

CIMA **ORIGEN Y FIN DE LAS ENFERMEDADES DEL HOMBRE**

CONOCER DE DÓNDE VIENEN LAS PATOLOGÍAS PARA PODER COMBATIRLAS DESDE SU ORIGEN. ÉSTE ES EL OBJETIVO PRINCIPAL DE LOS 400 INVESTIGADORES DE TODO EL MUNDO QUE TRABAJAN EN EL CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA APLICADA (CIMA) DE LA UNIVERSIDAD DE NAVARRA. SU ACTIVIDAD SE DESARROLLA SOBRE CUATRO ÁREAS PRINCIPALES: ONCOLOGÍA, NEUROCIENCIA, ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CIENCIAS CARDIOVASCULARES.

maría albilla
jesus j. matias

texto

fotos

La humanidad siempre ha estado interesada por el origen de las cosas. De dónde vienen los humanos, cómo era el planeta Tierra hace miles de millones de años, qué forma tenían los primeros animales... Pero, sobre todo, hay una cosa que ha intrigado siempre a la comunidad científica y no es otra que averiguar cuál es el germen de las enfermedades que atacan y minan la salud del hombre. Sobra decir que, una vez conocido el mal, se puede atajar antes incluso de que se produzca, por lo que el desarrollo de las patologías dejaría de ser letal y, en el peor de los casos, las que son mortales se podrían cronificar. Precisamente, este es el objetivo de los 400 investigadores de 20 países del mundo que trabajan en el Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra en Pamplona, una institución inaugurada en 2004 cuyo objetivo es desarrollar productos para el diagnóstico y el tratamiento de afecciones que, por el momento, no tienen cura.

Pero vayamos por partes para descubrir que los avances de la ciencia no están vinculados a lo intangible o a lo incomprensible para la sociedad que, en definitiva, es la destinataria de los mismos. Por eso, para empezar, es importante determinar cuál es el fin del CIMA y, por lo tanto, qué es la investigación médica aplicada. Su objetivo engloba el desarrollo de procesos que realizan los expertos en los laboratorios para saber más, obtener información novedosa sobre ciertas incógnitas o crear teorías sobre los objetivos marcados. Posteriormente, estas nociones se utilizan en la práctica clínica para desarrollar vacunas, fármacos o métodos de detección de enfermedades.

En esta organización se trabaja sobre cuatro áreas principales, aunque no son las únicas. Una de ellas es la de **Terapia génica y hepatología**. En esta extensión se estudian los mecanismos implicados en las enfermedades del hígado (hepatitis, cirrosis y cáncer). El objetivo de la división es encontrar marcadores tempranos de las afecciones para desarrollar estrategias terapéuticas, algunas de ellas basadas en la terapia génica (inserción de genes en las células de los tejidos de un individuo para tratar patologías en general, y enfermedades hereditarias en concreto).

En la división de **Ciencias cardiovasculares** se centran en la identificación de sustancias presentes en la sangre que ayuden a diagnosticar precozmente a las personas expuestas a padecer un infarto de miocardio o cerebral. Además, se trabaja especialmente con el paciente hipertenso como objetivo principal, al estudiar las moléculas que debilitan el órgano motor de estos enfermos.

Uno de los últimos logros del equipo que tra-



baja en este ámbito es la identificación de un nuevo mecanismo molecular implicado en el riesgo cardiovascular de los pacientes con síndrome metabólico -conjunto de alteraciones que multiplica por cuatro el riesgo de sufrir un infarto- y que podría facilitar el tratamiento preventivo a un 25 por ciento de la población adulta.

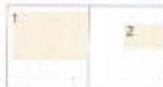
De hecho, ahí está la clave de la gran mayoría de los proyectos que se realizan en el CIMA: no persiguen tanto la curación de las enfermedades, como la detección de su origen para poder evitarlas. Al menos así se desprende de las palabras de los que visten bata blanca y guantes azules en los laboratorios. Ellos son los expertos que, sumergidos entre químicos y pipetas, intentan encontrar la solución a nuestros males físicos.

Isabel Pérez-Otaño es una de las principales estudiosas de neurobiología celular, área perteneciente al tercer pilar del CIMA, la **Neurociencia**. Esta experta determina que las indagaciones que están realizando en la actualidad radican en el estudio de las sinapsis, es decir, las estructuras microscópicas a través de las cuales se comunican las neuronas entre sí.

«Precisamente en este punto es donde se transmite la información de unas a otras y es muy importante conocer cómo se realizan estos procesos porque la mala conexión es uno de los principales fallos neuronales que se detectan en las enfermedades de Parkinson y Alzheimer», determina Pérez-Otaño.

Hasta ahora se sabía que estas patologías se producían porque las neuronas morían y cuando se detectaban era al final de la enfermedad, por lo que es muy complicado resucitarlas. «Lo que hemos hecho ahora con animales transgénicos es inducirles lo que ya sabemos que sucede en estos trastornos y hemos visto que el inicio está en una disfunción de la sinapsis, por lo que si descubrimos cómo reparar este proceso podremos afrontar la enfermedad en sus fases iniciales», especifica.

Ana García-Osta es farmacéutica y lleva dos años en este centro. Juntas, pero no revueltas, comparte departamento con Isabel y su vida profesional se centra también en plantarle cara a la demencia tipo Alzheimer. El último logro de García-Osta ha sido un experimento realizado en roedores a los que se les induce el trastorno



1 La segunda fase de las investigaciones se suele realizar en roedores. En el campo de las enfermedades neurodegenerativas, una vez que se les induce la patología se puede comprobar cómo afectan ciertos tratamientos en su cerebro.

2 Los ratones viven en el animalario, un recinto totalmente aislado del exterior al que solo se puede acceder esterilizado con el fin de no interferir en los procesos de los animales.



y se les trata con medicamentos que ya existen en el mercado. «Utilizamos un fármaco que se usa para las alteraciones del metabolismo y lo aplicamos en estos ratones porque pensamos que el mecanismo por el que actúa podría beneficiar en esta alteración. Al final conseguimos que los animales recuperaran la memoria», asevera. La cuestión ahora está en saber si estos mismos procesos pueden funcionar en el ser humano, premisa que la investigadora «ve difícil». «Lo bueno es que no es tóxico y lo vamos a poder probar en breve, pero, según dicen los expertos, solo un 10 por ciento de los experimentos que funcionan en animales sirve luego para el hombre», apostilla.

La siguiente pregunta está clara: ¿Cree que podremos curar esta patología? Llega el silencio. Ana duda antes de contestar: «El cerebro es una de las partes más desconocidas del cuerpo. Creo que se podrá frenar, pero curar, curar... Generalmente se diagnostican demasiado tarde, cuando ya se ha destruido el 80 por ciento del órgano y entonces ya no hay nada que hacer. Cuando una neurona se muere, ya no la puedes recuperar (aunque el cerebro sigue generando neuronas durante toda su vida)», apunta.

La enfermedad de Parkinson es la segunda afección neurodegenerativa más frecuente y, como la anterior y todas las de este grupo, se caracteriza por la pérdida de neuronas. La diferencia entre unas y otras está en la parte del cerebro a la que afecta. «En este caso afecta inicialmente a la sustancia negra, que produce la dopamina. La pérdida de neuronas de esta zona lleva a un déficit de moléculas en el área cerebral que tiene que ver con el movimiento, los hábitos y las emociones», así explica el doctor José Obeso la clave de lo que sucede en el cerebro afectado por Parkinson. A partir de ahí hay que tratarlo con levodopa, que es un productor de la dopamina, pero actúa desregulada porque no tiene neuronas suficientes en las que hacer efecto.

«Nos hemos pasado mucho tiempo intentando solucionar este problema y lo hicimos a través de una bomba que suministraba este fármaco de manera constante o con la cirugía», detalla Obeso. Pero el problema sigue siendo el mismo que en el Alzheimer. Hay que conocer cómo funcionan las conexiones de las neuronas para saber dónde empieza la enfermedad y por qué las células de la dopamina son las más débiles. Un doble reto al que se une controlar otros síntomas que tienen que ver con las alteraciones cognitivas, emocionales y las pérdidas de equilibrio.

«Dentro de unos años conseguiremos que se hagan campañas de detección precoz, este es el sendero que estamos tomando porque, hasta hoy, si no tenemos las claves de por qué sucede, tampoco lo podemos evitar excepto con el control riguroso en familias con alta incidencia», matiza.

ANIMALARIO. La investigación biomédica tiene tres partes fundamentales. La inicial

son las investigaciones *in vitro*. Posteriormente las pruebas en animales y, por último, los ensayos clínicos en personas.

Los experimentos con animales suelen ser un foco de controversia entre los que defienden la ciencia y los que apuestan firmemente por la defensa de los seres vivos. Ratas, ratones, cobayas, marmotas, conejos y primates son las especies que forman el animalario de esta organización, que se rige por un comité ético que, a pesar de no ser obligatorio como en Estados Unidos, sí consideran esencial.

Este marco ético-legal les ha llevado a asumir el criterio de las 3R: **reducir** al mínimo imprescindible el número de animales de experimentación, **reemplazarlos** siempre que sea posible por otros métodos, como la investigación de células *in vitro*, y **refinar** las condiciones y el trato a los mismos. «Hace años se sacaba sangre a las ratas pinchándolas en el retrobital y era una práctica totalmente extendida, pero ahora es una tendencia que ya apenas se practica porque un pinchazo en la yugular causa mucho menos sufrimiento», apunta Lourdes Ortiz, miembro del Comité de Ética.

¿Y hasta qué punto es extrapolable lo que se estudia en un ratón a lo que le sucede a un humano? El doctor José Obeso duda. «Yo creo que los estudios *in vitro* y en roedores son importantes para hipótesis concretas, pero en el caso del Parkinson los experimentos no son del todo útiles porque, que sepamos, los ratones no tienen de manera natural esta patología. Esta es la clave. Algo tendremos nosotros para desarrollar las enfermedades neurodegenerativas», constata.

Sin embargo, esta premisa cambia al hablar de cánceres, ya que casi ninguno afecta exclusivamente al hombre. Precisamente, la **Oncología** es la cuarta área de estudio del CIMA. Aquí se afronta la investigación del cáncer de pulmón, tumores hematológicos (leucemias, linfomas, mielomas) y farmacogenómica (estudio del perfil genético del individuo y del tumor para establecer un tratamiento concreto).

José Ángel Martínez Climent es uno de los investigadores principales del ámbito de los tumores pulmonares, una enfermedad que «supone un reto y un problema sanitario por ser el tipo de cáncer que más muertes causa en el mundo», cuenta. Además, es una afección que va *in crescendo* en España porque, al estar vinculado al hábito tabáquico, va a haber más casos en mujeres adictas.

La importancia del estudio de los linfomas, según Climent, se centra en que es un trastorno con gran impacto social porque afecta a una edad muy temprana y suelen ser muy agresivos. En definitiva, son los dos tipos de carcinomas, los sólidos y los hematológicos.

Uno de los temas que persiguen aquí es obtener la soñada vacuna contra el cáncer. Climent cuenta que se está trabajando en ello en el campo del cáncer de sangre, concretamente en los tumores que se crean a partir de células



A LA ÚLTIMA

El CIMA es el resultado de 50 años de investigaciones llevadas a cabo por las Facultades de Medicina, Biología y Farmacia de la Universidad de Navarra y la experiencia de la Clínica Universitaria y el Centro de Investigación en Farmacobiología Aplicada, adscritos ambos a la Institución educativa de Pamplona. Ante los buenos resultados que obtenían estas organizaciones se unificaron hace cinco años en el Centro de Investigación Médica Aplicada, aunque su construcción empezó años antes, cuando en 2002 el entonces presidente del Gobierno José María Aznar, puso la primera piedra de una moderna edificación de cuatro plantas totalmente preparada y equipada para el desarrollo de las investigaciones científicas.

Los procesos que se llevan a cabo en esta institución son muy costosos y, hasta que puedan financiarse únicamente gracias a los productos que lleguen a comercializarse, el centro se nutre de las inversiones realizadas por 15 instituciones y firmas nacionales encabezadas por empresarios tan señalados en el panorama patrio como Amancio Ortega -a través de la inmobiliaria Pontegadea-, Alicia Koplowitz -con la sociedad de inversión Omega Capital-, Isidoro Álvarez -presidente de El Corte Inglés-, entre otras, y entidades financieras como BBVA, Caja Rural de Navarra o Caixa Galicia.

Por otro lado, los cerca de 400 investigadores que trabajan en el CIMA también optan a diferentes ayudas económicas, ya sean becas o montantes destinados a un proyecto concreto, por lo que, en este sentido, se convierten en relevantes las buenas ideas. Solo así se puede despejar en un ámbito tan complicado y costoso como la investigación médica, área en el que los procesos son muy caros y de los que solo se puede sacar rendimiento a largo plazo.

del sistema inmune que tienen la particularidad de que son todas distintas. «Como modelo de vacuna este tumor es bueno porque la molécula sobre la que se hace es única de esa célula. Son específicas para el linfoma y los resultados son bastante buenos», determina.

Resulta conveniente especificar que el término vacuna en este ámbito no está unido al concepto de prevención sino al de curación. «Este término es muy amplio. Estamos acostumbrados a relacionarlo con agentes infecciosos, pero una vacuna es algo que pone en marcha el sistema inmune frente a un ataque. Lo que se intenta es que las defensas se activen para atacar el tumor», puntualiza el investigador.

El objetivo que se han marcado ahora es hacer lo mismo con los tumores sólidos, un campo en el que otros centros de investigación ya están trabajando también. Pero es todo un reto «porque aún no tenemos la molécula exacta sobre la que actuar», especifica Climent, quien apostilla que «en general, estas vacunas no son una realidad clínica en la actualidad, aunque tienen muchas posibilidades de futuro».

De momento, en el cáncer de pulmón, área de la que Climent es experto, hay que conformarse con el diagnóstico precoz para poder operar y la terapia dirigida. «Lo que se hace ahora es matar solo a las células malignas». Otro de los avances es una nueva generación de fármacos que hacen que no llegue el riesgo a al tumor.

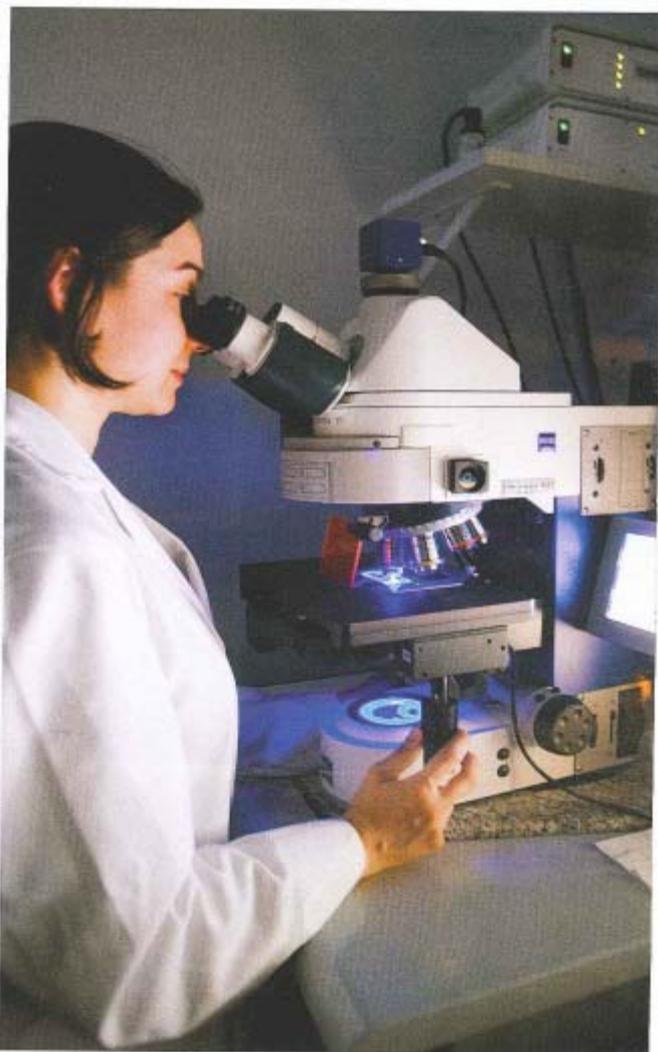
¿Y el futuro? Climent no lo duda: «Los fármacos dirigidos que, en función del problema de cada paciente, se administre uno u otro», Medicina a la carta.

HALLAZGOS CON PATENTE.

Registrar en forma de patente los hallazgos que se hacen en los laboratorios es básico para no perder la idea y que se desarrolle en otra casa. Por eso se creó en 2003 Digna Biotech, una empresa biotecnológica encargada del desarrollo y gestión de las ideas que salen del CIMA. Aquí, maduran las fases preclínicas y clínicas de la propiedad intelectual que generan los investigadores del centro de Pamplona.

Hay dos tipos de ideas que se pueden patentar. En primer lugar, las moléculas a partir de las que se desarrollarán tratamientos, procesos que entrañan gran complejidad, sobre todo por el desarrollo clínico que hay que hacer en humanos. En segundo, están los métodos de diagnóstico, es decir, se registran formas de detectar antes la patología para afrontarla en las fases iniciales.

Hasta el momento, el CIMA ha logrado unas 55 patentes, cifra que varía en poco tiempo en función de los hallazgos. Estas están vinculadas con procedimientos que funcionan en pequeños roedores, pero que aún no están probadas en humanos. Ahí precisamente es donde entran en juego los acuerdos con las industrias farmacéuticas, que son las que pueden hacer los ensayos con personas.



Por el momento, una de las halladas en la sección de diagnóstico se ha convertido en la joya de la corona. Sirve para detectar las posibilidades que tiene una persona de sufrir una trombosis y, en breve, se presentará como uno de los últimos logros del centro. Además, hay otro estudio en fase III (la más avanzada dentro de los procesos de investigación) de un producto de tratamiento para una enfermedad rara de la piel que se denomina esclerodermia. A pesar de que la dermatología no es una de las áreas fundamentales, las líneas de investigación llevaron a este fin en colaboración con otros centros de investigación del mundo.

De entre los centenares de microscopios, pipetas, congeladores y compuestos químicos y, dejando atrás miles de horas de trabajo, saldrá con el tiempo la cura para los males que atentan al hombre. Será una batalla más de la guerra que el ser humano ha declarado al envejecimiento y las enfermedades.



1 José Ángel Martínez Climent es el investigador principal del área de oncología molecular.

2 Ana M. García-Osta trabaja con el fin de determinar cuáles son las alteraciones moleculares asociadas a la pérdida de memoria y el aprendizaje.

3 José Obeso investiga los trastornos del movimiento que causa el Parkinson.

4 La tecnología de última generación está al servicio de la ciencia.