



Entrevista

Invertir en ciencia es invertir en progreso

Entrevista a Mariano Esteban

Profesor de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Investigadores del CSIC y de los hospitales Gregorio Marañón de Madrid y Clínic de Barcelona han comenzado un ensayo con 30 individuos sanos con el fin de obtener datos sobre la respuesta inmunitaria de una vacuna preventiva contra el VIH, virus responsable de la pandemia del sida, la vacuna experimental MVA-B, patentada por el CSIC y desarrollada por el equipo que dirige el investigador Mariano Esteban en el Centro Nacional de Biotecnología de Madrid, con quien INDUSTRIA FARMACÉUTICA ha tenido el honor de mantener esta entrevista.

¿En qué momento se encuentra la investigación de la vacuna contra el SIDA?

Los primeros casos de SIDA aparecen en 1981 en San Francisco y en Nueva York, pero hasta 1983 no se identifica el agente causal: el VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana). Desde el principio se pensó que una vez identificado el virus, la carrera de la vacuna iba a ser algo más rápida. Los investigadores de todo el mundo se pusieron a trabajar en el mecanismo del virus y en pocos años se identificó a nivel genómico, de proteínas, etc. Este conocimiento llevó al desarrollo de fármacos antirretrovirales y fue espectacular el esfuerzo de la industria farmacéutica en la consecución de fármacos con alta especificidad frente a distintos componentes virales del VIH. Hoy en día creo que hemos alcanzado el máximo dentro de los fármacos que se pueden concebir para bloquear al virus en todas sus fases, por lo que es muy difícil descubrir fármacos nuevos en este sentido. El problema está en la alta tasa mutacional del virus, por eso la medicina tiene que ser "a la carta" en pacientes seropositivos, porque el virus está mutando continuamente y la combinación de fármacos debe ir acompañada de un seguimiento de la tasa mutacional del virus. El único remedio que tenemos para controlar la pandemia es el desarrollo de vacunas.

Desde 1981 hasta hoy han muerto más de 25 millones de personas, la mayor parte de las muertes ocurren en niños y en personas jóvenes, y en los países pobres, África es el lugar afectado; pero la pandemia continúa expandiéndose hacia el continente asiático y si sigue a este ritmo, puede sobrepasar al continente africano. La vacuna es el único remedio que te-

nemos para el control de la enfermedad y de su erradicación. La comunidad científica internacional lleva años trabajando y sufriendo fracaso tras fracaso porque las vacunas no han conseguido respuestas inmunológicas satisfactorias al no activar el sistema inmune. El año pasado Merck realizó un ensayo con 3.000 voluntarios en el que sí se produjeron respuestas inmunológicas, pero la incidencia de ser infectados aumentó en las personas vacunadas, por lo que hubo que abortar el ensayo clínico en Fase II. Ante esta decepción cabe preguntarse: ¿hemos hecho suficientes ensayos clínicos para demostrar el comportamiento de los prototipos vacunales? La respuesta es no. Actualmente tenemos en marcha unos 15 ensayos de distintas estrategias. Dentro de esos ensayos nuestro grupo está trabajando desde hace años en distintos prototipos vacunales frente al VIH. Hemos desarrollado dos prototipos: uno para el subtipo B, que es el más prevalente en Europa y América del Norte, y otro para el subtipo C, que es el dominante en África y Asia. Los dos subtipos representan casi el 80% de todos los casos de infecciones por VIH.

¿En qué medida el prototipo que ustedes han desarrollado es eficaz?

El vector viral que utilizamos está basado en el virus Vaccinia atenuado de Ankara (MVA), un vector que es incapaz de multiplicarse en el organismo, simplemente penetra en las células cuando se le inocula por vía intramuscular, expresa los antígenos del VIH y ahí termina su función. Es decir, al mismo tiempo activa una respuesta inmunológica que provoca que el organismo responda y que se active la producción de linfocitos específicos frente a los antígenos del VIH, de tal forma que se establecen poblaciones de células memoria que cuando uno se ha infectado responden y tratan de contrarrestar la infección. Para demostrar la eficacia hemos llevado a cabo dos modelos de ensayos preclínicos; uno con ratones, en el que hemos visto res-



Mariano Esteban es licenciado en Ciencias Biológicas y Doctor en Farmacia en la especialidad de Microbiología por la Universidad de Santiago de Compostela. Gran parte de su desarrollo profesional ha tenido lugar en el extranjero. Ha trabajado en el Centro Nacional de Investigaciones Médicas de Londres (MRC), en el Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina de Rutgers en Nueva Jersey (EEUU), en el Centro de Biología Molecular de Gante (Bélgica), y en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina en la Universidad del Estado de Nueva York (EEUU). Después de 22 años en el extranjero, en 1992 vuelve a España para dirigir el Centro Nacional de Biotecnología, cargo que ocupó durante 11 años. Actualmente en su laboratorio del CSIC, de dicho Centro, trabajan 18 personas, pre y posdoctorales de distintas nacionalidades.

puestas inmunológicas específicas que responden prácticamente a todos los antígenos. Una vez demostrada la inmunogenicidad en ratón, la siguiente pregunta fue: ¿esto protege? Para demostrar la protección llevamos a cabo experimentos en macacos. En los monos existe la ventaja de que se utiliza como desafío el virus de la inmunodeficiencia de simio, que es análogo al humano pero que produce el SIDA específicamente en los monos. Lo que demostramos fue que la inoculación de estos vectores inducía una respuesta inmune frente a los antígenos del VIH y que cuando le hacíamos un desafío con el virus, protegía a todos los animales inmunizados frente a la enfermedad. No bloqueaba la infección inicial, pero sí la enfermedad. Una vez demostrada la eficacia en monos llevamos a cabo las tareas administrativas para el ensayo en humanos. En este ensayo clínico que ha comenzado en enero en el Hospital Clínic de Barcelona y en el Gregorio Marañón de Madrid, participan 30 voluntarios sanos a los que se les administran tres dosis por vía intramuscular a 0 (inicio), a 1 mes y a 4 meses. Se les va a hacer un seguimiento de todos los parámetros inmunológicos para saber en qué medida estos individuos crean respuestas inmunológicas relevantes. En el caso de que el ensayo resultara satisfactorio llevaríamos a cabo una Fase II con modificaciones del protocolo y con seropositivos, pero para esto hay que presentar la propuesta al Ministerio y conseguir la financiación necesaria.

¿Esta investigación es exclusivamente española?

El prototipo lo hemos desarrollado en el CNB y hemos hecho aquí los ensayos en ratón, la parte de mono se ha hecho en Holanda, la producción en Alemania y todo con fondos de la Unión Europea. Lo iniciamos con el V Programa Marco (Euro-Vac). El MVA-B y MVA-C lo patentamos en el CSIC. Además, colaboramos en proyectos financiados por la Fundación Bill y Melinda Gates con otro prototipo en el que están involucrados varios laboratorios a nivel mundial. La parte española también está financiada por la Fundación Botín y la Fundación FIPSE (Fundación para la Investigación y la Prevención del SIDA en España). La vacuna es una colaboración entre países y entre grupos de investigación. Es un esfuerzo de todos para intentar controlar esta pandemia que tantas muertes está produciendo.

¿Qué se puede esperar y con qué margen de tiempo?

Hasta ahora no hemos tenido mucho éxito. En Fase III solo se han realizado dos ensayos clínicos. El primero fracasó y del segundo, realizado en Tailandia con 16.000 voluntarios sanos, se conocerán resultados de eficacia a finales de 2009, aunque la comunidad científica internacional es escéptica en cuanto a que este sea el protocolo adecuado.

La consecución de una vacuna frente al VIH no va a ser a unos pocos años vista. La limitación que tenemos es que para poder medir eficacia se necesita una población amplia de alto riesgo, y esto conlleva costes muy elevados. España tiene un compromiso importante en la contribución al desarrollo de una vacuna.

¿Esta vacuna podría ser terapéutica además de preventiva?

Queremos probar en los ensayos si a nivel terapéutico puede ser beneficiosa. La vacuna lo que produce es que la célula una vez infectada sea reconocida por los linfocitos CD8 y la destruyan, lo que impide que el virus se extienda. Consiste en alertar a las defensas inmunológicas, mantener memoria y tan pronto como el organismo detecte una célula infectada la destruya. No impide la entrada del virus aunque lo estamos intentando. Nadie ha conseguido anticuerpos neutralizantes frente al VIH, por la alta tasa mutacional de la proteína que lo envuelve.

¿Qué esperanzas tiene usted?

Yo soy biólogo y sé que el virus trata de sobrevivir y necesita del hospedador. Lo que estamos entendiendo cada vez más es cómo funciona el sistema inmune que es el arma más maravillosa que tenemos para luchar contra todos los elementos extraños. Si continuamos avanzando en el conocimiento del sistema inmune, lo podemos entrenar, como se entrena

“Si continuamos avanzando en el conocimiento del sistema inmune, lo podemos entrenar, como se entrena a un atleta, para que cumpla mejor su función”

a un atleta, para que cumpla mejor su función. La entidad viral sabemos cómo replica, pero todavía desconocemos cómo consigue evadir las respuestas inmunológicas. Luego, si entendemos la biología básica del virus para evadir el sistema inmune, podremos entrenar al sistema inmune para que consiga destruir al virus, así alcanzaremos el objetivo. Soy optimista y creo que lo lograremos y convertiremos el SIDA en enfermedad crónica.

¿Cuáles son las líneas de investigación de este laboratorio?

En el laboratorio tenemos tres líneas fundamentales de investigación:

- Una estructural, en la que el prototipo que utilizamos pertenece a la familia poxvirus y donde nos interesa cómo las proteínas se ensamblan y forman la partícula viral. Esto lo hacemos utilizando microscopía, tomografía, y otras técnicas en colaboración con el CNB.

- La segunda línea es la interacción virus-célula. Se investiga cómo el virus lucha contra el huésped y cómo la célula activa genes que tratan de contrarrestar la infección, y para ello utilizamos todas las tecnologías genómicas... biología molecular pura y dura.

- La tercera línea de investigación son las vacunas: VIH, hepatitis C, y hemos trabajado mucho en vacuna contra la malaria, se acaba de incorporar un estudiante de la India que continúa con el desarrollo de prototipos frente a malaria; y también hace unos tres años iniciamos un desarrollo de vacuna contra cáncer de próstata. Las vacunas obviamente son el sistema más eficaz en la lucha contra la enfermedad: cáncer, enfermedades neurodegenerativas o alergias. En España tenemos muy buenos investigadores y deberíamos tener un centro nacional de vacunas. Sería muy importante, potenciaría el desarrollo empresarial, y de grupos de investigación que trabajaran en distintos frentes y que pudieran cubrir un amplio espectro de patologías en coordinación con los centros de veterinaria, de biología molecular, de cáncer...

- ¿Qué nivel de investigación tenemos en España?

Tenemos grupos de investigación muy buenos, y gracias a diversos programas estamos incorporando jóvenes investigadores, pero necesitamos mayor consolidación de los puestos de trabajo, más centros de investigación, más implicación del Estado y de las CCAA y mayor inversión empresarial en I+D+i. Si analizamos las publicaciones de ciencias bioquímicas, España está publicando en las mejores revistas internacionales. El progreso es muy grande y España es un país muy reconocido, aunque estamos por debajo de muchos países de la Unión Europea, pero ya hemos superado a Italia, por ejemplo. El investigador español es muy creativo y muchas veces lo estamos perdiendo por falta de inversión, sin darnos cuenta de que invertir más en ciencia es invertir en progreso. Hay que financiar grupos de investigación. ■

