

Setge a la sida

Els vaccins (o vacunes) terapèutics i preventius contra la sida i la millora dels tractaments dels seropositius centren la recerca de la comunitat científica. Dos grups de recerca catalans –un de l’Hospital Clínic i un altre de Can Ruti– acaben de fer sengles passes endavant amb vista a un potencial vaccí i a un tractament més eficaç.





El taló d'Aquil·les del VIH

L'eradicació de la sida en malalts infectats pel VIH és menys utòpica que mai. Un grup d'investigadors de la Fundació IrsiCaixa (Institut de Recerca de la Sida) han descobert, amb l'acció combinada de diversos fàrmacs, que fins ara tots els pacients amb tractament mantenen una petita proporció de virus que continuaven replicant. Ara cal aprendre a eliminar-los.



JORROÍ PLAY

Un laboratori de recerca sobre la sida de l'Hospital Clínic. En la investigació que es publicà diumenge a *Nature*, el Clínic ha col·laborat amb pacients i la recerca s'ha fet a Can Ruti (Badalona).

La sida és la infecció que mai no s'eradica. Els pacients s'han de tractar tota la vida, perquè la sida amaga un misteri. Per alguna raó, quan un pacient infectat pel VIH (virus d'immunodeficiència humana) deixa el tractament antiretroviral, per molt que les anàlisis diguin que ja no registra virus actius, torna a emmalaltir: en qüestió de dies o poques setmanes, el virus rebrota en el pacient amb tanta virulència com abans del tractament. Fins ara, dues teories diferents intenten explicar aquest fet. Una escola diu que el virus queda totalment amagat en teixits o òrgans—els reservoris—mentre dura el tractament, i una altra afirma que sempre hi roman un nivell molt petit, indetectable, de virus que continuen replicant-se.

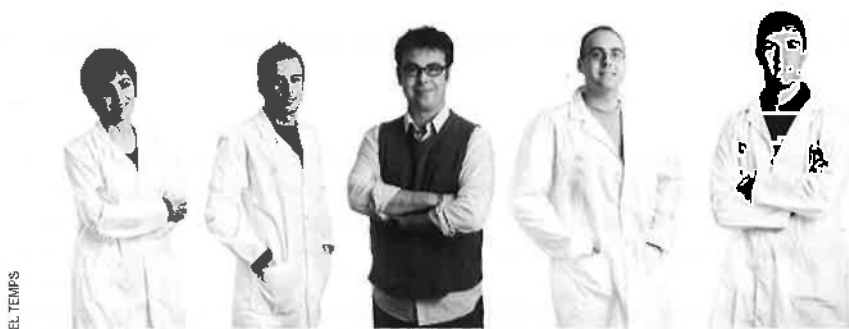
Ara un estudi del Grup de Retrovirologia i Estudis Clínics (GREC) de l'IrsiCaixa, publicat a *Nature* diumenge passat, constata que, si més no, té raó la segona escola, la que afirma que sempre hi queda un nivell basal de virus actius malgrat el tractament. El cap del GREC, Javier Martínez Picado, explica que el descobriment és molt rellevant per a aquelles recerques que miren de dissenyar nous fàrmacs per a eradicar el virus, "perquè és molt important saber del cert si el virus es replica o no". Insisteix a dir que això tampoc no elimina totalment la possibilitat que, a més a més, el virus també romangui latent en alguns òrgans, perquè no creu que les teories de les dues escoles siguin totalment exclouents, però evidentment aclareix en part el misteri.

Els investigadors del GREC, encapçalats per Martínez Picado i Bonaventura Clotet—com a director de l'Irsi-

Caixa des de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona—, han arribat a aquesta conclusió fent servir un fàrmac relativament nou, el Raltegravir, que “evita que l'ADN del virus s'integri en l'ADN humà, cosa molt important perquè, si hi entra, ja no se sap com treure-l'en”. A més, el nou fàrmac ofería una possibilitat afegida per a esbrinar quina era la raó del revifament de la infecció: “El Raltegravir ens permet de mesurar una variable nova que fins ara no es mesurava, que ens diu les formes circulars de l'ADN viral: com que el nou fàrmac impedeix que l'ADN del virus s'integri en l'ADN humà, aquest ADN viral forma un cerclet en el nucli de la cèl·lula (però sense integrar-s'hi) que podem mesurar de manera exacta.”

Els permetia de resoldre l'equació: afegint el nou fàrmac al tractament normal, podien mesurar el nombre de formes circulars de l'ADN viral i, si augmentaven, volia dir que el Raltegravir actuava contra virus que el tractament continuat durant anys no havia desactivat. El GREC va treballar amb una cohort de 69 pacients, dos terços dels quals van afegir al seu tractament rutinari el Raltegravir, i l'altre terç, no. Efectivament, el nombre de formes circulars de l'ADN viral augmentava en els pacients que prenien el nou fàrmac, la qual cosa implicava el nivell basal de virus actius que resisteixen el tractament habitual. A més, el GREC va rebre una segona prova que confirmava que el VIH, ara sí, s'havia pogut desactivar més efectivament: el sistema immunològic, que, amb l'amenaça del VIH, és hiperactiu tot i que els pacients rebin tractament, es relaxava: “En els pacients que tenien cercles d'ADN viral, encara baixava més l'activació del sistema immunitari: això confirma que hi ha un control de la virèmia [el nivell de replicació dels virus]”.

Seqüenciació personalitzada del virus. Totes les recerques capdavanteres sobre la sida van destinades a aconseguir aquesta eradicació, a obtenir un vaccí terapèutic —que també tindria com a objectiu que la infecció no rebrotara— o a dissenyar un vaccí preventiu que salvava els grups de risc de contraure la malaltia.



EL TEMPS

El Grup d'Epidemiologia Molecular de l'IrsiCaixa. D'esquerra a dret: Rocío Bellido, Christian Pou, Roger Paredes, Francisco Codoñer i Mattia Schiaulini.

Mentre no s'aconsegueix —i deu anys és un termini optimista per a assolir aquestes fites—, els investigadors miren també de millorar l'eficiència del tractament que, sovint, s'entrebanca per l'habilitat dels virus a mutar i esquivar els medicaments. És el cas del grup d'Epidemiologia Molecular de l'IrsiCaixa, que dirigeixen Roger Paredes (Tiana, Maresme, 1973) i el bioinformàtic Francisco M. Codoñer (Catarroja, Horta, 1977), on fan servir una màquina de seqüenciació massiva del genoma per tal de conèixer més bé els virus de cada pacient i administrar-li així el tractament més adient. El tractament que es dona als seropositius que han desenvolupat la malaltia es basa en fàrmacs que bloquen les proteïnes (proteasa, transcriptasa inversa, etc.) que el virus fa servir per a multiplicar-se, unes proteïnes que són codificades en el genoma del virus. “Per protegir-se contra els medicaments —explica Roger Paredes—, el virus fa petites mutacions al genoma que es traduiran en un canvi en les proteïnes, la qual cosa dificultarà que els fàrmacs les bloquin.” El grup de Paredes i Codoñer fa servir la màquina per analitzar milers de seqüències de virus d'un sol pacient a fi d'identificar aquells genomes que comencen a modificar-se per després canviar les proteïnes (les dianes del tractament). “Volem —explica Codoñer— veure quan ixen les mutacions per evitar que el tractament deixi de ser efectiu en un futur. La primera idea és fer servir la màquina per seqüenciar els virus d'un pacient i mirar quines mutacions li donen resistència. Si ho sabem amb anticipació, podem avançar-nos a aquest fracàs, podem canviar la teràpia i que el pacient continue sa.”

Actualment, quan un infectat pel VIH s'ha de sotmetre a tractament mèdic li fan un “test de resistència”: li analitzen els virus i es determina quins fàrmacs rebutgen aquells virus. “Tot i que els tests de resistència són prou bons —diu Paredes—, se'ns escapen alguns virus que són una minoria en la diversitat de virus del pacient.” Aquests virus minoritaris, però, poden acabar essent els majoritaris, al cap d'un temps que el pacient siga sotmès a tractament: per tant, la feina de l'equip de Paredes i Codoñer és “desenvolupar tests de resistència més sensibles, que detectin tots els virus, tant els majoritaris com els minoritaris i, així, evitar fàrmacs inútils i triar el tractament ideal per a aquell pacient”.

El projecte de Paredes i Codoñer és l'únic a Europa que fa servir una màquina de seqüenciació massiva 454 per treballar en el genoma del VIH. De fet, a l'estat espanyol només funcionen sis d'aquests ginys, tots als Països Catalans —cinc a Catalunya i un al País Valencià—: a la Vall d'Hebron seqüencien el virus de l'hepatitis C; a l'IRTA de Barcelona, el genoma del meló; i a la Universitat de Barcelona i al Centre de Regulació Genòmica hi donen usos diversos; el de València és propietat de l'empresa Life Sequency.

L'IrsiCaixa ha pogut disposar d'una màquina de seqüenciació massiva gràcies a un projecte conjunt amb l'empresa Roche que rep el suport del CDTI del Ministeri d'Innovació espanyol, projecte en el qual també participen l'Hospital de la Mútua de Terrassa, el 12 de Octubre de Madrid i el San Cecilio de Granada.

Alex Milian