

## ¿UN YOGUR CONTRA EL CÁNCER DE COLON?

*Elisa Álvarez García y Álvaro Martínez del Pozo*

Desde el momento en que nacemos nuestro cuerpo empieza a ser colonizado por microorganismos que llegan a crecer hasta constituir un número mayor incluso al de nuestras propias células. Convivimos con ellos durante toda nuestra vida, sin que esto nos provoque ningún perjuicio. Al contrario, surge con ellos una relación de mutualismo beneficiosa para todos. Nos protegen de infecciones, al limitar el crecimiento de microorganismos patógenos y neutralizar las sustancias tóxicas que éstos producen, sintetizan vitaminas, contribuyen a la absorción de nutrientes en el intestino, etc.

De estas observaciones surgió el concepto de *probiótico*, que puede definirse como cualquier preparación de origen microbiano con un efecto positivo sobre la salud y bienestar del huésped. Los probióticos comerciales más desarrollados son los que se basan en bacterias del ácido láctico que, incluidas en alimentos fermentados, llegan al tubo digestivo. Son microorganismos junto a los que hemos evolucionado durante siglos, al consumirlos desde la más remota antigüedad en productos como quesos o yogures. Además, se les ha atribuido propiedades anticolesterolémicas y, quizás porque de algún modo activan el sistema inmunológico, también propiedades anticarcinogénicas.

En los últimos años el concepto de probiótico se ha visto ampliado. El desarrollo de las técnicas de ingeniería genética ha permitido que pensemos en dar un paso más allá y no nos conformemos con lo que ya tienen de bueno algunos microorganismos por sí mismos, sino que tratemos de mejorarlos. Así aparecieron los *biofármacos*, microorganismos que han sido “engañados” mediante manipulación genética para producir fármacos, agentes antimicrobianos o vacunas.

En el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I de la Universidad Complutense de Madrid (UCM), llevamos más de dos décadas estudiando a la  $\alpha$ -sarcina, una proteína descubierta en los años 60 en EEUU durante un programa de búsqueda de antibióticos y antitumorales. Esta proteína, producida por un hongo del género

*Aspergillus*, resultó actuar específicamente inhibiendo el crecimiento de varios tipos de tumores. Desgraciadamente, su toxicidad es demasiado elevada, y no tuvo que pasar mucho tiempo para que se descartara su utilización en terapias



antitumorales, pues también ataca a las células sanas. A pesar de esto, nuestro grupo de la UCM la ha estudiado exhaustivamente, con la idea de que la comprensión de su mecanismo de acción a nivel molecular podría permitir su modificación y su empleo con fines terapéuticos. En definitiva, resistiéndonos a descartar la posibilidad de alcanzar la lejana meta de una aplicación clínica.

Tras cuatro años de trabajo en nuestro laboratorio de la Universidad se ha conseguido crear un biofármaco basado en bacterias lácticas con el que hacer llegar la  $\alpha$ -sarcina a tumores en el tracto digestivo, en especial a los de colon, el tipo de tumor más frecuente en España. En concreto se eligió la bacteria *Lactococcus lactis*, muy usada por el hombre desde hace siglos y considerada completamente segura por la comunidad científica internacional. Su eficacia como vehículo administrador de fármacos en el colon ya había sido comprobada por otros grupos de investigación. Por ejemplo, había proporcionado resultados alentadores en el tratamiento de colitis inducida en ratón, por la producción de la interleuquina-10, y en la vacunación contra el tétanos con el fragmento C de la toxina de este virus. Además, fue seleccionada por su comportamiento no colonizador ni invasivo en el tubo digestivo, lo que asegura que la presencia de la toxina en el intestino se limitará al tiempo de administración de la bacteria. En este momento, ya se ha conseguido que una cepa de *Lactococcus lactis* produzca  $\alpha$ -sarcina como si fuese necesaria para su propia supervivencia. El empleo de esta cepa como vehículo de administración de la proteína puede permitir ajustar la dosis de  $\alpha$ -sarcina y hacerla llegar directamente hasta el tumor, limitando en gran medida su efecto sobre células sanas. Las pruebas *in vivo* del biofármaco ya han demostrado que es inocuo cuando se administra a ratones sanos. Ahora queda por llevar a cabo, previsiblemente en los próximos meses, el tratamiento utilizando ratones enfermos de cáncer. Muy posiblemente podamos afirmar pronto que la lejana meta de que la  $\alpha$ -sarcina sirva como fármaco antitumoral ya no es, al menos, inalcanzable. En definitiva, la obtención de un potencial yogur antitumoral, si bien todavía no es un objetivo realista a corto plazo, sí parece haber dejado de ser una utópica quimera.

Artículo basado en:

*Lactococcus lactis* as a vehicle for the heterologous expression of fungal ribotoxin variants with reduced IgE-binding affinity (2008) **Elisa Álvarez-García**, Jorge Alegre-Cebollada, Eva Batanero, Vicente Monedero, Gaspar Pérez-Martínez, Rosa García-Fernández, Jose G. Gavilanes and **Álvaro Martínez del Pozo**. *Journal of Biotechnology* **134** 1-8

*Fungal ribotoxins: molecular dissection of a family of natural killers* (2007) Javier Lacadena, **Elisa Álvarez-García**, Nelson Carreras-Sangrà, Elías Herrero-Galán, Jorge Alegre-Cebollada, Lucía García-Ortega, Mercedes Oñaderra, José G. Gavilanes and **Álvaro Martínez del Pozo**. *FEMS Microbiol Rev* **31** 212–237