

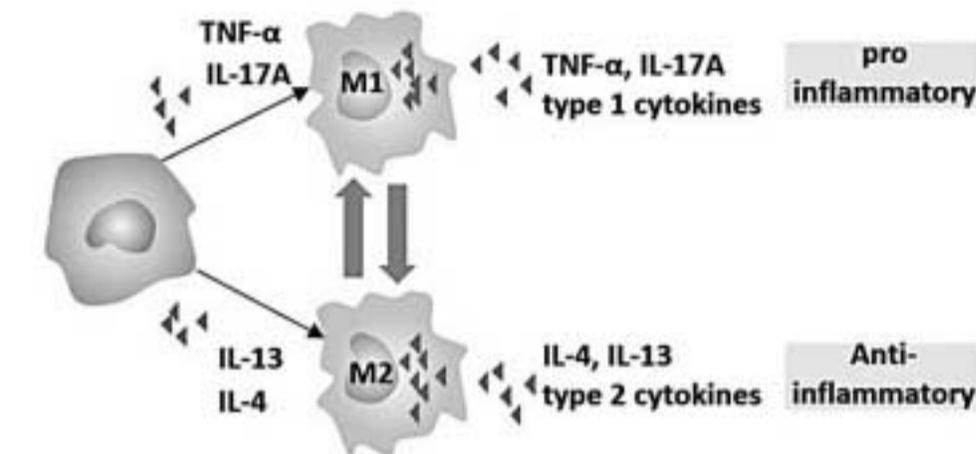


● Diversos campos de estudio nos muestran la increíble diversidad de este sistema de defensa

Biotechnología: en ayuda del sistema inmunológico

No podemos olvidar el riesgo que corrimos durante la pandemia del Covid-19 y como la ciencia, en un tiempo record, puso a nuestra disposición una vacuna que nos permitió volver a vivir con lo que denominamos normalidad. Durante los meses en que se inició el proceso de vacunación oímos hablar mucho de cómo la vacuna actuaba y permitía que adquiriéramos inmunidad ante el amenazante virus. En Ciencia abierta hemos hablado de los descerebrados movimientos antivacunas que aparecieron durante la pandemia. Hoy, siguiendo nuestra divulgación sobre la investigación biotecnológica, traemos tres ejemplos de investigaciones con elementos del sistema inmunológico y podremos ver a diferentes niveles, del celular al molecular, la enorme complejidad de un sistema orgánico que nos defiende de las amenazas externas y cómo las herramientas de la biotecnología nos pueden ayudar a potenciar su benefactora acción.

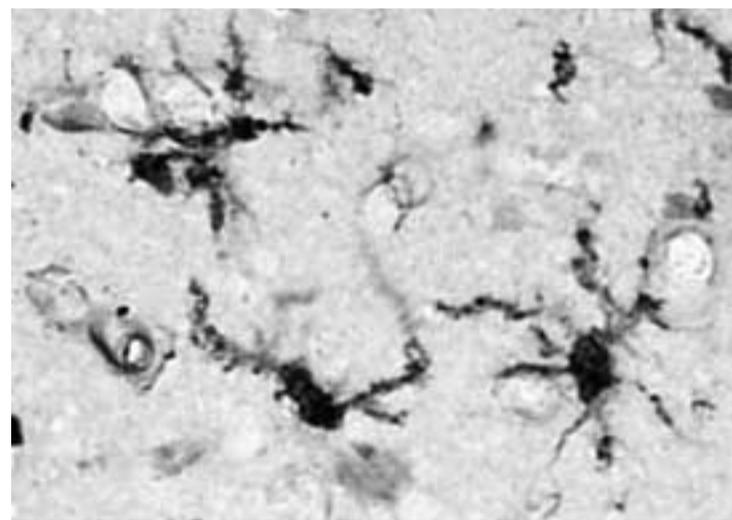
Todos sabemos que las células constituyentes de nuestro cerebro son las neuronas, ellas son las encargadas de recibir, procesar y transmitir la información, y en buena parte ellas definen quienes somos. Francisco Membrive nos llama la atención sobre que las neuronas no se encuentran solas, pues en el cerebro hay otros muchos tipos de células llamadas glía, las cuales se encargan de ayudar a las neuronas para que estas puedan hacer su función sin ningún percance, dando soporte y protección a las neuronas. Hay diversos tipos de células de la glía: astrocitos, oligodendrocitos y células de la microglía. Estas últimas se encuentran en todo el cerebro y la médula espinal. Su función biológica exacta no se entendía bien en el pasado, pero hoy sabemos que la microglía es una parte importante del sistema inmunológico del cerebro. La microglía actúa como una especie de 'policía', ya que van patrullando el cerebro buscando cualquier cosa que pueda ser un peligro para el organismo: bacterias, virus, células muertas o células cancerígenas. Cuando encuentran esta amenaza, se activan sufriendo un cambio en su forma y estructura, y llaman a otras células microgliales para luchar y eliminar el peligro, normalmente comiéndoselo mediante un proceso de fagocitosis. La microglía tam-



Moléculas que diferencian a los tipos de macrófagos.

bién ayuda a mantener el cerebro limpio, como un 'basurero', eliminando los desechos y toxinas que se pueden acumular con el tiempo. Además, también quita las células muertas que pueden generarse de forma espontánea o después de una lesión. Cuando hay una lesión en el cerebro, la microglía es la encargada de arreglar todo y dejarlo como antes, eliminando todos esos restos y liberando sustancias químicas que ayudan a la reparación del tejido. En definitiva estas células, con sus diversas funciones, son esenciales para el desarrollo del cerebro. En la actividad de estas células, en esos procesos de activación para su funcionamiento, se ha observado que es fundamental el papel de unas vesículas extracelulares (exovesículas). La actuación como policía y/o basurero de estas células necesita de mucha información adecuada para funcionar correctamente. Membrive estudia el proceso de activación de estas células bajo distintos estímulos, en específico frente a esas exovesículas, pequeños "bolsillitos" de información que liberan las células al medio. El estudio del sistema de activación microglial en condiciones normales y su posible alteración durante enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer o el Parkinson está en su punto de mira. Hay mucho por descubrir.

La función de la microglía es algo desconocida, sin embargo el papel de los macrófagos nos resulta algo más familiar. Es bien sabido su papel como activador del sistema inmune, pero existen diferentes tipos de macrófagos. Clásicamente, se han diferenciado dos tipos de macrófagos: M1 o proin-



Células de microglía al microscopio.

flamatorios y M2 o antiinflamatorios, viéndose implicadas numerosas moléculas en la diferenciación hacia un tipo u otro. La acción de los macrófagos cuando aparece un tumor tiene un lado positivo y otro negativo. En principio, los macrófagos deben luchar contra el avance del tumor. Sin embargo, esto no siempre ocurre así y cuando el tipo M2 predomina sobre el M1, se favorece el desarrollo tumoral. ¿Por qué ocurre esto? Esta es la cuestión que investiga Rubén Clemente. ¿De qué depende que predomine un tipo de macrófago u otro? Diferentes moléculas liberadas por las células tumorales afectan al comportamiento de los macrófagos asociados a los tumores. El estudio de estos mecanismos moleculares no es sencillo pero es esencial para poder desarrollar terapias eficaces. En ocasiones se han usado animales de experimentación pero para evitar estas metodologías, en el Centro Regio-

nal de Investigación Biomédica (CRIB) de Albacete se ha empleado una línea celular, o lo que es lo mismo, células con la capacidad de multiplicarse hasta el infinito y más allá. Sobre dicha línea celular se aplicaron medios tumorales, es decir, una especie de 'caldo' donde han crecido las células tumorales y sobre los cuales los tumores han liberado diferentes moléculas. Se estudió qué ocurría en el tipo de los macrófagos al aplicar cuatro medios tumorales diferentes: dos provenientes de un tumor cerebral, uno de cáncer de mama y uno de melanoma. Una vez se tuvo la línea celular cultivada con cada tratamiento, se realizaron estudios de los niveles de proteínas y de expresión de genes con el fin de conocer cuáles eran las características de los macrófagos tras haber sido sometidos a esas distintas condiciones. En el análisis de la expresión génica se empleó la técnica PCR y en el estudio del perfil

proteico se realizaron distintos WesternBlot. Este último procedimiento, aunque no sea tan conocido como la PCR, se emplea de manera rutinaria en la mayoría de laboratorios debido a su gran potencial. El análisis de los resultados obtenidos indica que cada medio tumoral, cada caldo que genera un tumor, produce un tipo (fenotipo) distinto en los macrófagos, en otras palabras, unos tumores favorecen las características propias de los macrófagos M1, mientras que otros favorecen las de M2. Así, queda patente la enorme complejidad que existe entre los distintos tipos de tumor, algo que hace muy complicado encontrar una terapia única para combatirlos. Hay mucho que investigar.

En esa lucha contra el cáncer, Carolina Rohner, desde la Facultad de Biotecnología Molecular de la Universidad de los Recursos Naturales de Viena y en cooperación con la empresa Merck, desciende a los niveles moleculares para intentar crear un conjugado de anticuerpo-fármaco anticáncer que sea lo más efectivo posible. Para ello, con un diseño de investigación básica, es necesario encontrar los sitios de unión adecuados en un anticuerpo. Su investigación trabaja sobre los 217 aminoácidos de un fragmento Fc de un anticuerpo para obtener los mejores sitios para unir una toxina usando el enzima transglutaminasa. Todo un reto para un equipo que trabaja con secuenciaciones en la optimización de los procesos para obtener los mejores resultados clínicos. Los trabajos previos de otros equipos indican que el conjugado anticuerpo-droga/fármaco es muy prometedor pues es muy específico al atacar a las células cancerosas. El anticuerpo al que la toxina está unida específicamente se une a los antígenos expresados por la célula cancerosa y luego es digerido. La toxina puede ser mucho más potente de esta forma que en otras formas de tratamiento pues es liberada solo en la célula cancerosa cuando es internalizado y en conjugación con el anticuerpo. Se conseguiría una gran especificidad en el tratamiento. El trabajo, aun en etapas básicas, busca las mejores condiciones y optimizaciones en diferentes tipos celulares, para este proceso de unión con la toxina y obtener un conjugado estable y altamente específico. Encontrar el sitio más adecuado de unión en un anticuerpo es una fascinante y compleja tarea.

► **Francisco Membrive Jiménez, Rubén Clemente González y Carolina Rohner** son estudiantes del Master de Biotecnología de la UGR. El artículo ha sido coordinado por **Francisco González García**, profesor de la Universidad de Granada.