

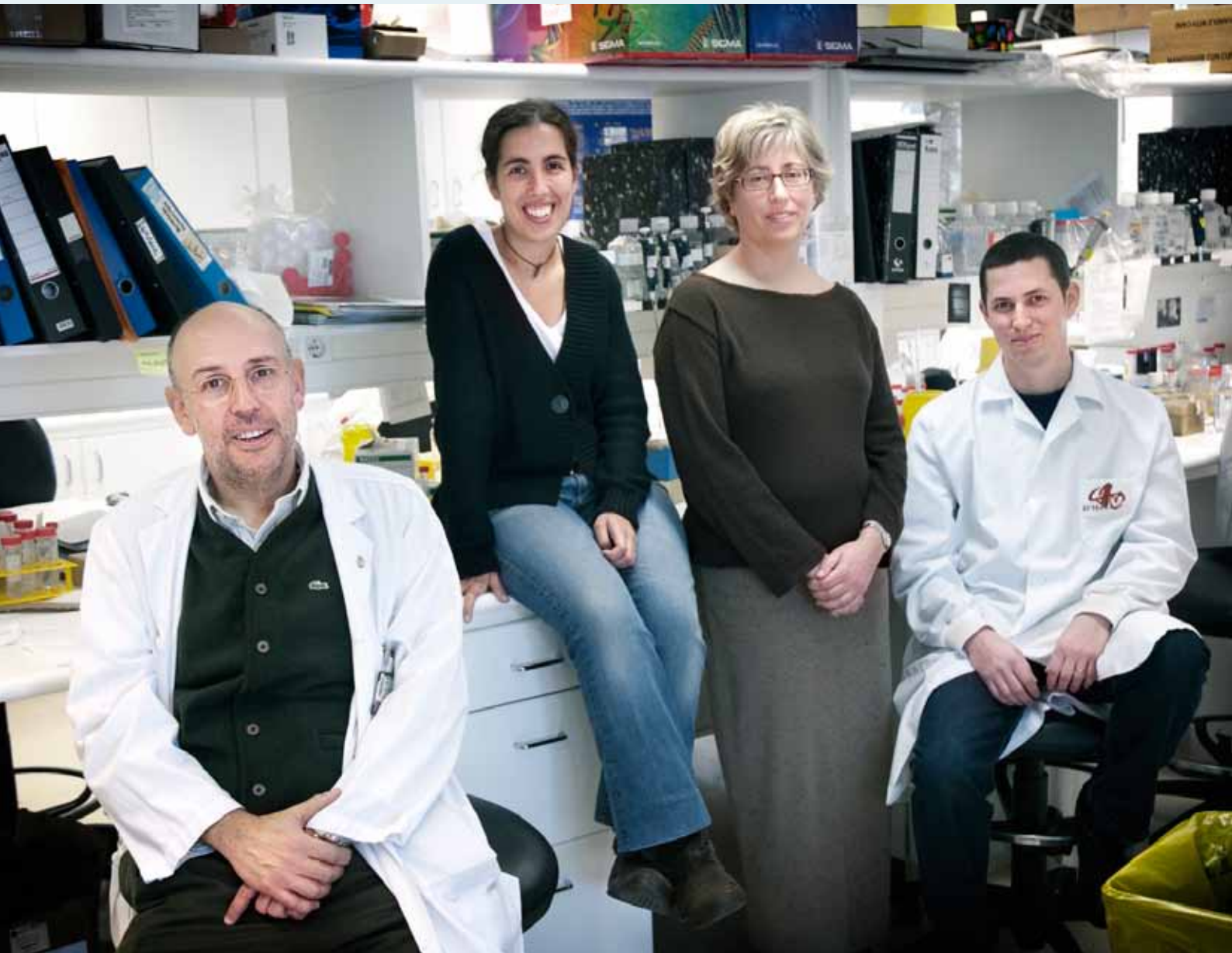
**Rafael  
Máñez,**

Coordinador de Noves  
Teràpies de Gens i  
Trasplantaments de l'HUB  
Investigador de l'IDIBELL



## RAFAEL MÁÑEZ

- Doctor en Medicina i Cirurgia.
- Cinc anys (1990-1995) professor a la Universitat de Pittsburgh (EEUU).
- Actualment Cap de Servei de Medicina Intensiva de l'Hospital Universitari de Bellvitge.
- 100 publicacions indexades.



### UNITAT DE NOVES TERÀPIES DE GENS I TRASPLANTAMENTS

Té els seus antecedents en el xenotrasplantament: intentar trasplantar cèl·lules, teixits i òrgans d'animals en humans per substituir-ne la manca d'origen humà.

Fa aproximadament 15 anys va tenir un gran impuls, i amb aquest objectiu es van manipular genèticament animals, principalment porcs. Els primers portaven uns gens humans que disminuïen el rebuig d'aquests òrgans, i posteriorment es va arribar a treure els gens responsables d'alguna de les respostes no desitjades.

Malauradament tota aquesta recerca pre-clínica no va donar els resultats esperats i no va permetre la utilització d'empelts animals en humans.

D'aquest *background* ve, doncs, el nom de Teràpies de Gens i Transplantaments. L'objectiu principal és aproximar els empelts d'animals, mitjançant manipulacions genètiques, bé a l'animal o en els mediadors de la resposta immunitària en el receptor, per poder assolir el xenotrasplantament clínic.

\* fotos> Maria Pujol | disseny> divi\*Ciència

**En quin punt es troba actualment la seva recerca?**

Intentem esbrinar per què no és factible el xenotrasplantament. Per què les cèl·lules i els òrgans de porc modificats genèticament no són rebutjats inicialment, però sí en fases més avançades. Els mecanismes de rebuig són diferents si parlem d'empelts de cèl·lules o si parlem d'òrgans. La Dra. Cristina Costa treballa fonamentalment amb cèl·lules que tenen un tipus de resposta molt important pel que fa a la immunitat cel·lular –produïda per les cèl·lules del sistema immunitari–. Jo em dedico més a la part que implica a l'òrgan que sobretot és una resposta del que es diu la immunitat innata humoral per mitjà d'anticossos i de complements.

També hem obert noves línies de recerca –tot i que força semblants– que van més enllà del que és el propi xenotrasplantament i fins i tot el trasplantament d'òrgans. Treballem en la resposta inflammatòria de tipus innat i la base molecular i cel·lular en situacions com la sèpsia o les malalties cardiovasculars. L'objectiu és entendre els mecanismes que intervenen en el desenvolupament d'aquestes malalties per a poder desenvolupar algun tipus de teràpia. Així, darrerament hem pogut caracteritzar anticossos contra carbohidrats –un dels elements més importants en el rebuig dels òrgans de porc–, fins ara no descrits, que poden tenir un paper important en malalties infeccioses, en cardiovasculars o en el càncer.

**En l'article, *TNF, Pig CD86, and VCAM-1 Identified as Potential Targets for Intervention in Xenotransplantation of Pig Chondrocytes. Cell Transplantation* s'identifiquen proteïnes que intervenen el rebuig en el trasplantament de cartílag procedent de porcs. L'estudi, realitzat per Roberta Sommaggio, Cristina Costa i vostè, ofereix noves claus que permeten desenvolupar teràpies per trasplantar a persones cartílag procedent de porcs. Quines implicacions té per a la seva recerca aquest fet?**

L'objectiu era fer una caracterització molecular de la resposta immunitària cel·lular humana contra el cartílag porcí. Vam fer un panel bastant ampli amb un tipus d'assaig funcional per saber quines molècules humanes interaccionaven amb les cèl·lules porcines. D'aquesta manera vam identificar quines molècules podien tenir un paper important en el rebuig.

Bàsicament, el que no se sap, és fins a quin punt les proteïnes humanes i porcines poden funcionar i activar cèl·lules de l'altra espècie. Aleshores, es tracta d'observar com interacciona una mateixa molècula en les cèl·lules humanes i porcines i examinar si existeixen sinergies entre elles. Això ens dóna una idea per poder saber on hem d'actuar per tal d'evitar el rebuig del cartílag porcí. La Dra. Costa ha identificat el TNF –que funcionen tant en humans com en porcs– i el VCAM porcí com molècules que poden iniciar la resposta immunitària cel·lular humana. En

“Darrerament hem pogut caracteritzar anticossos contra carbohidrats, fins ara no descrits, que poden tenir un paper important en malalties infeccioses, en cardiovasculars o en el càncer”

conseqüència la manipulació genètica en aquestes vies podria permetre la inhibició d'aquesta resposta. Es tractaria d'una via molt específica de bloqueig. De cara al futur interessa –sobretot en el trasplantament cel·lular– poder fer la cèl·lula totalment inerta: que sigui acceptada com a pròpia sense haver de donar cap tipus d'immunosupressor al receptor. És l'avantatge que tenen les cèl·lules sobre els òrgans. La possibilitat de manipular-les genèticament –tant les d'origen animal com humà–, perquè acabin expressant o deixant d'expressar aquelles molècules indesitjables. Una altra molècula que ha identificat la Dra. Costa és el CD86 –present en el porc, i no en la majoria de cèl·lules humanes, que pot participar també en l'activació dels limfòcits humans–. L'eliminació o bloqueig d'aquesta molècula també permetria evitar la resposta immunitària cel·lular contra els condrocits.

**En quin estat es troba el xenotrasplantament? Creu que existeix un dilema ètic en aquest camp?**

Durant la dècada passada es van crear moltes expectatives en disposar dels primers porcs manipulats genèticament. Malauradament han aparegut unes altres barreres que no coneixíem, que han fet que no fos factible fins ara. Paral·lelament hi ha hagut el boom de la cèl·lules mare, que teòricament acaben prenent el mateix: aconseguir una font inesgotable de teixits, de cèl·lules i d'òrgans.

Considerem que no són incompatibles. A dia d'avui, no s'ha demostrat que les cèl·lules mare i el xenotras-

## RAFAEL MÁÑEZ

plantament puguin substituir els teixits; per tant, són dues estratègies de recerca que segurament poden ser complementàries en molts aspectes i tan de bo ens portin a l'objectiu final: aconseguir un subministrament de cèl·lules que ens permeti curar malalties. Nosaltres continuem pensant que és possible amb el xenotrasplantament cel·lular. A més, això obriria la possibilitat de trasplantar elements més complexes com els òrgans més endavant.

El dilema ètic està clarament estudiat. A finals de la dècada dels 90 hi va haver un assumpte relacionat amb la bioseguretat al descobrir un virus endogen que tenien els porcs. En aquests moments està descartat que el virus es pugui traspasar a la població sana i que pugui causar un risc per la salut pública. Des del punt de vista ètic, s'han fet estudis sobre la receptivitat que tindria la població al fet de poder rebre òrgans d'animals, i si es demostrés l'efectivitat, l'acceptació seria molt alta –fins i tot en la religió musulmana i la jueva– que no inclouen el porc en la seva dieta.

### Ha pensat en una aplicació comercial d'alguna de les seves línies d'investigació?

A llarg termini no la descartem. Amb alguns dels anticossos que hem identificat contra carbohidrats n'hi ha que poden tenir aplicacions en diversos àmbits, més enllà de la implicació en el propi xenotrasplantament.

### Com descriuria el panorama dels científics a Espanya? I a Catalunya?

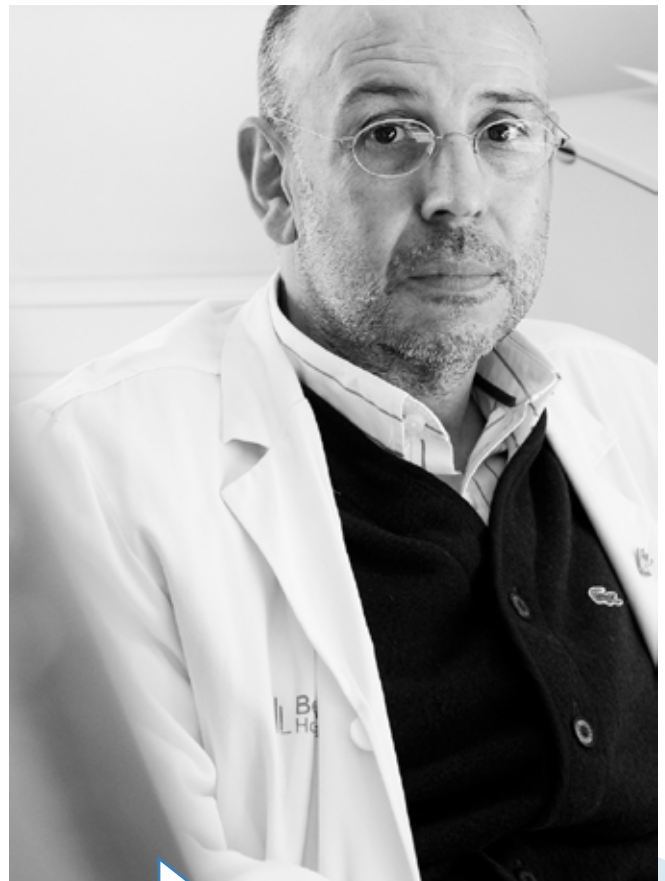
És complicat i dur. Tenim menys mitjans i el suport és limitat. No hi ha dubte que en els darrers anys s'ha fet un esforç per impulsar la recerca, però es tracta d'un moment molt difícil per a tothom. La Cristina i jo, per exemple, hem estat molts anys a Estats Units, i quan compares com es treballa a fora i com es fa aquí, veus que ens queda molt camí per recórrer.

### Com entén l'espai Biopol'H?

El projecte és l'aspiració que tots tenim. Tot i que no és fàcil coordinar l'hospital, la universitat, els investigadors, etc. L'objectiu de Biopol'H ha de ser el de potenciar la comercialització de productes i creació d'empreses a partir de la recerca. Això permet, d'altra banda, que sigui, a més, un nucli d'atracció perquè les empreses privades s'instal·lin i perquè es creï un clúster que tingui com a objectiu la recerca i la innovació, a imatge dels que hi ha a Estats Units. Hem de ser conscients que ens queda molt camí per recórrer. Segurament tampoc és el millor moment per plantejar-nos-ho perquè les inversions de les empreses i les institucions públiques són limitades. Però crec que

## L'ENTREVISTA

com a idea i com a projecte està claríssim que actualment no té sentit plantejar un centre de recerca tipus l'IDIBELL sense buscar l'oportunitat de tenir al seu costat empreses. A més a més, un dels avantatges del campus és que disposem d'espai i que totes les autoritats locals implicades han demostrat interès perquè tiri endavant. Tenim les bases per intentar que en uns quants anys es creï un clúster d'interacció en investigació i innovació a l'àmbit de la medicina entre les estructures públiques i privades. La idea és boníssima.



### Com i quan neix el seu interès per la ciència?

Crec que és una actitud que tens des de sempre. Des de petit, el no saber o entendre alguna cosa sempre m'ha molestat i em costa acceptar-ho.

**Lloc:** La Costa Brava

**Hobby:** Esquiar, tennis

**Llibre:** *Els pilars de la Terra*, de Kent Follet

**Pel·lícula:** Moltes, no tinc una pel·lícula que consideri especial