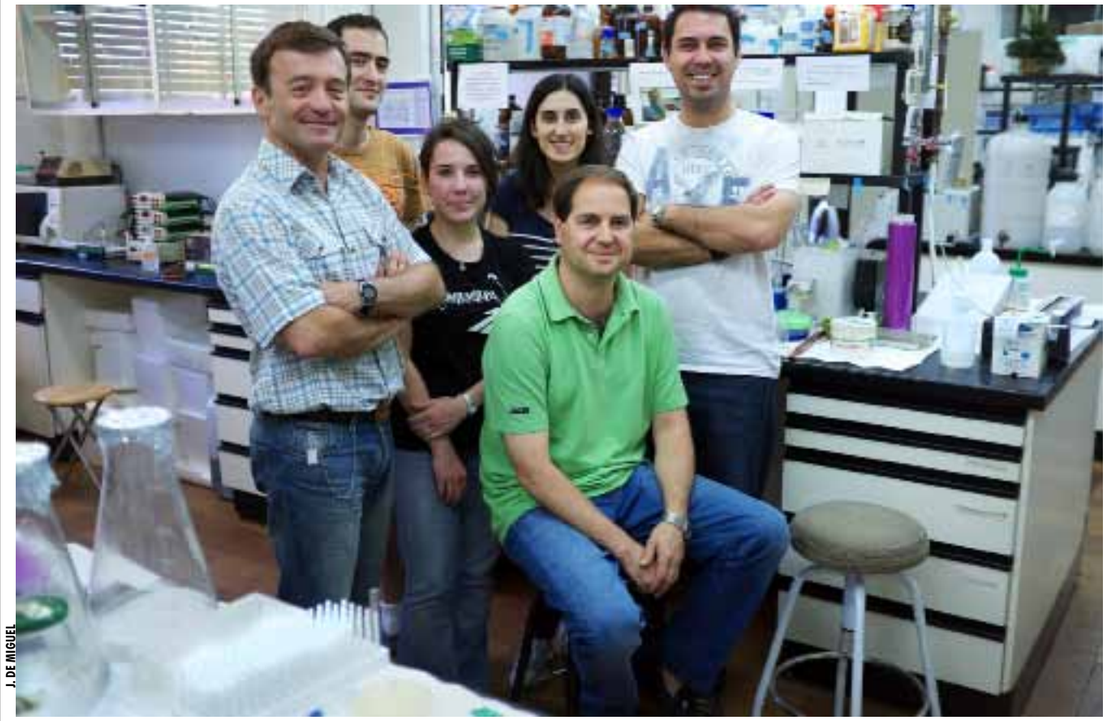


J. DE MIGUEL

Investigadores de la UCM producen una inmunotoxina específica para cáncer de colon

▶ LA INVESTIGACIÓN DEL GRUPO DE **PROTEÍNAS TÓXICAS** HA SIDO ACEPTADA POR LA REVISTA **PROTEIN ENGINEERING, DESIGN & SELECTION**

El grupo de investigación de Proteínas Tóxicas del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I de la UCM lleva tres décadas trabajando con toxinas de naturaleza proteica. José Gavilanes empezó a trabajar en el tema de las interacciones lípido-proteína e inició, a principios de los 80, el trabajo con la alfa-sarcina, que junto con la ricina son las dos toxinas más potentes que se conocen.

Álvaro Martínez del Pozo y Javier Lacadena, dos miembros del grupo de investigación, explican que hay una serie de "proteínas solubles (a pesar de que son capaces de interaccionar con membranas) que son tóxicas por distintos motivos". Algunas de estas proteínas entran en la célula y ahí son capaces de romper o inhibir la maquinaria de síntesis de proteínas (que se halla en el ribosoma), y eso hace que al no poder sintetizarlas, las células mueran. Dentro del grupo de ribonucleasas producidas por hongos, la proteína estrella, la que han estudiado más es la alfa-sarcina, tan tóxica que una única molécula es capaz de matar una célula.

Tras 30 años de estudio de cómo es la estructura de la alfa-sarcina, de por qué permite que esa estructura desempeñe una función concreta y de cómo es capaz de matar la célula, los investigadores han dado la vuelta al trabajo y han buscado la manera de aplicar ese conocimiento al tratamiento y terapia para el cáncer. Admiten, "que eso no implica que vayamos a curar el cáncer al menos de aquí a 30 ó 40 años, pero sí que es una herramienta más".

DE MOMENTO SE HA PROBADO SU EFICACIA EN CULTIVOS CELULARES IN VITRO. SU APLICACIÓN PARA CASOS CLÍNICOS PODRÍA DEMORARSE VARIAS DÉCADAS

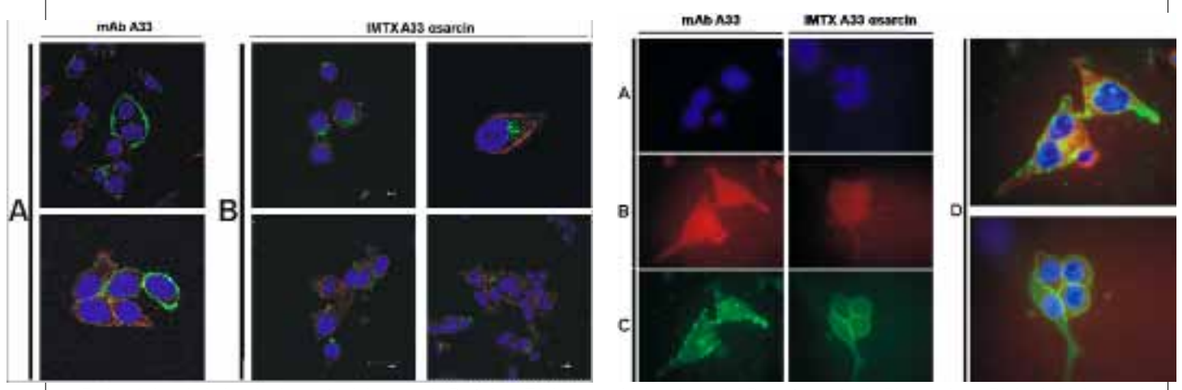
El origen de este trabajo parte de una idea que tiene más de un siglo, propuesta por Paul Ehrlich, que luego fue premio Nobel de Medicina, que hablaba de "balas mágicas". Cuando uno piensa en un tratamiento contra el cáncer y otras enfermedades, las terapias convencionales que se hacen, tienen efectos secundarios y daños colaterales porque afectan no sólo a las células enfermas. La idea de la "bala mágica" es unir algo, como una proteína que mata células, a otra parte capaz de reconocer algo que es específico de esa célula cancerosa. Con eso los investigadores del grupo de Proteínas Tóxicas fabrican "un arma inteligente que sólo interactúa con la célula tumoral, la reconoce, introduce la toxina y la mata".

Las células tumorales son distintas a las normales entre otras cosas porque en su superficie expresan, o producen, proteínas conocidas como antígenos o marcadores tumorales. Frente a cada marcador hay un anticuerpo que lo reconoce de manera específica. Lo que se ha hecho en la UCM es coger no todo el anticuerpo (que es una molécula muy grande), sino solamente la parte que reconoce a ese marcador, y mediante técnicas de ingeniería de proteínas le han unido la enzima, la alfa-sarcina. Con eso han logrado que esta inmunotoxina sólo actúe en presencia de células tumorales con el marcador específico. En este caso concreto han trabajado con un marcador muy frecuente de cáncer de colon. De hecho aparece en el 95 por ciento de casos de este tipo de cáncer.

Los investigadores reconocen que de momento la inmunotoxina funciona en cultivos celulares in vitro. "El siguiente paso es tratar de hacer ensayos in vivo, con modelos animales. Ya se han hecho algunos pocos, y los resultados han sido positivos pero sólo de manera muy preliminar". Advierten los investigadores que su aplicación en casos clínicos, si es que llega algún día, podría demorarse todavía varias décadas, porque hace falta mucha investigación para garantizar que es un tratamiento válido y eficaz.

El anticuerpo con el que han trabajado los investigadores lo produjeron en Estados Unidos, en la Universidad de Cornell con la que colabora el grupo. Dos de sus miembros, Nelson Carreras Sangrà y Jaime Tomé Amat han hecho allí estancias. El trabajo que aparece en *Protein Engineering, Design & Selection* lo firman ellos dos, pero también el estadounidense Carl A. Batt, de la Universidad de Cornell, y los miembros del grupo de Proteínas Tóxicas, Lucía García Ortega, Mercedes Oñaderra, Álvaro Martínez del Pozo, José Gavilanes y Javier Lacadena. ■

TEXTO: JAIME FERNÁNDEZ

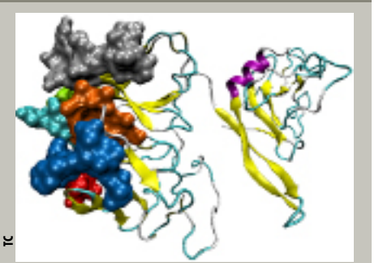


En la página de la izquierda, parte del grupo de Proteínas Tóxicas en el laboratorio del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I. Sobre estas líneas y debajo, imágenes realizadas por el grupo de investigación. Debajo se puede observar un modelo de la estructura que tendría la inmunotoxina. La parte de la izquierda corresponde con el dominio marcador y la parte de la derecha sería el dominio tóxico.

UNA DE LAS CLAVES DE LA INVESTIGACIÓN

Se utiliza una toxina de origen fúngico

Álvaro Martínez del Pozo y Javier Lacadena explican que en otros experimentos, en la parte tóxica se suelen utilizar toxinas que provienen de bacterias o de plantas. En su caso, utilizan una toxina de origen fúngico, y el anticuerpo además está humanizado. "Normalmente los anticuerpos monoclonales se producen a partir de murinos (ratas y ratones), pero si se introduce algo de un ratón en un ser humano, el sistema inmune lo reconoce como extraño y lo ataca. Al humanizarlos, eso evita la respuesta inmune por parte del anticuerpo". Por cierto, esta técnica de humanización es por lo que le han concedido el premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica 2012 al británico Gregory Winter.



TC

Una ventaja de que la toxina sea de origen fúngico es que los investigadores la producen en levadura y eso permitiría, "sobre el papel, producirlo en grandes cantidades".

El utilizar toxinas fúngicas fue algo que se les ocurrió a los miembros del grupo de Proteínas Tóxicas tras tres décadas de estudio continuado.