# Debate general

**A. Celada:** Uno de los mayores avances dentro de la inmunoterapia será conseguir un sistema que identifique el tratamiento más adecuado para cada paciente. La terapia a la carta es necesaria debido a que la genética de cada individuo es muy variada, y por lo tanto también nuestra respuesta inmunitaria frente a una misma infección.

**M. Juan:** El tratamiento personalizado es el objetivo central de la investigación en inmunología. El sistema inmunitario existe, y es diverso, no porque vaya bien para un solo individuo, sino porque es beneficioso para toda la población y asegura su supervivencia.

**R. Pujol:** Un buen ejemplo de cómo deben realizarse los tratamientos personalizados podría ser el abordaje del grupo de Virginia Pascual, en Texas. Encontraron los biomarcadores del lupus mediante estudios de transcriptómica y proteómica con sangre periférica y utilizando sistemas de alto rendimiento. Aunque encontraron información bastante obvia que podía haberse predicho, también identificaron un primer grupo de pacientes. Este tipo de avances son muy importantes para la terapéutica, ya que permiten el diseño de tratamientos. Con este ejemplo me gustaría ilustrar que la búsqueda de biomarcadores es compleja y difícil, pero el uso adecuado de este tipo de herramientas será muy beneficioso.

**A. Ribas:** Pero tampoco podemos simplificar las cosas. No es justo considerar que una terapia celular pueda tener un único biomarcador para poder seleccionar sólo a los pacientes que responderán positivamente al tratamiento. Un ejemplo es el bloqueo de CTLA4, al que nada más responden un 10% a 15% de los pacientes. Por otro lado, si pensamos de una forma un poco crítica, hay miles de genes implicados durante el proceso de bloqueo de CTLA4, es decir, desde que se administra el anticuerpo monoclonal que bloquea CTLA4 hasta que el linfocito elimina el tumor y se genera una respuesta duradera. El razonamiento de que un tratamiento solamente es válido si posee un biomarcador no es adecuado. En primer lugar, debemos entender la actividad antitumoral y la biología celular de la enfermedad. En segundo lugar, deberíamos intentar averiguar todas sus complejidades. Tenemos muchas más posibilidades de encontrar y validar marcadores de resistencia que marcadores de actividad. El marcador de actividad es más difícil de conseguir que el marcador de resistencia. El sistema inmunitario debe estudiarse en función de su contexto.

**F. León:** El problema de intentar un nuevo tratamiento sin pensar en los biomarcadores, sobre todo en autoinmunidad, es que el efecto placebo es tan grande que un beneficio en un 10% a 20% de los pacientes pasa desapercibido; no se identifican porque no se alcanza suficiente significación estadística.

**A. Ribas:** Otro aspecto que nos preocupa es el coste, pero hay que tener en cuenta que un tratamiento efectivo es más barato que una serie de tratamientos inefectivos. Resulta complejo y caro producir anticuerpos monoclonales, conseguir terapias celulares, etc. Además, la mayor parte del coste del tratamiento de los pacientes con cáncer corresponde a la fase terminal. Por ello, desde

el punto de vista de la valoración del coste-eficacia, si gastamos para alargar un poco la vida de un paciente terminal, el coste del tratamiento puede resultar mayor.

**J. Piulats:** Como una de las áreas relacionadas con la inmunología, se ha discutido el tratamiento de las alergias. Mi impresión es que la alergia ha sido el patito feo de la inmunología, y que no se ha profundizado lo suficiente en su conocimiento. En este sentido, ¿consideráis que no se ha abordado por tratarse de un tema muy complejo desde el punto de vista científico o bien porque no da prestigio profesional?

**C. Juárez:** Históricamente la alergia ha sido una de las últimas enfermedades en incorporarse al ámbito de estudio de la inmunología, porque sus mecanismos de funcionamiento y respuesta se han descubierto en fechas más recientes. En los últimos 10 años se ha producido una explosión de conocimientos en el campo de la alergia, en el cual el descubrimiento de los mecanismos básicos de regulación que llevan a la producción de inmunoglobulinas, la identificación molecular de epítopos alergénicos, etc., y otros elementos de la alergia, han sido cada vez mayores. Sin embargo, actualmente se conocen la mayoría de sus mecanismos, con la excepción tal vez del asma. Y es por ello que ahora la alergia se ha convertido en un área preferencial dentro de la inmunología.

**F. León:** Enlazando con la alergia, me gustaría añadir que es muy difícil realizar ensayos clínicos sobre ella, y ésta es una de las causas que frena el avance en los conocimientos científicos sobre esta enfermedad. Actualmente es imposible diseñar ensayos clínicos sobre alergias alimentarias, ya que no resultaría ético administrar un fármaco a 100 niños con alergia al cacahuete con el riesgo de poder inducir casos de muerte. Además, también surgirían problemas en ensayos de alergias respiratorias, como el asma, que dependen de una exposición ambiental a múltiples alérgenos no están caracterizados. Un ejemplo es el ensayo con unos fármacos muy eficaces en animales, que inhibían los receptores *toll-like* 9 y conseguían prevenir la sensibilización alérgica. Cuando consiguieron pasar a fase III, el grupo placebo condujo al fracaso del ensayo debido a que la temporada fue muy seca y la exposición ambiental al polen fue insuficiente. Es indudable que hay tratamientos muy interesantes desde el punto de vista científico, pero hay muchos tratamientos prometedores que acaban fracasando por aspectos logísticos y otros no relacionados con los ensayos clínicos.

**M. Juan:** Estoy de acuerdo con lo que habéis dicho, pero también creo que hay factores de sectorización en el nivel de estudio de nuevos tratamientos. Creo que la obtención de fármacos que paliaban los síntomas de la alergia y que minimizaban los cuadros clínicos más graves hizo que, al menos en investigación básica, los esfuerzos se centraran en otras enfermedades y tratamientos. Pero, por otro lado, para las empresas farmacéuticas, los tratamientos contra la alergia, como los antihistamínicos, son uno de los paradigmas de productos que han obtenido mayores beneficios.

**N. Prats:** Desde mi punto de vista, dado que provengo de la industria farmacéutica, comparto las opiniones anteriores. Hasta hace 10 años se confiaba en los corticosteroides y en los broncodilatadores para tratar la alergia respiratoria; hoy, debido al mayor conocimiento de la enfermedad y de la biología del sistema inmunitario, estamos muy interesados en nuevos fármacos inmunomoduladores, de modo que se están explorando nuevas dianas terapéuticas y nuevos mecanismos relacionados con la inmunomodulación.

**M. Juan:** Aprovecho para introducir otro elemento en el debate, que tiene que ver con que gran parte del desarrollo de las inmunoterapias está ligado al desarrollo biotecnológico. Durante las presentaciones hemos

visto procesos y metodologías que podrían usarse en el futuro, pero que para ello necesitan el soporte estructural de las empresas biotecnológicas. Por desgracia, en España hay relativamente pocas empresas biotecnológicas, por lo que el posible desarrollo en campos como el de la inmunología está limitado. A pesar de que en los últimos años la situación ha ido cambiando, en España tenemos un hándicap porque hay pocas empresas que puedan proporcionar soporte tecnológico a los grupos de investigación. Ésta es mi opinión, y no sé si será compartida. Tampoco sé si hay algún impedimento para que las empresas biotecnológicas puedan proporcionarnos ayuda.

**L. Álvarez-Vallina:** En este país hay fondos públicos suficientes, tanto en el ámbito estatal como en el autonómico, que permiten desarrollar proyectos interesantes. Pero el problema es que el sector financiero privado aún no ha dado un paso adelante, por lo que en la actualidad hay muy pocos fondos de capital de riesgo especializados que tengan suficientes recursos para financiar proyectos con cierta competitividad. Creo que nuestra plataforma tecnológica debería poder competir con plataformas extranjeras. Nuestro grupo de investigación ha podido desarrollar el proyecto gracias a recursos públicos, y ahora estamos viendo que el sector financiero no tiene confianza en las inversiones de riesgo. Además, tampoco tenemos una industria local lo bastante poderosa como para confiar en nuestros proyectos. Según mi opinión, el sector financiero debería apostar por el desarrollo científico.

**F. León:** Existe una vía intermedia que tampoco se explota en España, pero sí en otros países. Las industrias farmacéuticas pueden crear un fondo de inversión para invertir en biotecnología a cambio de conseguir los derechos de exclusividad para explotar el producto o la tecnología que se desarrolla. El problema es que en España no hay suficiente cultura científica como para que se invierta en ciencia, pero las empresas farmacéuticas sí saben que la ciencia es importante, por lo que ésta podría ser una vía intermedia.

**P. Franco de Sarabia:** Estoy de acuerdo en que, en primer lugar, hay una falta de fondos, y también en que hay una brecha entre la industria y la ciencia. Hace unos años, determinados sectores científicos se oponían de forma contundente a comercializar la ciencia para que llegara al público. Pero afortunadamente los tiempos han cambiado. La vía de financiación que ha comentado el Dr. León me resultó muy útil para iniciar mi propio proyecto empresarial. Pero el problema de las industrias españolas es que no son muy poderosas y perciben excesivos riesgos en este tipo de inversiones. Ello puede reducirse gracias a los fondos públicos, pero el problema llega cuando hay que escalar el proyecto y la inversión, es decir, cuando se necesitan de tres a cinco millones de euros para continuar con el proyecto. Lamentablemente, en este país no hay entidades que quieran realizar inversiones tan importantes. Como alternativa, nosotros alcanzamos acuerdos con inversores mejicanos, turcos y árabes dispuestos a invertir en biotecnología española. Es preciso, sin embargo, darles la suficiente confianza para hacerles ver que en España podemos generar riqueza con nuestra tecnología.

**A. Celada:** El objetivo de nuestro centro de investigación en el Parc Científic de Barcelona era que los investigadores pudiéramos interaccionar con las empresas. Sin embargo, en la actualidad no podemos decir que se haya conseguido aprovechar todo su potencial.

**L. Álvarez-Vallina:** La verdad es que felicito a los que habéis conseguido tantos recursos con los tiempos que corren. Quizá también se trata de un tema de experiencia. Nuestro grupo de investigación se ha puesto en contacto con varios fondos de inversiones y me sorprende que la mayoría no disponen de consultores o asesores científicos para poder ver el alcance científico del proyecto, excep-

to en fondos muy especializados. Por eso, hablar con ellos a veces es difícil porque no entienden lo que les contamos. Otro factor que también puede influir en la capacidad de obtener financiación es la trayectoria profesional del científico y su prestigio. Mi experiencia en este sentido es complicada. Creo que nuestro proyecto está bien, pero nos está costando mucho obtener suficiente financiación. Me parece que conseguirla es algo heroico, ya que el inversor local quiere candidatos definidos en fase II y III.

**P. Franco de Sarabia:** El desconocimiento de las fuentes de inversión no es un problema, ya que nadie espera que entiendan los aspectos científicos del proyecto, pero sí entienden de números y mercados. Si les habláis de mercados y de vuestro proyecto financiero, sí os entenderán. En relación con la experiencia y la trayectoria profesional, como en otros aspectos, se trata de una ley de finos equilibrios. En nuestro nuevo proyecto empresarial hay cuatro consejeros delegados de cuatro importantes industrias farmacéuticas. Sí que es verdad que los grupos de financiación nos reciben y tratan de manera diferente a otros grupos con menos experiencia.

**R. Vilella:** Uno de los principales obstáculos que nos encontramos los grupos pequeños de investigación que trabajamos en hospitales, y sobre todo con terapias celulares, es la propia Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cualquier manipulación en terapia celular, más allá de una centrifugación, se considera un medicamento y está sujeta a todas las restricciones y obligaciones de éstos, lo cual nos perjudica muchísimo porque alarga la duración de los proyectos financiados. Un ejemplo muy claro son los proyectos que aprobó la Dirección General de Terapias Avanzadas hace un par de años, que hoy día están prorrogados y la mayoría ni se han empezado; en realidad, pocos grupos han logrado empezar. Creo que sería importante conseguir una cierta flexibilidad que permitiera agilizar la ejecución de los procedimientos, tanto en grupos pequeños como en empresas.

**R. Pujol:** Desde un punto de vista general, creo que ha sido muy difícil poner en marcha empresas de biotecnología en España, pero ya hay unas cuantas que han triunfado. Se ha creado, además, la Asociación Española de Bioempresas (ASEBIO). Creo que si las empresas de biotecnología hicieran pedagogía, y los sectores públicos aprendieran de ellas, no sería tan difícil encontrar financiación para realizar todos nuestros proyectos. En relación con las terapias celulares y la dificultad para llevarlas a cabo, creo que el problema es distinto. En este caso, están empezando a surgir movimientos, sobre todo en Estados Unidos, que cuestionan la medicamentalización de la terapia celular y se pretende volver a considerarla como un procedimiento médico avanzado altamente regulado, pero no un medicamento. En la actualidad hay un rechazo a esta idea, incluso por parte de la población. Me gustaría saber vuestra opinión sobre esta medicamentalización de la terapia celular.

**A. Ribas:** Mi experiencia con la Food and Drug Administration ha sido enriquecedora. Cada vez que nos hemos dirigido a la agencia con un nuevo proyecto, nos han prestado ayuda a la hora de guiarnos durante la investigación. Un ejemplo de que una terapia celular puede ser viable comercialmente es el de Dendrion Corp. y Provenge. También es cierto que por cada ejemplo de éxito se producen innumerables fracasos. Antes el Dr. León nos decía que, a pesar de tener un medicamento efectivo, muchas veces los ensayos clínicos no dan los resultados esperados y el medicamento no sigue adelante. Creo que culpar a los reguladores no es una estrategia adecuada; hay que ser más lógicos. Este sistema de regulación nos ha permitido crear nuevas y mejores terapias, así como tratar mejor a los pacientes.

**A. González:** Me gustaría saber vuestra opinión sobre el eco que tuvo la noticia publicada en los medios de comunicación respecto a

la vacuna universal del Dr. Patarroyo. Según mi parecer, la comunidad científica que está trabajando en vacunas debería haber participado más activamente en la discusión, con una actitud crítica sobre la divulgación de este tipo de información que apareció en televisión, prensa escrita y radio.

**M. Juan:** Entiendo que se trata de un ejemplo más de lo que ocurre en general con la información científica y el periodismo. Es decir, no todos los artículos científicos que aparecen en los medios reflejan verazmente los temas que abordan. Si bien parece que la situación está mejorando, es un problema común en el que seguramente los científicos también tenemos parte de culpa, ya que no sabemos comunicar ni interaccionar con la prensa de una manera correcta.

**J. Piulats:** Precisamente este aspecto se planteó desde la Real Academia de Farmacia de Cataluña. Para poder reducir esta brecha, se ha creado una comisión formada por diez académicos, que pretende recuperar el papel de consultor tanto para la opinión pública como para aquellos organismos o autoridades que lo soliciten. Y en caso de que no se pida, la comisión podría dar una opinión independiente a los medios de comunicación sobre un problema sanitario o farmacológico de nuestra incumbencia.

**P. Alonso:** Hay muchos ejemplos del problema de la divulgación científica a través de los medios de comunicación. Si bien los periodistas científicos tienen una gran parte de responsabilidad, también creo que los científicos deberíamos estar más involucrados con la comunidad periodística.

**A. Celada:** Indudablemente, los medios de comunicación tienen parte de culpa en los problemas que se han mencionado. Sin embargo, no deberíamos olvidar tampoco la gran responsabilidad que tiene la clase política al establecer estrategias que favorezcan la investigación en nuestro país.