

Sobre proteínas, bioterapéuticos y biotecnología

Marcela Ayala Aceves

y

Agustín López Munguía (*)

Instituto de Biotecnología, UNAM

(*) Miembro de la Academia de Ciencias de Morelos

Las proteínas.

Los fármacos disponibles para tratar padecimientos como infecciones, cáncer, enfermedades autoinmunes, desórdenes hormonales, entre otros, podemos dividirlos entre aquellos basados en moléculas pequeñas (como los antibióticos que tomamos para controlar una infección intestinal) y los llamados "bioterapéuticos", basados en proteínas.

Las proteínas son moléculas de gran tamaño (por eso las distinguimos como "macromoléculas") compuestas por decenas de aminoácidos. Todas las proteínas están constituidas por 20 diferentes tipos de aminoácidos, que se acomodan en un orden o secuencia específica hasta alcanzar un tamaño determinado, características que hacen la diferencia entre una proteína y otra. Todos los seres vivos producen proteínas para llevar a cabo muchas de sus funciones, algunas tan sencillas como la de servir de soporte de las células (por ejemplo, el colágeno de nuestro cabello, uñas y lengua: ver <http://www.acmor.org.mx/?q=content/%C2%A1aguas-con-el-pelo-las-prote%C3%ADnas-de-tu-cabelle-ra>); otras más complejas como la de servir de acarreadoras de moléculas pequeñas. Este es el caso de la hemoglobina que lleva oxígeno desde los pulmones, y a través del torrente sanguíneo, a cada rincón de nuestro cuerpo. Las proteínas son también herramienta de defensa contra enfermedades, ya que son proteínas los anticuerpos que nuestro cuerpo produce naturalmente al entrar en contacto con sustancias extrañas o con algún microorganismo patógeno. De hecho, al vacunarnos estimulamos al sistema inmune para entrenarlo en la síntesis de las proteínas que más tarde nos van a evitar caer víctimas de la enfermedad. Las proteínas, son también parte de la estructura que nos permite controlar el movimiento y uso de nuestros músculos, lo que logramos a través de la actina. Una de las funciones más espectaculares de las proteínas es la de servir como catalizadores, es decir, permitir que se lleven a cabo todas las reacciones químicas que las células requieren para vivir. A estos catalizadores los conocemos como enzimas y existen cientos de ellas en las células humanas, animales, vegetales y microbianas: o sea, son parte de la vida misma. Una enzima de la que los humanos nos servimos cotidianamente es la alfa-amilasa que tenemos en la saliva y que nos ayuda a digerir el almidón de los cereales, desde el momento en que lo llevamos a la boca. De hecho las enzimas nos permiten digerir todas las macromoléculas, como el almidón que ya mencionamos, las grasas ... e incluso las propias proteínas que ingerimos en la dieta. Más tarde las enzimas nos permiten sintetizar todas las moléculas y macromoléculas que necesitamos. Pero hay que tener cuidado,



Fig 1

Estructura tridimensional de la insulina, una hormona que participa en el control del nivel de glucosa en sangre

pues aunque las proteínas podrían parecer mágicas o "prodigiosas", por la diversidad de funciones que realizan y por la exquisita precisión y coordinación con que funcionan, no lo son. No son entes vivos ni son mágicos, son simplemente moléculas naturales que se han perfeccionado durante millones de años de evolución para cumplir su función. Es comprensible que uno se maraville ante las proteínas, pues hace apenas 100 años que supimos de su existencia, y muchos menos de que descubrimos de qué están compuestas, cómo se producen y para qué le sirven a las células.

Los bioterapéuticos

El papel terapéutico de las proteínas se conoce desde hace un buen tiempo. Antes del advenimiento de la biotecnología moderna, las proteínas con algún interés terapéutico tenían que ser extraídas de tejidos de animales o humanos y formaban la base de los bioterapéuticos de aquel entonces. Había por ejemplo que purificar proteínas de coagulaciones de la sangre para poder tratar la hemofilia o de la glándula pituitaria de los cadáveres para tratar el enanismo, y los diabéticos dependían de la extracción de insulina del páncreas de los cerdos. Justamente, la insulina es el mejor ejemplo para ilustrar este artículo, ya que fue el primer bioterapéutico que nos regaló la biotecnología moderna. La insulina es una proteína que funciona como hormona controlando los niveles de azúcar en la sangre (Figura 1). Aquellas personas que no pueden producir niveles normales de insulina desarrollan diabetes tipo 1. En 1921 Banting y Best, dos investigadores que trabajaban en Canadá, descubrieron que podían extraer insulina de páncreas de perro. En 1922 le administraron un poco de esta insulina a un chico de 14 años, salvándole la vida. Desde entonces, se reconoció

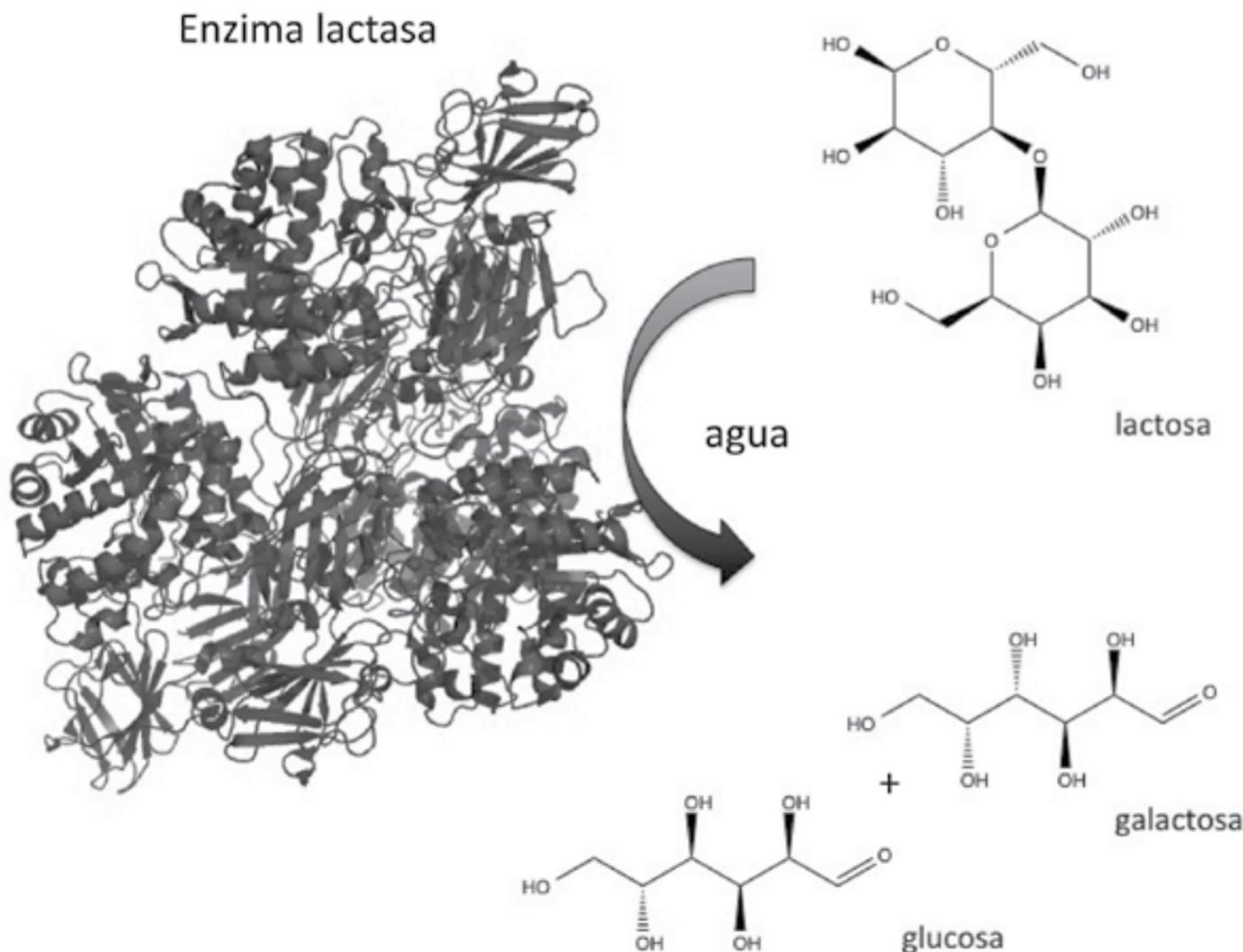
el valor terapéutico de la insulina y se inició su extracción del páncreas de cerdos o de vacas, recurriendo a los rastros para su obtención. Sin embargo, podrán imaginar las limitaciones en el abasto de este importante medicamento, y peor aún, las reacciones secundarias que causaba, dado el hecho de que la insulina de los cerdos o de vacas se obtenía como una mezcla, que incluía a otras proteínas y al principio resultaba complejo eliminar a estas otras proteínas; además, la insulina de estos animales no es exactamente igual a la humana, difiriendo en 1 y 3 de sus 51 aminoácidos, respectivamente.

La ingeniería genética y los transgénicos

Gracias a la ingeniería genética o tecnología del ADN recombinante hoy en día es posible producir a gran escala casi cualquier proteína de cualquier origen. Esta tecnología, inventada hace casi cuarenta años, requirió también de otros avances asociados como el desarrollo de equipos para conocer la composición de los genes, de las proteínas y para cultivar microorganismos en reactores de más de 1000L de volumen. Es así como los bioterapéuticos se han convertido hoy en día opciones competitivas en el mercado. A partir de la posibilidad de que una bacteria, por ejemplo *Escherichia coli*, pueda expresar el gen de otro organismo, por ejemplo de una célula humana, de forma eficiente, económica, rápida y segura, se ha expandido el universo de proteínas disponibles para tratar padecimientos que en otros tiempos resultaban mortales. ¿Cómo se logra esto? Primero se necesita conocer la secuencia del gen, ese fragmento de ADN que contiene las instrucciones para producir una proteína específica. Una vez conociendo esta secuencia, se puede sintetizar o aislar el gen y reproducirlo una infinidad de veces, para

posteriormente introducirlo en el genoma de otra célula -diferente a la que originalmente produce la proteína de interés- Por ejemplo, el gen que en nuestro páncreas es responsable de la síntesis de la insulina se puede introducir en una bacteria; la bacteria modificada de esta manera se llama "recombinante" o "transgénica". Es como para perderle el miedo al término, ya que la gran mayoría de pacientes que actualmente requieren insulina, reciben esta insulina transgénica. De hecho, la insulina fue una de las primeras proteínas recombinantes, obtenidas por un grupo de científicos de California en 1979. El Dr. Francisco Bolívar Zapata, distinguido científico mexicano, participó en este importante parteaguas en la biotecnología. La insulina recombinante fue el primer bioterapéutico biotecnológico aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos en 1982 y hoy en día está disponible para tratar la diabetes, este terrible mal que afecta ya a más de 300 millones de personas en el mundo y a 6 de cada 10 mexicanos. Las ventajas de disponer de proteínas transgénicas son enormes, una de la más importante es que no necesitamos ya de tejidos humanos o animales, o de sangre para obtenerlas. Otra ventaja es que se pueden producir las cantidades de proteína pura que los enfermos requieren, pues solo depende de crecer más bacterias en un fermentador, lo que contrasta radicalmente con tener que coleccionar órganos humanos o sangre. Usar microorganismos en beneficio del ser humano no es algo de ciencia ficción, ni es peligroso, ni aberrante, ni dañino para la salud o el medio ambiente. De hecho, desde hace miles de años usamos microorganismos para obtener bebidas y alimentos, por ejemplo el pan, la cerveza, el vino, el queso....

Bioterapéuticos y biosimilares



Reacción catalizada por la enzima lactasa: degradación de lactosa para generar galactosa y glucosa

Sin embargo, el desarrollo de estos fármacos (como el de cualquier otro tipo de medicamento) es costoso y toma tiempo. Se ha estimado que el desarrollo de un *bioterapéutico* desde su descubrimiento hasta su comercialización puede tomar 15 años o más con un costo total estimado de 100 a 1000 millones de dólares. Esto es así porque al igual que cualquier fármaco, los *bioterapéuticos* deben pasar por un estricto (y largo) proceso para comprobar su seguridad y eficacia, antes de llegar al paciente.

Actualmente hay otra estrategia para participar en el mercado de los *bioterapéuticos*. Debido a que varias de las patentes de *bioterapéuticos* están por expirar, el mercado a través de *biosimilares* representa una opción rentable y con expectativas de crecimiento dentro de la industria de la farmacia. Los *biosimilares* son *bioterapéuticos*, pero producidos por compañías que no tienen la patente, y por lo mismo diferentes a las que originalmente los comercializaron. Los *biosimilares* son tan seguros y eficientes como los *bioterapéuticos* originales, pues para comercializarlos se deben cumplir los mismos requerimientos de calidad. En nuestro país, la *Cofepris* (Comisión Federal para

la Protección contra Riesgos Sanitarios) es la institución encargada de asegurarse de esto para todos los medicamentos disponibles en el país. Los *biosimilares* son pues una alternativa, similar a la original a nivel de llevar al enfermo una proteína con la misma estructura química, el mismo modo de acción y con la eficacia y seguridad con la que funciona el *bioterapéutico* original.

Las enzimas: un caso de bioterapéuticos

Como ejemplificábamos anteriormente, un tipo de proteínas que se utilizan como *bioterapéuticos* son las enzimas, proteínas encargadas de catalizar las reacciones químicas del mundo biológico. A cada momento dentro de las células de nuestro cuerpo hay miles de enzimas "trabajando", es decir, catalizando reacciones químicas que nos ayudan a respirar, a reparar nuestras células, a defendernos de patógenos, obtener energía de los alimentos, movernos, interpretar señales del medio ambiente, etc. Para llevar a cabo sus funciones, la célula sintetiza de forma controlada las enzimas que requiere. Pero en ocasiones, algún cambio en la secuencia de aminoácidos de una enzima, de-

rivada de un error en el gen o de su lectura o de alguno de los sistemas que regulan la producción de la proteína, provocan una deficiencia que puede causar problemas serios a su funcionamiento. En esos casos, un tratamiento con la enzima adecuada puede ayudar a resolver esta deficiencia metabólica que se manifiesta como una enfermedad y que puede tener consecuencias catastróficas en la salud.

Así, desde finales del siglo XIX se utilizaban enzimas proteolíticas (eso quiere decir, que es capaz de catalizar la degradación de otras

proteínas, separando sus aminoácidos) para tratar desórdenes gastrointestinales; por ejemplo, la enzima pepsina se utilizaba para tratar la dispepsia. Las enzimas digestivas se producen principalmente en el páncreas y el hígado, y otras en el intestino; ayudan al estómago y al tracto digestivo a digerir y absorber diferentes nutrientes. Las personas que no producen lactasa son intolerantes a la lactosa, el azúcar de la leche; a estas personas, la ingesta de productos lácteos les ocasiona gases, calambres estomacales, diarrea y otros síntomas. La lactasa se

puede utilizar como tratamiento para mejorar la digestión y también se emplea para degradar la lactosa presente en la leche y así producir las llamadas "*leches deslactosadas*" que encontramos en los supermercados (Figura 2). Actualmente, las proteasas, amilasas y lipasas se usan en tratamientos no sólo para mejorar la digestión, sino también en casos en los que está presente alguna deficiencia en la producción de enzimas pancreáticas. En estos casos, las enzimas digestivas ayudan a mejorar la condición de pacientes con fibrosis quística, pancreatitis crónica y cáncer pancreático.

En otro campo de aplicación de las enzimas terapéuticas, se utilizan también como anticoagulantes, trombolíticos y anticancerígenos, y se ha diversificado el uso de enzimas para resolver varias deficiencias metabólicas. Un ejemplo interesante de una enzima terapéutica es el segundo *bioterapéutico* biotecnológico aprobado por la FDA (Estados Unidos) en 1987 para el tratamiento de infarto agudo al miocardio. Se trata del activador tisular del plasminógeno (o t-PA), que fue comercializado con el nombre de Activasa. Esta proteína es una enzima del tipo proteasa, utilizada para promover la remoción de los coágulos que bloquean las arterias coronarias. El medicamento se inyecta en la vena, y es utilizado generalmente en emergencias médicas después de un infarto o en caso de derrames cerebrales. El caso del t-PA *bioterapéutico* resalta como uno de los medicamentos que más rápidamente ha sido probado clínicamente y aprobado por la FDA (sólo 5 años). En una futura entrega, ahondaremos en la descripción de las docenas de enzimas terapéuticas actualmente en uso para el tratamiento de cáncer, leucemia, enfermedades cardiovasculares, problemas de digestión, infecciones virales y bacterianas, entre otras (Tabla 1).

	Reacción química que cataliza	Uso médico
Asparaginasa	L-asparagina + H ₂ O → L-aspartato + NH ₃	Tratamiento de Leucemia
Collagenasa	Hidrólisis de colágeno	Úlceras en piel
Glutaminasa	L-glutamina + H ₂ O → L-glutamato + NH ₃	Leucemia
Hialuronidasa	Hidrólisis de hialuronato	Ataques cardíacos
Lisozima	Hidrólisis de la pared de células bacterianas	Antibiótico
Rodanasa	S ₂ O ₃ ²⁻ + CN ⁻ → SO ₃ ²⁻ + SCN ⁻	Envenenamiento por cianuro
Ribonucleasa	Hidrólisis de ARN	Antiviral
β-lactamasa	Penicilina → penicilinoato	Alergia a penicilina
Estreptoquinasa	Plasminógeno → plasmina	Coágulos
Tripsina	Hidrólisis de proteínas	Inflamación
Uroquinasa	Plasminógeno → plasmina	Coágulos

Referencia: <http://gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe>

Tabla 1. Ejemplos de enzimas terapéuticas, la reacción química que catalizan y la aplicación médica