquelles persones que tenen més risc de patir la malaltia, en les quals es podria intervenir abans que comencessin a desenvolupar-la.

La diabetis es troba en el punt de mira de moltes investigacions, i sembla que la curació és possible: "El que no tenim és la terapèutica, el tractament a mida perquè una persona que ja té la malaltia

quedi curada. Fa deu anys jo creia que ara estaríem fent un tractament eficaç de la diabetis, però continuem fent intents. És difícil, però pensem que en menys de quinze anys tindrem teràpies curatives de la diabetis", explica Ricard Pujol.

Ratolins sense diabetis. Precisament, una altra línia d'investigació d'un grup de la UAB podria obrir altres camins per curar la diabetis. El Grup de Recerca del Departament de Bioquímica, de Biologia Molecular i del Centre de Biotecnologia Animal i de Teràpia Gènica (CBATEG) ha sanat ratolins amb diabetis. L'equip ha estudiat l'efecte de la proteïna IGF-I en ratolins amb la diabetis produïda per una disminució del nombre de cèl·lules beta del pàncrees, que produeixen la insulina. S'han utilitzat ratolins modificats genèticament amb la intenció que les cèl·lules beta produïssin la proteïna IGF-I, i han comparat l'evolució de la diabetis tipus 1 en aquests ratolins amb l'evolució de la

*Si es combinen
determinacions
immunològiques
i genètiques,
es poden detectar aquelles
persones que tenen més
risc de patir malalties,
en les quals es podria
intervenir abans
que comencessin
a desenvolupar-la*

malaltia en ratolins sense modificacions genètiques.

Els resultats dels experiments mostren que en els ratolins transgènics amb el gen que codifica la proteïna IGF-I activat a les cèl·lules beta, la inducció de diabetis experimental porta a la replicació d'aquestes cèl·lules, es contraresta la seva mort cel·lular programada i s'indueix a les cèl·lules mare residents en els conductes del pàncrees a convertir-se en cèl·lules beta productores d'insulina. Amb tots aquests efectes, els ratolins es recuperen completament de la malaltia, restableixen uns nivells de glucosa a la sang normals. És la primera vegada que es demostra que és possible una teràpia curativa de la diabetis, i podria suposar un gran avantatge respecte a altres teràpies amb què actualment s'investiga, com el trasplantament d'illots o de cèl·lules beta cultivades *in vitro*. El director de l'Institut de Bioenginyeria de la Universitat Miguel Hernández d'Elx, Bernat Sòria, també ha aconseguit curar la diabetis, mitjançant la transformació de cèl·lules mare embrionàries en cèl·lules beta productores d'insulina (vegeu EL TEMPS núm. 930).

Els investigadors confien que el proper pas de la recerca, la curació de ratolins normals (no transgènics) amb diabetis tipus 1 per teràpia gènica, podria tenir lloc en un futur proper. Un cop els científics ho hagin assajat amb èxit amb animals d'experimentació es podria pensar en la seva aplicació en humans a llarg termini.

Qüestió de gens. Tots tenim el mateix nombre de gens, el genoma és igual a totes les cèl·lules. El que fa que una cèl·lula sigui diferent d'una altra és que s'expressin uns o altres gens. El mecanisme de com s'indueix l'expressió d'un gen en un moment determinat és un dels punts que es desconeixen, i que òbviament és necessari per poder aplicar una teràpia gènica. El Grup de Recerca Biologia del Macròfag: Regulació de l'Expressió Gènica, de la UB, focalitza la seva recerca a entendre com arriba la informació al centre de control de la cèl·lula, que és el nucli, i com aquest nucli és capaç de posar en marxa tots aquests gens. L'equip estudia quina és



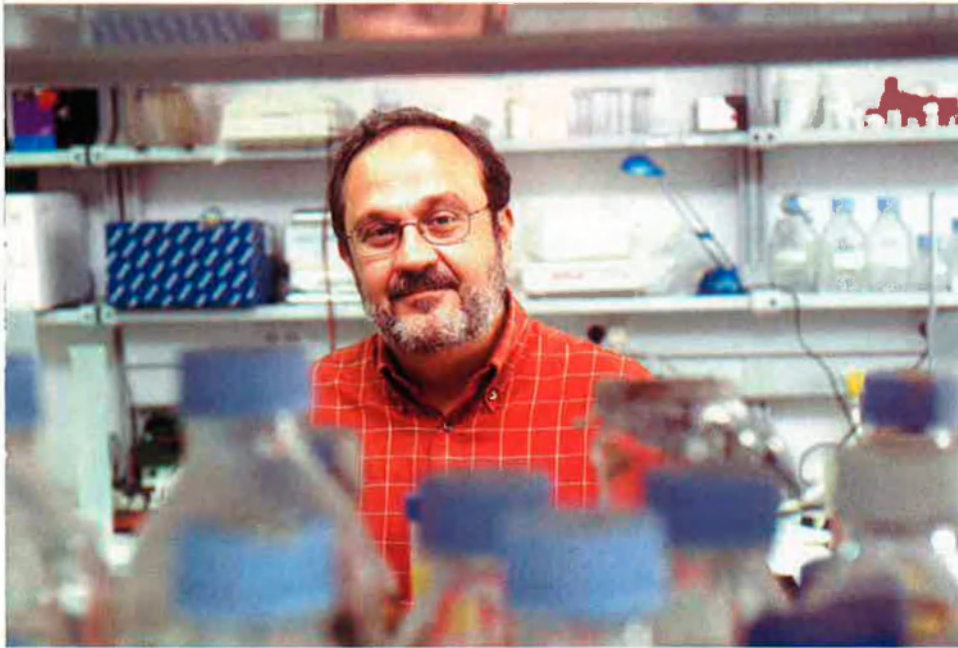
JORDI PLAYÀ

la traducció dels senyals necessaris que arriben de la superfície cel·lular fins al DNA del nucli perquè s'indueixi l'expressió d'alguns gens. Aquest procés condiona que les cèl·lules sobrevisquin, morin o s'activen i desenvolupin funcions dins el sistema immunitari.

Hi ha tota una cadena de passos des que es produeix el primer contacte entre un receptor de la cèl·lula i l'element que es troba fora de la cèl·lula que envia un senyal. Es produeix una reacció en cadena, i en el darrer pas abans que el senyal arribi als gens, apareixen uns elements que s'anomenen factors de transcripció. Un factor de transcripció és simplement una molècula que entrarà al nucli i que s'unirà a determinats gens en la seqüència reguladora, i activarà la transcripció, és a dir, posarà en marxa la producció d'alguna cosa que la cèl·lula no estava produint o que produïa poc. "El fet de conèixer aquests mecanismes ens permet saber quines drogues poden inhibir (retardar o aturar reaccions químiques del nostre organisme) aquesta senyalització, o quines poden activar la producció, per exemple, d'una determinada proteïna o hormona. En el cas de la diabetis, ens permetria saber com activar la secreció d'insulina. L'equip intenta reproduir els nostres descobriments *in vitro* o en ratolins en allò que succeeix en humans en malalties de tipus crònic,

Sobre aquestes línies, Ricard Pujol, catedràtic d'immunologia de la UAB i responsable d'immunologia de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. A la pàgina del costat, Miguel López-Botet, catedràtic d'immunologia de la UPF.

És la primera vegada que es demostra que és possible una teràpia curativa de la diabetis, i podria suposar un gran avantatge respecte a altres teràpies en què actualment s'investiga



com la sarcoïdosi i l'artritis reumatoide. Coneixent com es produeixen aquestes modificacions i observant si això també ocorre en humans, podrem dissenyar nous sistemes de tractament", explica Antonio Celada, catedràtic d'immunologia de la UB.

La diferenciació cel·lular té molt a veure amb els mecanismes bàsics del càncer; entendre com una cèl·lula desenvolupa una funció o una altra serviria per dissenyar teràpies per a tumors. Determinats gens fan que o bé les cèl·lules descansin, o bé s'activin per desenvolupar una funció, o bé es diferencien. La mateixa cèl·lula es pot diferenciar en coses extremadament dispars i dur a terme funcions molt precises. "Nosaltres —diu Celada— volem saber a través de quins mecanismes es passa d'una cosa a l'altra. En el càncer seria un mecanisme a la inversa, com una cèl·lula que en comptes de diferenciar-se es desdiferencia, es torna més immadura i no respon a l'ordre de dur a terme una funció, i creix de manera indefinida i indeterminada, sense cap utilitat, donant lloc a un tumor."

També en el context de regulació de l'expressió de gens pren importància l'envelliment físic de l'organisme. A partir d'un cert moment l'organisme comença a deteriorar-se, i un dels factors que ho produeix és la inhibició de l'expressió de molts gens. "Si es coneix com

funciona aquest mecanisme d'inhibició quan les persones es fan velles i sabem què és el que es fa malbé en el nostre sistema, amb la teràpia gènica podríem millorar la qualitat de vida. És clar que això no vol dir que no envellíssim igual", comenta Antonio Celada.

Enginyeria genètica. En el terreny de l'enginyeria genètica, l'equip treballa amb un gen específic, la falta del qual produeix una immunodeficiència molt greu en els nens, la síndrome del limfòcit nuu (el que es coneix com a nens bombolla). Les investigacions del grup de la UB destaquen que la curació definitiva d'aquesta malaltia passaria per implantar en aquests nens el gen modificat perquè complís correctament la seva funció. Ara bé, l'equip és conscient de les dificultats d'aquesta proposta, perquè a banda de les investigacions que cal realitzar al laboratori per assegurar-se dels resultats, poder realitzar aquest experiment en humans topa amb un marc legal estricte. "Si administrem una droga a una persona, aquesta droga està un temps a l'organisme i desapareixerà, encara que provoqui efectes nocius. Si intentem canviar el DNA d'un individu, aquestes modificacions quedaran per sempre, i per tant, hem d'estar segurs de què fem i com ho fem. Al darrere de les investigacions hi ha un problema jurídic

molt important. Ara bé, jo no excloc que allò que avui ens sembla una meta impossible, d'aquí a uns anys ho poguem aplicar amb humans", afirma Celada.

Senyals de comunicació. El Grup d'Investigació d'Immunologia de la UPF centra el seu treball en l'estudi de la identificació i la caracterització des del punt de vista molecular i funcional d'unes estructures que es troben a la membrana dels leucòcits i que actuen de receptors inhibidors, encarregats de deturar o retardar la resposta immunitària. "El nostre objectiu és entendre com són i com funcionen les molècules que els leucòcits expressen a la superfície i que serveixen com a elements de comunicació del sistema immunitari. Un grup d'aquestes molècules, que anomenem receptors inhibidors, envien a la cèl·lula un senyal inhibidor que interfereix en la resposta que aquesta cèl·lula està desenvolupant per l'acció d'altres receptors activadors. Així s'estableix un equilibri entre els senyals inhibidors i els senyals activadors, i depenent d'allò que predomini en un moment determinat, la cèl·lula exercirà unes funcions per a les quals és programada, o al contrari quedarà inactiva", explica Miguel López-Botet, catedràtic d'immunologia de la UPF.

D'aquests receptors és important saber en quines cèl·lules s'expressen i quina és la seva estructura, a més dels mecanismes de transmissió dels senyals. L'equip investigador té identificats els gens que es codifiquen per a un grup d'aquests receptors, i disposa de sistemes experimentals per analitzar aquestes molècules; això li permet estudiar la relació estructura-funció. "A partir d'aquest coneixement mirarem d'integrar com funciona aquest receptor inhibidor dins d'un sistema. Més endavant estudiarem quina és la importància relativa que pot tenir aquesta molècula dins la regulació general del sistema immunitari."

Es tracta d'un treball fonamental sobre una faceta dels mecanismes que regulen la resposta immunitària centrada en aquest tipus de receptors inhibidors. Segons López-Botet, és imprescindible entendre els processos de regulació del sistema immunitari, que tindran potencialment les seves implicacions en la



El Grup d'Estudi de la Resposta Immunitària Normal i Patològica de la UAB vol que els trasplantaments durin més i requereixin menys fàrmacs immunosupressors per al tractament posterior. Pel que fa a la diabetis, abans de quinze anys podria haver-hi teràpies curatives.

resposta del sistema davant de patògens microbians, microorganismes com ara virus, bacteris, fongs, paràsits i altres éssers vius que en un moment determinat poden envair el nostre organisme i causar alguna malaltia. D'altra banda, la resposta immunitària crea problemes quan es desenvolupen malalties al·lèrgiques (l'organisme reacciona de manera exagerada) i malalties autoimmunitàries (reaccions contra estructures del propi organisme) o en el rebuig de trasplantaments. Entendre els mecanismes que regulen aquesta resposta té un impacte potencial sobre tots els camps d'interès clínic de la immunologia.

Sóc massa sensible! Les malalties al·lèrgiques són també una diana important per a la recerca en immunologia. La major part de les malalties al·lèrgiques són produïdes per un mecanisme comú, que és la secreció d'IgE (un tipus d'anticòs), en resposta a antigens mediambientals molt variats, que poden provenir simplement del pol·len, de molècules presents al pèl dels animals domèstics, de fongs, dels àcars o del verí d'insectes, dels fàrmacs i evidentment dels ali-

ments, que estimulen de manera inadequada el sistema immunitari d'algunes persones. Aquestes persones se sensibilitzen, i desenvolupen una producció d'IgE. Una vegada s'ha produït, quan l'organisme torna a prendre contacte amb aquests antigens, la IgE activa unes cèl·lules perquè aquestes alliberin uns mediadors químics que produiran els símptomes derivats de la inflamació. Un altre grup de malalties al·lèrgiques són aquelles en què no intervé la IgE, sinó que es produeixen reaccions a la pell com a conseqüència de la reacció dels limfòcits T de la persona a les modificacions d'hipersensibilitat que causen, per exemple, els metalls i el làtex.

Hi ha preguntes clau que es formula la investigació a àmbit mundial envers les malalties al·lèrgiques: per què hi ha persones que en un moment donat es fan sensibles a un determinat element extern, com ara el pol·len, la penicil·lina o un aliment concret? El que ja es coneix és que hi ha una predisposició genètica a patir malalties al·lèrgiques, i aquestes malalties no són atribuïbles a un únic gen, sinó que l'al·lèrgia és una malaltia causada per una influència multigenètica.

En aquests moments es coneixen alguns d'aquests gens. La influència de combinacions de diferents gens és el que fa que la persona tingui més predisposició, però perquè la malaltia es manifesti cal que es produeixi el contacte en condicions adequades amb aquests elements que desencadenaran la primera fase de sensibilització de la persona. Per tant, és necessari conèixer quina és aquesta col·lecció de gens que afavoreixen la sensibilitat. Si s'arriben a conèixer tots els gens implicats, potser es descobriran dianes terapèutiques, és a dir, molècules que puguin ser susceptibles de ser usades en un tractament com a dianes per desenvolupar fàrmacs i tractar la malaltia al·lèrgica. Es coneixen bastant en profunditat tant els mecanismes moleculars que desencadenen la reacció al·lèrgica i que afavoreixen la producció d'IgE com els mecanismes pels quals després aquestes cèl·lules alliberen els mediadors químics. Però cal saber quins són aquests mediadors i com actuen.

El gran repte, però, és aconseguir que un pacient que ja s'ha sensibilitzat, que és al·lèrgic, en un moment determinat es faci tolerant a aquell antigen, és a dir, deixi de produir IgE i, per tant, la malaltia remeti. Empíricament, els al·lèrgòlegs apliquen des de fa molts anys mètodes per intentar posar el pacient en contacte amb aquest mateix antigen al qual és sensible, i aconseguir que el sistema immunitari es dessensibilitzi de forma més eficaç, controlada i segura.

Això requereix millorar els tractaments perquè aconseguixin establir el que s'anomena tolerància. En aquest aspecte hi ha un punt de trobada amb la investigació que es persegueix en l'àmbit dels trasplantaments, perquè en les dues situacions la prioritat és aconseguir controlar una reacció determinada del sistema immunitari. Tot i el profund coneixement que ja es té de la fisiologia del sistema immunitari, sembla improbable que es trobin solucions generals per a l'al·lèrgia, com seria una vacuna.

Fer una correcció en una persona predisposada a patir aquestes malalties no és realista per als investigadors. S'ha d'aconseguir tractar millor la reacció inflammatòria que es desenvolupa; coneixent els mecanismes poden haver-hi fàrmacs millors que els que hi ha ara, i és el que estan fent les indústries farmacèutiques.

Una de les fronteres més importants que ha de superar la recerca en immunologia a àmbit mundial, i que donaria la clau de moltes solucions, és saber com reprogramar el sistema immunitari perquè funcioni bé. El sistema immunitari és com un ordinador, té una gran capacitat, però cal que estigui ben programat. Tant l'al·lèrgia com la resta de malalties del sistema immunitari són el resultat de programacions errònies, que fan que el nostre exèrcit de defensa reaccionï excessivament contra enemics que no suposen cap perill o s'equivoqui i ataqüi els nostres propis soldats.

Gemma Aguilera

Els 815 cursos d'estiu de les universitats

Guia de cursos d'estiu 2002

Programa Drac-Estiu: ajuts a la mobilitat
Reconeixement acadèmic dels cursos

Universitat d'Alacant
Universitat d'Andorra
Universitat Autònoma de Barcelona
Universitat de Barcelona
Universitat de Girona
Universitat de les Illes Balears
Universitat Internacional de Catalunya
Universitat Jaume I
Universitat de Lleida
Universitat Oberta de Catalunya
Universitat de Perpinyà
Universitat Politècnica de Catalunya
Universitat Politècnica de València
Universitat Pompeu Fabra
Universitat Ramon Llull
Universitat Rovira i Virgili
Universitat de València
Universitat de Vic

Xarxa d'universitats
Institut Joan Lluís Vives
Coordinació d'activitats d'estiu

Amb el suport de:



www.estiu.info