

Departamento de Biotecnología Microbiana.
Centro Nacional de Biotecnología. CSIC.

“En el futuro, los anticuerpos serán los agentes terapéuticos más valiosos”

Luis Ángel Fernández Herrero es Doctor en Biología Molecular y director de un grupo de investigación que estudia la secreción de proteínas y expresión de anticuerpos en *E. coli* en el Centro Nacional de Biotecnología del CSIC.

La existencia de organismos capaces de vivir en ambientes extremos suscitó la curiosidad de un, por entonces doctorando, Luis Ángel Fernández, quien, tras concluir su tesis en este campo, en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, cruzó el Atlántico para instalarse en San Francisco donde se especializaría en regulación génica. A su vuelta a ‘casa’, comenzó a utilizar las bacterias como elementos con los que expresar fragmentos de genes de anticuerpos, hasta labrarse una posición estable como investigador del CSIC.



Luis Ángel Fernández Herrero

Elena Higuera Rabadán

Infecciones urinarias, fallos renales, diarreas comunes o hemorrágicas son sólo algunas de las más virulentas expresiones de una bacteria que suele, sin embargo, habitar pacíficamente en nuestro intestino sin que tengamos la menor constancia de su presencia. Se llama *Escherichia coli*, aunque para la mayoría de la población resulte más familiar, sin duda, su nombre de pila, *E. coli*. Un ‘diminutivo’ que engloba cientos de cepas, tan diferentes unas de otras que su conocimiento exhaustivo hace imprescindible la dedicación continua de buena parte de la comunidad científica.

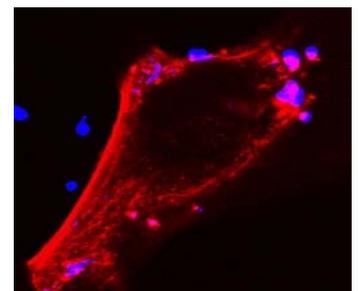
Este es el caso de Luis Ángel Fernández Herrero, Doctor en Biología Molecular y director de un grupo de investigación centrado en secreción de proteínas y expresión de anticuerpos en *E. coli*. Una línea de estudio que coordina dentro del Departamento de Biotecnología Microbiana del Centro Nacional de Biotecnología del CSIC.

Para entender la amplísima variedad del objeto de estudio al que se enfrenta cada

día su equipo de trabajo, Luis Ángel Fernández traslada la relación genómica existente entre los distintos tipos de *E. coli* a la que une al hombre con el mono. Si un ser humano y un simio comparten el 99% de su DNA, dos cepas de *E. coli* pueden converger tan sólo en un 70% de su material genético, lo que traspasado a nuestro referente hombre-mono daría como resultado dos organismos completamente diferentes.

De tal extenso abanico bacteriológico, la que quizás se haya erigido como la más lamentablemente popular de las cepas de *E. coli* en nuestra sociedad es la denominada O157: H7. Entre sus

‘quehaceres’ destaca la producción de una toxina que puede causar patologías muy severas en seres humanos, como colitis hemorrágica o alteraciones renales graves que, si no son tratadas convenientemente, pueden llevar a la muerte. La principal ruta que sigue este tipo de bacteria para llegar a nuestro organismo pasa por la ingestión de carne de vacuno contaminada, puesto que las vacas son el primer reservorio natural de la O157. Aunque ellas no sufren la enfermedad sí pueden portar las mismas cepas que



Célula humana epitelial crecida en cultivo in vitro (teñida de rojo su citoesqueleto de actina) infectada por varios *E. coli* O157:H7, (bacterias teñidas de azul con un anticuerpo anti-O157). El hueco central de la célula es el núcleo, que no tiene actina.

luego producen la infección en el hombre, si durante el procesado de la carne contaminada no se toman las medidas oportunas, como su congelación previa, o su correcto cocinado posterior. La mayoría de brotes han tenido como escenario común Estados Unidos o Canadá, donde el consumo de carne contaminada en forma de hamburguesas ha hecho que en los países anglosajones se haya extendido el apelativo de “la coli las hamburguesas” para referirse a la cepa O157: H7. Sin embargo, como recuerda Luis Ángel Fernández, “existen otras cepas enteropatógenas que causan estragos en países del llamado Tercer Mundo donde no disponen de las medidas sanitarias que tenemos en las zonas más desarrolladas”.

El potencial terapéutico de los anticuerpos

El grupo de investigación que dirige Luis Ángel Fernández Herrero centra sus trabajos en torno a una línea de estudio a la que han denominado “Secreción de proteínas y expresión de anticuerpos en *E. coli*”. Tras esta denominación se esconden años de investigaciones encaminadas, por un lado, a conocer y experimentar las posibilidades de expresión de anticuerpos en bacterias, y por otro lado -y como consecuencia del primero-, a diseñar anticuerpos dirigidos a combatir patologías concretas. Y es que, como afirma el propio Doctor, “Los anticuerpos serán en el futuro los agentes terapéuticos más valiosos, puesto que son las moléculas que con mayor especificidad se pueden dirigir a una patología concreta”.

Pero para llegar a esta suerte de diseño molecular tan sumamente específico, el grupo de investigación de Luis Ángel Fernández, ha tenido que pasar por ampliar las formas en las que ciertos anticuerpos pueden expresarse en bacterias, para que éstas adquieran así nuevas propiedades. Un ejemplo de este tipo de trabajos ha sido el desarrollo de métodos para que anticuerpos recombinantes puedan ser secretados completamente por la bacteria. ¿Para qué este tipo de manipulaciones? Fernández nos da la respuesta: “Por una parte, estas técnicas son muy útiles en determinados procesos de selección de anticuerpos con fines terapéuticos, pero por otra parte, nosotros también queremos emplear la bacteria como una especie de agente terapéutico *per sé*, es decir, dotar a una bacteria no patógena de la capacidad de producir anticuerpos capaces de combatir determinadas infecciones o enfermedades de manera local, si una persona la toma como un probiótico”.

De hecho, ya se han llevado a cabo algunos intentos de tratamientos terapéuticos con bacterias para combatir enfermedades inflamatorias, como la enfermedad de Crohn, o determinados tipos de tumores.

Camellos de Canarias: nuestros aliados en la investigación

En contra de lo que pudiera parecer, estos animales, más conocidos por su contribución a la fábula oriental -por tradición-, o al desarrollo turístico -por necesidad-, podrían contribuir a frenar el crecimiento de las metástasis. Al menos esa es la estela que guía una de las investigaciones que ocupa la agenda de trabajo del equipo de Luis Ángel Fernández Herrero.

La historia comienza hace unos años, cuando se descubre que los camellos tienen, además de los anticuerpos normales, otros más pequeños pero con propiedades de estabilidad mayores. Aquí es donde entra en acción el grupo del Doctor Fernández, al



percibir que estas peculiaridades en los anticuerpos de los camellos les pueden permitir experimentar muchas más cosas que los anticuerpos clásicos obtenidos de ratones. A esto hay que añadir la asombrosa similitud en la secuencia de los anticuerpos de este animal con la del ser humano, coincidencia que hace suponer que los problemas de rechazo de estos anticuerpos en el organismo del hombre no van a existir. Unas expectativas que no podrían demostrarse experimentalmente si la fortuna no hubiese sonreído a su equipo en forma de aliado ubicado en Canarias. “Por suerte contamos con la ayuda de un colaborador en las islas, el Dr. Carlos Gutiérrez (Universidad de las Palmas), para inmunizar a los animales y obtener después nosotros los anticuerpos recombinantes en *E. coli*”, explica.

Mediante este proyecto de investigación el grupo del doctor Fernández intentará manipular moléculas de forma que puedan servir para atacar determinadas dianas de angiogénesis, un proceso de formación de vasos sanguíneos que, en ocasiones, deriva en la transformación maligna del crecimiento tumoral o metástasis. “Lo que vamos a hacer es usar esos anticuerpos de camello, bien de manera individual, bien combinados con la bacteria, para ser capaces de diseñar herramientas de diagnóstico o de inhibición del proceso de angiogénesis”, afirma Luis Ángel Fernández.

‘Mecenazgo’ o el interés empresarial por la ciencia

“Luis Pasteur descubrió los microorganismos simplemente porque se estropeaba el vino de los cosecheros, y éstos ponían dinero para ver por qué sucedía esto”. Con este ejemplo tan ilustrativo resume Luis Ángel Fernández la relación entre la ciencia y la empresa. En su opinión, la investigación microbiana en nuestro país ha sido una de las áreas científicas menos costosas económicamente, por lo que su desarrollo ha sido relativamente bueno si se compara con el experimentado en otras parcelas del conocimiento. “Sin embargo –continúa- lo que ha faltado hasta ahora ha sido trasladar esos resultados a las empresas para que pudieran elaborar productos de diagnóstico, detección o terapia”.



Fernández enfatiza la necesidad de buscar vías de comunicación entre quienes generan conocimiento y quienes pueden contribuir a su aplicación práctica: “Lo primero que tienen que hacer las empresas es creer que invirtiendo en ciencia van a tener un retorno, que aunque a veces no se percibe inicialmente, tarde o temprano llega”.

Pero para el entorno académico el doctor Fernández también tiene su recomendación, en la que, como investigador, se incluye a sí mismo: “Muchas veces también hay un desconocimiento por nuestra parte de qué es lo que demanda la empresa. No quiero decir que la academia tenga que cambiar absolutamente su dirección, pero sí podría reorientar determinados trabajos si observa que hay empresas realmente interesadas en ellos y que puedan subvencionarlos”.

En cuanto a la parte estrictamente financiera, Luis Ángel Fernández señala que los nuevos caminos hacia los que se dirige la biotecnología requieren abordajes globales y estudios masivos en los que se hace patente la actual carestía de medios materiales y humanos. “Un déficit importante que se da en nuestro país es que a veces conseguimos dinero para un instrumental carísimo y no lo tenemos para contratar de manera estable a una persona que pueda y sepa utilizarlo”, añade este investigador del

CSIC y Doctor en Biología Molecular, al tiempo que resume las que a su juicio son las necesidades más imperiosas de la ciencia española: "Mayor colaboración con las empresas, estabilidad en la contratación, más centros y nuevas líneas de investigación".

FICHA TÉCNICA

Centro: Departamento de Biotecnología Microbiana del Centro Nacional de Biotecnología del CSIC

Investigador: Luis Ángel Fernández

Dirección: C/ Darwin, 21

Campus de Cantoblanco

28049, Madrid

Teléfono: 91 585 54 26

Email: lafdez@cnb.uam.es

Página web: <http://www.cnb.uam.es/~lafdez/>

Líneas de investigación: Secreción de proteínas y expresión de anticuerpos en E. coli.