

# SEBBM DIVULGACIÓN

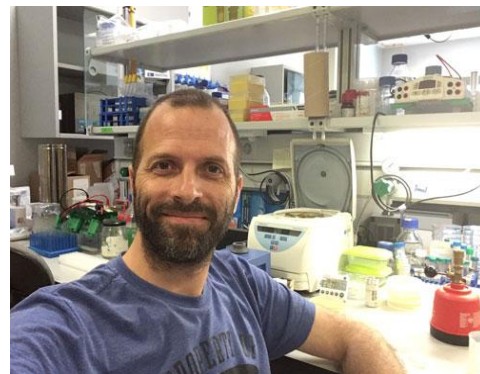
## LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

### Ingeniería de proteínas, la nueva forma de enfrentarse a la enfermedad celiaca

DOI: [http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv\\_RPC.2019.09.1](http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2019.09.1)

José F. Ruiz

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Sevilla



#### Biografía

*José F. Ruiz es Profesor Contratado Doctor de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad de Sevilla. Se licenció en Bioquímica por la Universidad de Granada y obtuvo el título de Doctor en la Universidad Autónoma de Madrid, donde contribuyó a identificar y caracterizar nuevas ADN polimerasas dedicadas a la reparación y variabilidad del genoma humano. Tras diversas etapas post-doctorales se incorporó como investigador Ramón y Cajal a la Universidad de Sevilla, donde investiga los mecanismos que mantienen la estabilidad del genoma en las células. Además de ser un apasionado de la investigación y de su labor docente, está muy comprometido con la divulgación científica.*

#### HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion\\_29](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29)

#### Resumen

**La enfermedad celiaca consiste en la imposibilidad de digerir el gluten, y la única alternativa es mantenerlo ausente de la dieta. Recientemente se ha diseñado un enzima que podría ayudar a digerirlo. Los ensayos clínicos que se están llevando a cabo con ella podrían llevar a su comercialización, y mejorar la calidad de vida de los celíacos.**

#### Summary

**Celiac disease is the inability to digest gluten, and the only alternative is to keep it absent from the diet. Recently, an enzyme has been designed that could help digest gluten. The clinical trials that are being conducted with it could lead to its commercialization, and improve the quality of life of celiacs.**

Uno de los grandes motores de la ciencia es, sin duda alguna, la ilusión por hacer algo que ayude a los demás. Esto fue lo que animó a un grupo de estudiantes de la Universidad de Washington (UW) a comenzar un proyecto de investigación para mejorar la calidad de vida de sus conocidos y familiares afectados por la enfermedad celiaca.

La enfermedad celiaca es una dolencia muy extendida en el mundo actual, afectando a 1 de cada 100 personas, aunque muchos afectados lo desconocen al no haber sido diagnosticados. La enfermedad se origina por la incapacidad

para digerir completamente el gluten, o, más concretamente, uno de sus componentes proteicos (gliadina), que está presente en la mayoría de cereales. Esta incapacidad da lugar a fragmentos de gliadina que son reconocidos como moléculas extrañas por el organismo, provocando una reacción autoinmune en el intestino. Esta respuesta inmunológica va a generar molestias gastrointestinales agudas y puede derivar en una serie de graves problemas de salud, como malnutrición, debilidad o problemas de crecimiento. De no ser tratada correctamente, esta situación puede incluso agravarse, originando infertilidad, otras enfermedades autoinmunes o incluso cáncer. Cuando a un celiaco se le diagnostica la enfermedad, además de informarle sobre todo lo anterior, se le indica que el único tratamiento posible en la actualidad es una dieta sin gluten estricta y para toda la vida.

A los estudiantes de la UW se les ocurrió que podían desarrollar una terapia oral que permitiera a los celíacos comer cada día con normalidad. Para ello, tratarían de diseñar una nueva proteína, concretamente una proteasa, capaz de digerir correctamente el gluten. Las proteasas son enzimas que degradan a otras proteínas, es decir, rompen los enlaces químicos que mantienen unidos los eslabones con los que están hechas las proteínas: los aminoácidos. Nuestro organismo, tras haber ingerido alimentos, secreta una variedad de proteasas al

tubo digestivo, como la pepsina, la tripsina o quimotripsina. Éstas van a degradar todas aquellas proteínas presentes en esos alimentos, dando lugar, entre otras cosas, a los productos derivados del gluten. La nueva proteasa diseñada rompería la gliadina que los celíacos son incapaces de degradar por sí mismos. En este punto aparecía el primer obstáculo: ¿cómo conseguir una proteasa que, tras ser administrada oralmente, fuera capaz de soportar las condiciones tan exigentes que existen en el tubo digestivo del ser humano? En la pared del estómago existen células que secretan el jugo gástrico, una solución de ácido clorhídrico suficiente como para crear un ambiente ácido (pH 1,5-2,0). Esto es esencial para desnaturalizar las proteínas ingeridas en la dieta y que éstas sean más asequibles a la acción posterior de las proteasas. Así, para poder desarrollar una terapia oral eficiente lo primero que había que conseguir era una proteína resistente al pH ácido del estómago, para que al ser ingerida en forma de pastilla no fuera destruida. La solución fue muy brillante, entre otras cosas por su sencillez: recurrir a proteasas de alguno de los microorganismos presentes en la naturaleza capaces de habitar en condiciones de pH ácido (acidófilos). Los jóvenes científicos eligieron la bacteria aeróbica *Alicyclobacillus sendaiensis*.

En este punto aparecía el segundo gran obstáculo del proyecto. Las proteasas, como en general todas las enzimas, han sido modeladas a lo largo de la evolución para actuar sobre moléculas específicas, no de una forma generalizada. Dicho de otra manera, no todas las proteasas son capaces de cortar los mismos enlaces químicos. Así, la bacteria seleccionada, al no digerir habitualmente cereales, no posee ninguna proteasa capaz de reconocer y degradar las moléculas de gluten/gliadina. La solución a este problema la proporcionó el Dr. David Baker, director del *Institute for Protein Design* de la UW y experto en el diseño de nuevas proteínas mediante algoritmos matemáticos y modelos computacionales. Este investigador les

propuso a sus estudiantes usar una proteasa de la bacteria acidófila como estructura de base y modificarle algunos de sus aminoácidos para que pudiera reconocer las moléculas de gliadina manteniendo su actividad proteolítica. Las enzimas poseen centros activos o catalíticos formados por un grupo reducido de aminoácidos que están dispuestos de manera específica para poder catalizar la reacción enzimática para la que han sido diseñadas. Modificando esos aminoácidos, se podía cambiar la especificidad de la proteasa para que fuera capaz de degradar la gliadina sin perder su resistencia al pH ácido. Así pues, los estudiantes diseñaron computacionalmente diferentes combinaciones de aminoácidos y, posteriormente, sintetizaron y purificaron las nuevas versiones de la enzima en el laboratorio mediante técnicas básicas de ingeniería genética y bioquímica. Después de analizar más de 100 versiones, identificaron una variante de la proteasa de partida que era capaz de degradar eficientemente el gluten. Dado que la proteasa original se llamaba kumamolisin, a la nueva enzima la denominaron KumaMax.

El Dr. Baker y sus estudiantes crearon una pequeña compañía biotecnológica (*PvP Biologics*) para mejorar aún más la eficiencia catalítica de la KumaMax en la degradación de la gliadina, obteniendo

excelentes resultados. Para conseguir convertir KumaMax en medicamento y que sea comercializado, la nueva terapia tendrá que ser probada en ensayos clínicos, que determinarán si es seguro y efectivo para los pacientes. Esta nueva fase dio comienzo el pasado año, con dos ensayos clínicos desarrollados por una potente compañía farmacéutica. En un futuro no muy lejano podremos verificar si esta novedosa terapia oral consigue digerir el gluten en los celíacos, un avance que podría cambiar la vida de muchas personas en el mundo.

#### Referencias

- Beyond Celiac Association: <https://www.beyondceliac.orghttps://www.beyondceliac.org>
- Celiac Disease Foundation: <https://celiac.org/about-celiac-disease/what-is-celiac-disease/>
- Mayo Clinic, Síntomas y causas de la celiacía: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/celiac-disease/symptoms-causes/syc-20352220>
- David Baker, el mago de las proteínas: <https://www.sciencemag.org/news/2016/07/protein-designer-aims-revolutionize-medicines-and-materials>
- Clinical Trials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594331?term=PvP+Biologics>
- PvP Biologics: <https://www.pvpbio.com>

Figura. Una nueva terapia oral para atenuar la enfermedad celiaca. Fuente: *PvP Biologics*.

