

Terapia Génica y Hepatología: Un área prioritaria de investigación en la Universidad de Navarra

J. Prieto

*Profesor Ordinario de Patología General
Director del Dpto. de Medicina Interna y de la División de Terapia Génica y Hepatología*

La misión de la Universidad buscar la verdad. La Universidad no puede limitarse a transmitir conocimientos ya establecidos. Ha de enseñar la ciencia pero ha de hacer ciencia también. Debe haber en la Universidad una permanente inquietud por conocer más. La Universidad es la avanzadilla de la sociedad que busca el progreso. Como avanzadilla abre el camino que luego recorrerán muchos más. Las grandes Universidades europeas y americanas, han hecho trascendentales aportaciones al progreso humano en el último siglo y en consecuencia han ejercido un importante influjo en el pensamiento de la sociedad actual. Si la investigación científica da voz a la Universidad para liderar las evoluciones sociales, hemos de investigar si queremos reconducir la sociedad hacia modelos de conducta mas justos y mas cristianos. La investigación dentro de la propia Universidad tiene también una honda repercusión en la labor docente y asistencial. Proporciona una tercera dimensión, un modo de enseñar que hace al alumno interesarse por la raíz misma de donde surge el conocimiento. En la asistencia a los enfermos el hábito investigador vitaliza y dinamiza la labor clínica, proporciona una inquietud de conocimiento que mata la rutina y genera un rigor escrutador de la enfermedad que es garantía de la buena labor diagnóstica y de una racional y eficiente renovación terapéutica.

Durante el curso 1994-95 la Universidad de Navarra tomó una determinación que sin duda hará historia en la andadura de nuestra, aún joven, institución universitaria: la de

impulsar con decisión -y con el sacrificio que fuera preciso- la investigación de alto nivel, tanto en el campo de las ciencias médicas y experimentales como en el ámbito de las humanidades.

Para ello la Universidad inició consultas a fin de identificar áreas de especial interés, no mas de siete u ocho, llamadas líneas de investigación prioritarias, en donde se haría el intento de alcanzar un nivel de excelencia en el ámbito internacional. Se trataba de hacer un esfuerzo intenso y duradero para situar a nuestra Universidad en el elenco escogido de universidades europeas y americanas prestigiosas por su labor creadora de ciencia. Igualmente se pensó prestar una singular atención a la investigación en ciencias médicas por su importante impacto social y por la repercusión directa de sus resultados en la salud humana. Además, el peso específico que tiene la Clínica Universitaria en el conjunto de la Universidad y la demanda por parte de sus pacientes - venidos de tan diversas partes de España y del exterior- de soluciones terapéuticas para procesos de difícil curación, hacía más apremiante el poner en marcha equipos de investigación médica bien dotados que realizaran su labor científica en íntimo contacto y coordinación con el personal facultativo encargado de la labor asistencial en la Clínica. En el año 1995 se fijaron 4 líneas prioritarias de investigación médica: 1) Terapia Génica y Hepatología, 2) Neurociencias, 3) Oncología y 4) Fisiopatología de la Pared Vascular. Se determinó que el desarrollo de cada línea fuera gradual y se estableció que, para

su aprobación definitiva, sería necesario la aceptación por el Rectorado, de una memoria pormenorizada realizada por la persona elegida para dirigir o coordinar la línea de investigación. El Rectorado, a su vez, solicitaría el parecer de un comité de expertos externos. Además, para la ubicación de los laboratorios de investigación de las líneas prioritarias, se programó la construcción de un edificio de seis plantas en el solar enfrente de la Clínica Universitaria, al otro lado de la Avenida Pio XII, cuya inauguración se prevee para el año 2000.

En nuestra Facultad de Medicina, la investigación en Hepatología se inició hace ya más de treinta años a raíz de la puesta en marcha de dos laboratorios de investigación por D. Eduardo Ortiz de Landázuri, en unos locales del edificio de los Castaños. Estos laboratorios fueron ampliados durante las décadas de los 80 y 90, con el consiguiente incremento de la producción científica durante los últimos años. Hace sólo un quinquenio comenzaron los trabajos de terapia génica. En este tiempo se ha desarrollado un eficiente sistema de vacunación génica frente al virus de la hepatitis C, basado en vectores adenovirales, y se han obtenido interesantes resultados en el tratamiento del hepatocarcinoma con genes suicidas. Todos estos trabajos y las prometedoras perspectivas que se abrían a los tratamientos basados en la transferencia de genes hicieron crecer, en nuestro departamento y en otros de la Clínica y Facultad de Medicina, el interés por la Terapia Génica.

La aprobación de la línea de Terapia Génica y Hepatología tuvo lugar en Mayo de 1997, una vez que el Rectorado hubo examinado una extensa memoria sobre la estructuración, organización, funcionamiento, financiación y proyectos de investigación a desarrollar. Esta memoria se realizó tras una visita a las mejores Unidades de Terapia Génica de los EEUU y a otros centros de investigación de la costa este norteamericana de tres personas del Departamento de Medicina Interna. Los órganos de gobierno de la Universidad, por otra parte, considera-

ron las modificaciones a la memoria elaborados por el comité externo de expertos, cuyas opiniones fueron tenidas muy en cuenta a la hora de la estructuración definitiva de la línea de investigación que pasó a denominarse: División de Terapia Génica y Hepatología.

Esta División está constituida por dos Unidades íntimamente relacionadas entre sí, la Unidad de Terapia Génica y la Unidad de Hepatología. La Unidad de Terapia Génica se compone a su vez de varios laboratorios entre los que destacan el Laboratorio de Terapia Génica de tumores hepatobiliares y digestivos, el Laboratorio de Terapia Génica de las Hepatitis Viricas, el Laboratorio de Desarrollo de Vectores, el Laboratorio para la inducción de respuestas inmunes por procedimientos génicos, el Laboratorio de Morfología y Análisis de Imagen, y el Laboratorio GMP para la producción de vectores para uso clínico. La Unidad de Hepatología agrupa el Laboratorio de Inmunología, Laboratorio de Virología, Laboratorio de Bioquímica, Laboratorio de Química de Proteínas y Anticuerpos Monoclonales, Laboratorio de Genética Molecular, Laboratorio de Hepatología Experimental y Laboratorio de Oncobiología y Trasplante.

En la División hay distintos puestos de trabajo: investigadores senior, investigadores, becarios postdoctorales, becarios predoctorales y auxiliares técnicos de laboratorio. Algunos de los puestos están ocupados por personas que estaban ya en el Laboratorio del Departamento de Medicina Interna antes de la aprobación de la línea prioritaria. Para la incorporación de nuevo personal se hacen convocatorias públicas con anuncios en revistas de amplia difusión como *Nature*, *Science* y *Nature Medicine*. A las últimas plazas convocadas hubo un número muy alto de científicos solicitantes, de modo que se pudo seleccionar a personas de curriculum muy brillante y con un perfil bien adaptado a los requerimientos de la División.

En la Unidad de Terapia Génica se trabaja en tres campos fundamentales: 1) la terapia

génica de los tumores digestivos, principalmente hepatocarcinoma, cáncer de colon metastásico en hígado y cáncer de páncreas, 2) terapia génica de la hepatitis vírica y cirrosis hepática mediante la puesta a punto de vacunas génicas contra virus de la hepatitis B y C con finalidad preventiva y/o terapéutica y 3) desarrollo de nuevos vectores, virales y no virales, que posibiliten transportar genes de modo eficiente al interior celular permitiendo el funcionamiento del gen terapéutico en el órgano o tejido tratado durante el tiempo suficiente para conseguir el efecto curativo deseado. La terapia génica de tumores se está llevando a cabo utilizando tres tipos distintos de estrategias que se pueden emplear aisladamente o en combinación. Estas tres modalidades de tratamiento antitumoral basado en transferencia génica son: a) el empleo de genes suicidas, capaces de transformar un fármaco atóxico en un veneno letal para la célula tumoral transfectada con el gen suicida, b) la utilización de procedimientos que estimulen la respuesta inmune contra las células neoplásicas (inmunoterapia del cáncer por procedimientos génicos) y c) la utilización de genes que impidan la formación de neovasos tumorales para que, frenando la vascularización del tumor, se consiga su estabilización o regresión.

Los resultados obtenidos hasta la actualidad en el campo de la terapia génica del cáncer son muy prometedores en muchos sentidos. Por un lado, se han puesto a punto modelos animales de hepatocarcinoma, cáncer de colon metastásico en hígado y cáncer de páncreas que permiten evaluar satisfactoriamente las diversas modalidades terapéuticas que se desean ensayar. Por otra parte, se ha profundizado en el modo operativo de los genes suicidas vehiculizados por adenovirus defectivos, en las posibilidades de esta modalidad terapéutica en el hepatocarcinoma, cáncer de colon y páncreas y en el modo de prevenir y evitar los efectos tóxicos de este tipo de tratamiento. Además, se ha podido comprobar la gran eficacia terapéutica de la transferencia de genes

codificantes de la interleucina-12 a los tumores de colon, utilizando adenovirus, y la posibilidad de hacer vacunas frente a antígenos tumorales específicos mediante retrovirus portadores de genes de moléculas coestimuladoras de la respuesta inmune. También se han clonado en nuestros laboratorios potentes factores antiangiogénicos que se ensayarán próximamente como tratamiento antitumoral.

En el laboratorio para la terapia génica de la hepatitis viral se ha construido un adenovirus portador de genes de la hepatitis C, que al ser administrado al ratón induce una potente respuesta inmune celular tipo Th1 pudiendo ser de utilidad como medida preventiva o como tratamiento de este tipo de hepatitis vírica. Se ha visto también, que la administración conjunta de un adenovirus con los antígenos del virus C y otro adenovirus conteniendo genes de la interleucina-12, potencia marcadamente la respuesta inmune que se consigue con el primero.

En el Laboratorio de desarrollo de vectores se han puesto a punto las técnicas para la fabricación de adenovirus recombinantes defectivos, de retrovirus recombinantes defectivos y de virus adenoasociados recombinantes defectivos. En la actualidad se trabaja para producir vectores adenovirales de tercera generación de menor toxicidad e inmunogenicidad (de modo que sea posible realizar administraciones repetidas del vector, si se precisase), y también para poner a punto técnicas que permitan obtener virus adenoasociados a título más elevado. Además, en estrecha relación con el Departamento de Farmacia Galénica se está tratando de desarrollar liposomas y micro o nanopartículas que puedan ser de utilidad como vectores de genes. Igualmente se hacen estudios para aumentar la eficiencia en la transferencia génica a tejidos con los vectores virales y no virales.

La Unidad de Terapia Génica no sólo tiene como cometido ocuparse de proyectos de investigación hepatológicos o gastroenterológicos. Pretende también poner a disposición de otros departamentos, interesa-

dos en hacer aplicaciones de terapia génica, todo un conjunto de técnicas, vectores y experiencias que les facilite tales aplicaciones en los procesos propios de su especialidad. Así, se trabaja en colaboración con el departamento de Otorrinolaringología para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, con el departamento de Neurología para el tratamiento de procesos neurológicos degenerativos y con el departamento de Cardiología para el tratamiento de miocardiopatías.

En la Unidad de Hepatología las áreas de trabajo se centran en el estudio de la hepatitis viral C y B, de los mecanismos de cronificación de estas enfermedades virales, del tipo de respuesta inmune presente en los que curan la enfermedad a diferencia de aquellos en los que el proceso se cronifica, del estado del sistema interferónico en la hepatitis vírica crónica, de los mecanismos responsables de la resistencia al interferón observada en la hepatitis crónica C, de los cambios en el genoma de los hepatocitos infectados en los pacientes con cirrosis por virus C que puedan predisponer al desarrollo de cáncer hepático (proyecto en colaboración con el Departamento de Oncología), de los marcadores séricos precoces asociados al desarrollo de hepatocarcinoma que pudieran ser de utilidad para un diagnóstico precoz de esta enfermedad. Se trabaja además en el establecimiento de modelos animales que nos den información para conocer la fisiopatología, patogenia y ensayar terapéuticas para la hepatitis crónica B y C: se ha realizado un importante esfuerzo para disponer del modelo de la hepatitis de la marmota (réplica de la hepatitis B) y para de-

sarrollar el modelo de los monos tupaías para el estudio de la infección crónica por el virus de la hepatitis C.

En el laboratorio de Genética Molecular de la Unidad de Hepatología se investiga en la base genética de las enfermedades colestásicas crónicas y en el de Hepatología Experimental en los mecanismos de la secreción biliar. En colaboración con el Departamento de Fisiología se han hecho estudios sobre la acción hepatoprotectora de la IGF-I, estudios que han tenido gran eco en la comunidad científica hepatológica al entreabrirse importantes perspectivas terapéuticas para este fármaco en la cirrosis hepática ya que mejora la función hepatocelular, el estado nutricional del animal cirrótico y además es antifibrogénico.

En la División somos conscientes que queda mucho por hacer, que se ha de procurar un trabajo del nivel necesario para optar a publicaciones, no ya en revistas de especialidad sino en revistas generales del mayor impacto, que nuestro trabajo de investigación ha de llevar a aplicaciones diagnósticas y terapéuticas que eleven la calidad de la asistencia a los pacientes y somos conscientes que el fluir provechoso del laboratorio a la clínica es difícil, pero para esta tarea árdua estamos seguros que contamos con el apoyo de todos, del resto de Departamentos y Servicios, básicos y clínicos, los cuales saben a su vez que siempre encontrarán en la División de Terapia Génica y Hepatología un ánimo de cooperar y de desarrollar un trabajo en equipo, como nos insistió en su última visita a la Clínica Universitaria el que fué Gran Canciller de nuestra Universidad D. Alvaro del Portillo, que Dios tenga en su gloria.