

**Bacterias: de enemigas de la salud a aliadas contra el cáncer**

Por: Ivan Alarcón Ruiz

ivan.alarcon@cnic.es

Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC – España)
Centro de Investigación Biomédica en Red. Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV -
España)
MSc. en Investigación en Medicina Traslacional
Estudiante de doctorado

A pesar de la mala fama de la que disfrutaban las bacterias, en los próximos años se convertirán en grandes aliadas para el tratamiento del cáncer. Los avances en biología sintética están haciendo posible el desarrollo de bacterias modificadas para controlar su comportamiento, de forma que puedan ser utilizadas como tratamiento contra diversas enfermedades.

1898. TODO EMPEZÓ CON LA ERISPELA, UN TIPO DE INFECCIÓN A LA PIEL

Tradicionalmente, las bacterias han sido señaladas como la causa de muchísimas enfermedades. Si preguntásemos a personas al azar, la mayoría de ellas tendrían un pensamiento negativo sobre estos seres microscópicos. Gente con un poco más de conocimiento sobre microbiología afirmarían que las bacterias habitan en nuestra piel, mucosas o en el intestino y que son fundamentales para nuestra supervivencia. Sin embargo, lo que no nos diría casi nadie es que las bacterias se pueden convertir en grandes aliadas para el tratamiento del cáncer.

Para encontrar a los promotores de esta idea tenemos que viajar al siglo XIX, cuando 3 médicos (Busch, Fehleisen y Coley) observaron que algunos pacientes con cáncer se curaban después de pasar por una enfermedad infecciosa (erisipela). Hoy sabemos que esa enfermedad estaba causada por una bacteria (*Streptococcus pyogenes*) que es capaz de estimular el sistema inmune y lograr así un efecto antitumoral.

El doctor Coley consiguió muestras infecciosas a las que llamó toxina de Coley y durante décadas las administró a cientos de pacientes con cáncer. Muchos de ellos se curaron, pero otros muchos murieron a causa de la infección. Por ello, el uso de bacterias como tratamiento antitumoral cayó en desuso frente al imparable avance de la quimioterapia y la radioterapia, tratamientos imperantes durante todo el siglo XX. No obstante, esta línea de investigación todavía no estaba acabada y resucitó 100 años más tarde gracias a la biología sintética.

**Bacterias: de enemigas de la salud a aliadas contra el cáncer****LA BIOLOGÍA SINTÉTICA Y EL RENACIMIENTO DE LAS TERAPIAS BACTERIANAS**

En la actualidad, con el surgimiento de la biología sintética es posible crear bacterias sintéticas y controlar su comportamiento mediante el diseño, construcción e implementación de circuitos genéticos sintéticos. Las bacterias patógenas han sido sustituidas por organismos probióticos inofensivos para el ser humano, pero, mediante ingeniería genética, se les ha dotado de las herramientas necesarias para reconocer y atacar a las células tumorales.

Los numerosos estudios publicados hasta la fecha demuestran su enorme potencial y ventajas frente a las terapias convencionales: son terapias muy **efectivas**, **seguras** (evitando así los efectos secundarios presentes en la mayoría de las quimioterapias), capaces de desarrollar **memoria inmunológica** (y evitando la reaparición de los tumores) y con un **bajo coste** de producción, algo sumamente importante para los sistemas sanitarios actuales y para que todas las personas y países puedan acceder a este tipo de terapias independientemente de sus recursos económicos.

CIRCUITOS GENÉTICOS COMPLEJOS PARA RECONOCER Y ATACAR A LOS TUMORES

En la actualidad existen numerosos grupos de investigación enfocados en el desarrollo de terapias basadas en bacterias modificadas genéticamente. Uno de los más destacados es el dirigido por el Dr. Tal Danino, en la Universidad de Columbia (Nueva York). En uno de sus trabajos más recientes, publicado en 2019 en la prestigiosa revista *Nature Medicine*, desarrollan una bacteria capaz de infectar de forma selectiva los tumores y lisarse (romperse) para liberar compuestos antitumorales.

Para ello, estos investigadores utilizaron bacterias no patógenas (*Escherichia coli* NiCo21) que **infectan principalmente a los tumores, sin afectar a los tejidos sanos**. Esto es debido a que el ambiente de los tumores es muy propicio para la proliferación de las bacterias, ya que contiene muchos nutrientes (provenientes del metabolismo y la apoptosis celular), presenta bajos niveles de oxígeno, contiene una red de vasos sanguíneos caótica y desestructurada, y el sistema inmune está suprimido (evitando así que destruya a las bacterias).

Además, las bacterias han sido transformadas con un plásmido (un pequeño fragmento de ADN que se produce en el laboratorio y se introduce en las bacterias) que incluye un

**Bacterias: de enemigas de la salud a aliadas contra el cáncer**

circuito de lisis y el nanoanticuerpo anti-CD47 (o nanobody, que son anticuerpos pequeños que derivan de camélidos). Este **circuito de lisis** produce una serie de moléculas que originan la lisis o ruptura de la bacteria únicamente cuando la población es muy elevada, es decir, cuando hay muchas bacterias concentradas en un mismo sitio, en este caso en el tumor. Cuando se rompe la bacteria, se libera todo su contenido, incluido el **nanobody anti-CD47**, que bloquea el receptor CD47 en la membrana de las células tumorales. CD47 es un receptor que impide que las células tumorales sean fagocitadas (es decir, que sean reconocidas y destruidas por el sistema inmune), por lo que al inhibirlo facilitamos que el sistema inmune reconozca al tumor y lo destruya.

De esta forma, cuando las bacterias son inyectadas a un paciente (o ratones), se dirigen hacia los tumores, donde empiezan a multiplicarse. Cuando hay un gran número de bacterias, se activa el circuito de lisis, por lo que empiezan a romperse y a expulsar el nanobody anti-CD47, que ejerce su efecto antitumoral.

Los resultados obtenidos con esta estrategia han sido excelentes, demostrando una gran actividad anticancerígena, previniendo las metástasis y la reaparición de los tumores y provocando, en consecuencia, un gran aumento en la supervivencia de los ratones tratados con esta bacteria sintética.

REESCRIBIR EL FUTURO DE LA ONCOLOGÍA

Las terapias bacterianas antitumorales se encuentran en el inicio de una etapa dorada. El número de trabajos con resultados exitosos aumenta año tras año y los buenos resultados reportados en numerosos ensayos clínicos hacen pensar que en poco tiempo las bacterias serán una realidad en la práctica clínica para el tratamiento de muchos tipos de cáncer. Solo nos queda, una vez más, confiar en la ciencia y en nuestros científicos.

REFERENCIAS

1. Coley, WB. The treatment of inoperable sarcoma with the mixed toxins of erysipelas and bacillus prodigiosus.: immediate and final results in one hundred and forty cases. 1898. *JAMA XXXI*, 456–465.

**Bacterias: de enemigas de la salud a aliadas contra el cáncer****REFERENCIAS**

2. Chowdhury, S., Castro, S., Coker, C., Hinchliffe, T., Arpaia, N. & Danino, T. Programmable bacteria induce durable tumor regression and systemic antitumor immunity. 2019. *Nature Medicine*, 25, 1057–1063.
3. Leventhal, DS., Sokolovska, A., Li, N., Plescia, C., Kolodziej, SA., Gallant, CW., Christmas, R., Gao, J., James, MJ., Abin-fuentes, A., Momin, M., Bergeron, C., Fisher, A., Miller, PF., West, KA. & Lora, JM. Immunotherapy with engineered bacteria by targeting the STING pathway for anti-tumor immunity. 2019. *Nature Communications*, 11, 1–15.
4. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT03637803, Live Biotherapeutic Product MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study in Solid Tumors; 2018 Aug 20. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03637803>

Cita este artículo como: Alarcón, Iván. 2022. Bacterias: de enemigas de la salud a aliadas contra el cáncer. *Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular* [en línea]. Lima: Editorial IGBM, 2022(2): 31–34. ISSN: 2415–234X. Disponible en: <http://igbmgenetica.com/revista-rdgbm/>