

SEBBM DIVULGACIÓN

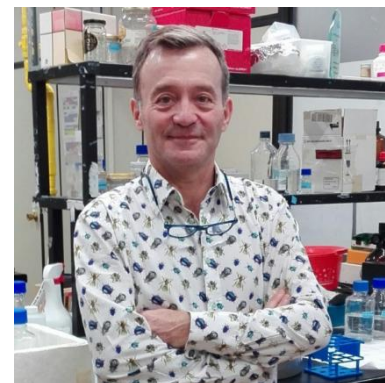
LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

Convertir toxinas en tratamientos... Si no puedes con tu enemigo, ¡únete a él!

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2020.04.1

Álvaro Martínez del Pozo

Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de CC. Químicas, Universidad Complutense de Madrid



Biografía

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la UCM. Licenciado en Ciencias Químicas (Bioquímica) en 1981. En 1986 obtuvo el título de doctor. En ambos casos se le concedió el Premio Extraordinario. Un año después se desplazó a la Universidad Rockefeller (Nueva York), donde llevó a cabo una estancia posdoctoral de dos años. A su vuelta, ya como Profesor Titular, se reincorporó al Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la UCM. Posteriormente, ha realizado varias estancias más en la propia Universidad Rockefeller, en la de Northeastern y en la de Kioto. Su trabajo se centra en la comprensión del mecanismo de acción de proteínas tóxicas capaces de interactuar con membranas. Ha publicado numerosos artículos en revistas internacionales, un libro de texto y dos de carácter divulgativo-histórico. Mantiene una activa labor divulgadora a través de conferencias, talleres, seminarios, redes sociales y el programa de RNE-Radio5 "A hombros de gigantes".

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

Los venenos son complejas mezclas de moléculas naturales, nada saludables. Su estudio brinda la oportunidad de encontrar moléculas biotecnológicamente útiles. Describimos el ejemplo de una ribotoxina fúngica empleada en la construcción de macromoléculas antitumorales basadas en su fusión con elementos de anticuerpos específicos contra células de cáncer de colon.

Summary

Poisons are complex mixtures of natural molecules, not at all healthy. Their study provides the opportunity to find biotechnologically useful molecules. We describe the example of a fungal ribotoxin used in the construction of anti-tumour macromolecules based on its fusion with elements of specific antibodies against colon cancer cells.

¿Natural es lo mismo que saludable?

En nuestra sociedad, la palabra *natural*, por contraposición a *artificial*, es sinónimo de saludable... Sin embargo, ¿sabemos definir qué es artificial? ¿O qué es natural? Si acudimos al diccionario de la RAE, veremos que para *artificial* sólo hay cuatro acepciones. La primera es la que nos interesa: "*Hecho por mano o arte del hombre*". Resulta que el ser humano no forma parte de la de la Naturaleza... (¿?).

¿Qué es entonces lo *natural*? ¿Todo lo que no es obra del hombre?

Volviendo al diccionario, comprobaremos que la confusión es total: 16 acepciones diferentes... Pero *natural* viene de Naturaleza donde rige la *ley del más fuerte*, ni más ni menos. De una forma u otra, la evolución ha seleccionado a los más aptos, que prevalecen sobre los peor adaptados. Una ley inmisericorde que, con todos los matices que se quieran señalar, sólo se rompe cuando el ser humano interviene, por medios totalmente "artificiales", contra esta fatídica maldición natural.

Creo que entonces convendremos en que existen infinidad de productos naturales que no sólo no son saludables, sino que resultan ser extremadamente tóxicos. Muy especialmente aquellos que son producidos por organismos microscópicos, como muchas bacterias y hongos, y por las plantas que, aunque macroscópicas, no pueden huir de sus enemigos.

Conoce a tu enemigo...

Los venenos son perfectamente naturales, pero nada saludables... Están compuestos por complejas mezclas de toxinas, que también son productos naturales. Sólo tenemos que acudir a una fuente de información tan corriente como la Wikipedia para descubrir cómo una TOXINA es "*una sustancia venenosa producida por células vivas de animales, plantas, bacterias u otros organismos biológicos. Están excluidas de esta definición las sustancias creadas por procesos*

artificiales" (1). Vamos, que el antinatural ser humano no produce toxinas... sino otras cosas, muy artificiales, pero ciertamente saludables, como la anestesia, la asepsia o las vacunas, por ejemplo. Si además la toxina es una proteína, estaremos hablando entonces de una molécula enorme, muy compleja y repleta de matices a nivel molecular. Una molécula contra la que será difícil defenderse. Habrá que conocerla bien, si queremos contrarrestar su efecto.

En 1965 se descubrió que un hongo microscópico, aunque bautizado como *Aspergillus giganteus*, secretaba una proteína, de nombre α -sarcina, con capacidad para inactivar todos los ribosomas conocidos. El ribosoma es la compleja máquina molecular que produce las proteínas. Si se para, las células se quedan sin las piezas que necesitan para funcionar, y mueren. De los miles de enlaces fosfodiéster presentes en el ARN que forman los ribosomas, a la α -sarcina le basta con romper sólo uno, muy concreto, para volverlos completamente inoperantes. Por su importancia, este enlace está presente en todos los ribosomas. Decimos que la α -sarcina es una *ribotoxina fúngica* (2). Muchas plantas producen otro tipo de toxinas que ejercen idéntico efecto. No cortan el ARN, pero eliminan una de sus bases nitrogenadas, en el mismísimo sitio en el que actúa la α -sarcina. Y las células también se mueren. En este caso, gracias a la serie *Breaking bad*, la proteína más conocida de la familia es la *ricina*, producida por las

semillas del ricino (3).

Sin embargo, y dado que ambas proteínas son extracelulares, primero deben entrar en las células que constituyen su diana para ejercer su acción ribotóxica. Esta entrada constituye el paso limitante de su acción. La ricina juega con ventaja: es capaz de ser reconocida por un receptor específico de la membrana de las células humanas, que facilita su entrada y su acceso al ribosoma. La α -sarcina no... no es tan letal para los humanos. Tras casi treinta años de estudio, ahora sabemos que su diana natural son los insectos (4), no los mamíferos.

Si no puedes con tu enemigo, júnete a él!

¿Cómo utilizar entonces esta proteína insecticida contra un enemigo aún mayor: el cáncer? Sun Tzu, un estratega chino que hace 25 siglos redactó un tratado titulado "El arte de la guerra", nos da la clave: *Si no puedes con tu enemigo, júnete a él!* Si lográsemos que la α -sarcina reconociese específicamente la membrana de células tumorales, y la atravesase, habríamos puesto a trabajar a esta proteína en nuestro beneficio. Y en esto nos hemos empeñado durante más de una década.

Artificialmente, fabricamos un tipo de moléculas quiméricas, que no existen en la naturaleza, llamadas INMUNOTOXINAS. Están basadas en la fusión de los elementos de reconocimiento específicos de un anticuerpo con una toxina letal que, en nuestro caso, es la α -sarcina (5).

Dominios variables de anticuerpos monoclonales que reconocen proteínas superficiales que sólo están presentes en células de cáncer de colon. La inmunotoxina, entonces, sólo se une a ellas. Facilita la entrada de la α -sarcina y sólo mueren las células tumorales, no las sanas. ¡Y funcionan en ratones inmunodeprimidos! (5-7) ¿Quiere esto decir que hemos descubierto una cura contra el cáncer? Ciertamente, no todavía... Pero hemos abierto una vía que merece ser explorada y, desde luego, el futuro no está escrito.

Referencias

(1)<https://es.wikipedia.org/wiki/Toxina>
 (2)https://es.wikipedia.org/wiki/Ribotoxina_f%C3%B4ngica
 (3)<https://breakingbad.fandom.com/es/wiki/Ricina>
 (4) Olombrada M, Lázaro-Gorines R, López-Rodríguez JC, Martínez-Del-Pozo A, Oñaderra M, Maestro-López M, Lacadena J, Gavilanes JG, García-Ortega L (2017). Fungal Ribotoxins: A Review of Potential Biotechnological Applications. *Toxins* 9, E71.
 (5) Tomé-Amat J, Olombrada M, Ruiz-de-la-Herrán J, Pérez-Gómez E, Andradás C, Sánchez C, Martínez L, Martínez-Del-Pozo A, Gavilanes JG, Lacadena J (2015). Efficient in vivo antitumor effect of an immunotoxin based on ribotoxin α -sarcin in nude mice bearing human colorectal cancer xenografts. *Springer plus* 4, 168.
 (6) Lázaro-Gorines R, Ruiz-de-la-Herrán J, Navarro R, Sanz L, Álvarez-Vallina L, Martínez-Del-Pozo A, Gavilanes JG, Lacadena J(2019) A novel Carcinoembryonic Antigen (CEA)-Targeted Trimeric Immunotoxin shows significantly enhanced Antitumor Activity in Human Colorectal Cancer Xenografts. *Sci Rep.* 9, 11680.
 (7) Ruiz-de-la-Herrán J, Tomé-Amat J, Lázaro-Gorines R, Gavilanes JG, Lacadena J (2019) Inclusion of a Furin Cleavage Site Enhances Antitumor Efficacy against Colorectal Cancer Cells of Ribotoxin α -Sarcin- or RNase T1-Based Immunotoxins. *Toxins* 11, E593.

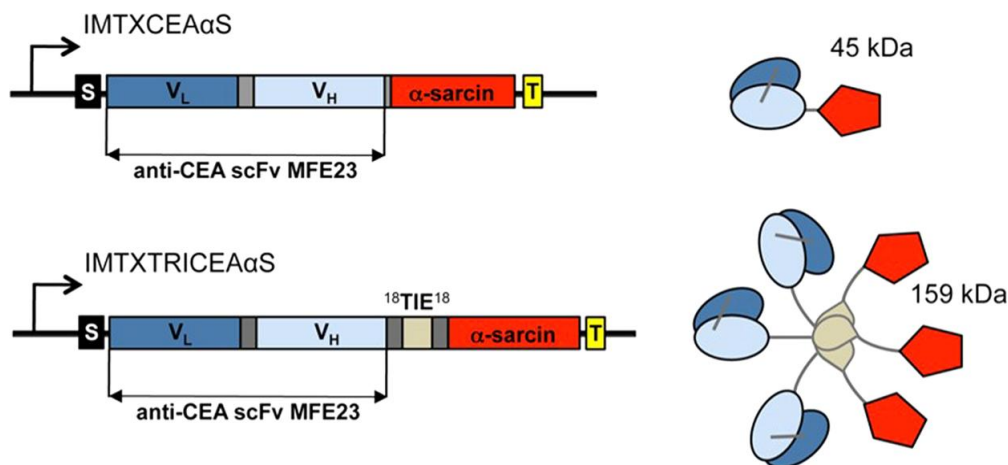


Figura 1. Dos tipos de inmunotoxina basados en la α -sarcina (sacada de la referencia 6. Todas las referencias son de libre acceso).