

NANO-ANTICUERPOS BACTERIANOS CONTRA EL CÁNCER



Microfotografía microscopio electrónico: células inmunes (azul) atacando a una célula tumoral.

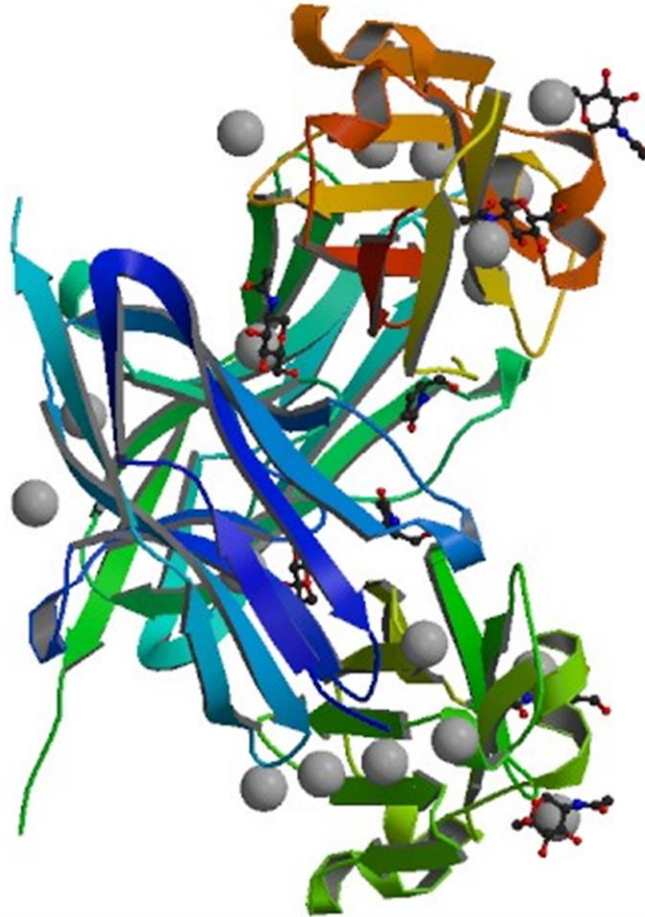
Una novedosa estrategia contra el cáncer consiste en el uso de bacterias reprogramadas genéticamente para destruir tumores. Este tipo de tratamiento se encuadra en las denominadas [terapias dirigidas](#), en el sentido de su especificidad, a diferencia de la [quimioterapia clásica](#), muy *yatrogénica*.

Los primeros experimentos se han realizado en ratones (estudio publicado en [Nature Medicine](#)). De momento, se considera que los resultados no son extrapolables a los tumores humanos, de mucho mayor tamaño que los de los roedores.

Las células cancerosas desarrollan argucias para soslayar al sistema inmunitario. Una de las formas de eludir la inmunidad es mediante la expresión del *gen cd47*.

De manera habitual, el *gen cd47* codifica la síntesis de una proteína (*CD47*) que se expresa en la membrana de los hematíes [CD es el acrónimo de

Cluster of Differentiation]. Los glóbulos rojos *jóvenes* tienen una elevada densidad de esta proteína (*CD47*) en su membrana, actuando a modo de *escudo protector* frente a la destrucción por el sistema inmunitario.



Modelo tridimensional de la proteína CD47

Sin embargo, a medida que los hematíes envejecen (su vida media suele ser de dos meses), la membrana va perdiendo moléculas de esta proteína. Ello representa una *señal* para que las células inmunitarias destruyan los hematíes *viejos*.

Las células de algunos tipos de cáncer activan el *gen cd47*, sintetizando la proteína *CD47*, estrategia mediante la que soslayan el ataque por las células inmunitarias. Las células malignas quedan así protegidas frente al sistema inmune; continúan dividiéndose y el tumor crece de modo masivo y disruptivo.

La estrategia es conceptualmente simple: desarrollar anticuerpos contra la proteína de membrana *CD47*, anulando su efecto de *escudo protector* frente al sistema inmunitario.

El problema es cómo hacer llegar estos anticuerpos al tumor donde han de ejercer su acción. Es preciso hallar un *transportador* de los anticuerpos (*anti-CD47*) hasta el tumor, evitando que actúen en otros lugares en los que podrían ser muy dañinos (por ejemplo, los hematíes).

El vehículo que [Nicholas Arpaia](#), inmunólogo, y [Tal Danino](#), biólogo sintético, pensaron como factible eran bacterias.

En el año 2016 *Tal Danino* ya participó en un proyecto de investigación consistente en modificar bacterias para que se convirtieran en micro-fábricas de medicamentos para combatir tumores.

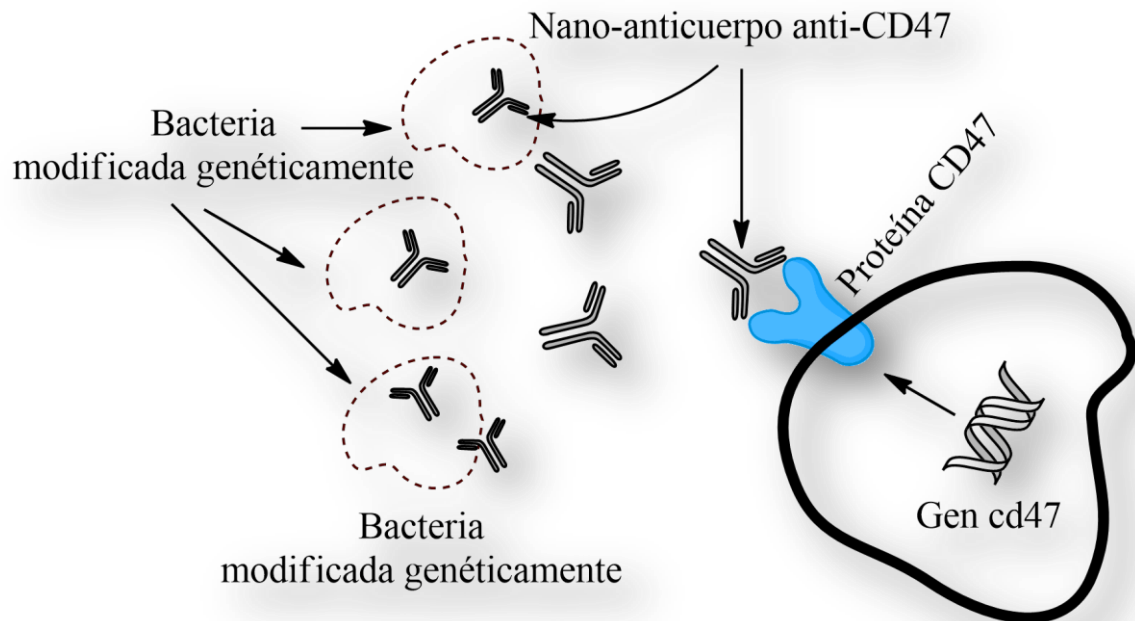
Sin embargo, las bacterias no pueden sintetizar anticuerpos, moléculas de enorme tamaño molecular.. La solución consistió en desarrollar una versión diminuta de estos anticuerpos (en realidad, fragmentos del anticuerpo completo con capacidad de engarzarse al antígeno, en este caso la proteína de membrana *CD47*). A esta versión miniaturizada de los anticuerpos se les denomina nano-anticuerpos, resaltando con esta denominación su exiguo tamaño molecular.

Estos nano-anticuerpos, no solo son suficientemente pequeños para que las bacterias puedan sintetizarlos, sino que son mucho más potentes que los anticuerpos convencionales, al tener mayor afinidad por los antígenos contra los que están fabricados.

Se insertaron en el genoma bacteriano los genes que codifican estos nano-anticuerpos. Una vez modificadas genéticamente, las bacterias se introdujeron (cinco millones de bacterias) en los tumores de los ratones.

Las bacterias también se habían modificado genéticamente en otro sentido: se programaron para su apoptosis. Tras su auto-lisis derramaban los nano-anticuerpos; y éstos se engarzaban con las proteínas *CD47* (contra el que se habían fabricado). Las proteínas de membrana bloqueadas mediante los nano-anticuerpos perdían su *camuflaje* y sucumbían al ataque por las células inmunitarias. Otras moléculas bacterianas liberadas tras la lisis

estimulaban la reacción inmunitaria. Esta circunstancia incidental potenciaba la reacción inmune frente al tumor, desprovisto de su *escudo* en forma de proteínas *CD47*.



No todas las bacterias se *suicidaron* (apoptosis); las supervivientes comenzaron a proliferar en el tejido tumoral. Cuando la población bacteriana alcanzó un cierto nadir, se activó el mecanismo insertado de auto-lisis, liberando una segunda remesa de *nano-anticuerpos*. Es como si hubiese programado una *dosis de recuerdo*.

Las bacterias actuaron como un verdadero «caballo de Troya» microscópico.

Los *nano-anticuerpos* que difundieron al interior de las células en razón de su reducido tamaño molecular también fueron eliminados por las células inmunitarias del organismo.

Se produjo un inesperado beneficio adicional: tras inyectar las bacterias modificadas genéticamente en una masa tumoral, otros tumores experimentales en otras localizaciones del organismo del animal también se encogieron. Las bacterias modificadas genéticamente ¿*enseñaban* al sistema inmunitario a reconocer otras células malignas?

Tal Danino cofundó [GenCirq](#), una compañía para proseguir y consolidar sus investigaciones acerca de bacterias reprogramadas contra el cáncer.

El ambicioso objetivo de esta empresa es desarrollar una formulación oral con bacterias reprogramadas que puedan dispersarse en las metástasis, el gran problema de cualquier tratamiento anticanceroso. Por limitaciones metodológicas el primer abordaje son las metástasis hepáticas.

Otra potencial utilidad de las investigaciones de *Tal Danino* es la [detección del cáncer en muestras de orina mediante probióticos](#).

La utilización de bacterias para combatir el cáncer es un área de creciente interés. Un ejemplo lo representa [Tim Lu](#), biólogo computacional del M.I.T. ([Massachusetts Institute of Technology](#)) y cofundador de la compañía *Synlogic Therapeutic* dedicada a la reprogramación de bacterias con fines anticancerosos.

Zaragoza, a 9 de julio de 2019

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza