

Homo erectus

Homo ergaster

Homo sapiens

Homo heidelbergensis

Homo neanderthalensis

Homo habilis

Australopithecus africanus

Valeria I Segatori y Mariano R Gabri

Laboratorio de Oncología Molecular,
Universidad Nacional de Quilmes

Sobre vacunas, monos, azúcares y cáncer

Vacunas

En 1796, Edward Anthony Jenner (1749-1823) actuaba como médico rural en su pueblo natal de Berkeley, condado de Gloucestershire, en el sudoeste de Inglaterra lindando con Gales. Realizó entonces una serie de experimentos por los que expuso a vecinos a una variante no mortal de la viruela del ganado bovino. Los así tratados mostraron signos de la enfermedad, pero en ningún caso vieron comprometida su vida y, más importante, según las observaciones del médico —que no parece haber sido el primero en hacerlas—, resultaron refractarios a volver a contraerla. Jenner dedujo que la primera exposición a la dolencia les generó una suerte de protección y denominó a ese proceso *vacunación*, en alusión a la viruela de origen vacuno. Las experiencias de Jenner son consideradas parte de los pasos iniciales de lo que hoy llamamos *inmunología* y

constituyeron el comienzo de una historia cuyo final fue la erradicación de la viruela en el mundo.

Aun cuando Jenner no lo sabía, el organismo se defiende naturalmente del ingreso de microbios, fenómeno que se empezó a comprender a partir de los estudios de Louis Pasteur (1822-1895). La defensa del organismo es el resultado de la acción de un complejo mecanismo natural que incluye moléculas, células y tejidos, que hoy llamamos *sistema inmunológico* o *sistema inmune*, y tiene la capacidad de aprender, a lo largo de la vida del individuo, a diferenciar lo propio de lo ajeno.

El sistema inmunológico no actúa solo contra microorganismos externos o células infectadas por virus o bacterias intracelulares; también lo hace, en ocasiones, contra células propias. Ese es el caso en el que se desencadenan *enfermedades autoinmunes* o reacciones de hipersensibilidad. Y también se pone en marcha cuando células

¿DE QUÉ SE TRATA?

Las membranas de las células de nuestro cuerpo están tapizadas por azúcares de distintos tipos, salvo uno llamado *ácido neuramínico glicolilado*, que, sin embargo, aparece en los seres humanos en la superficie de células tumorales.

normales y sanas inician el proceso de transformación maligna que puede derivar en un cáncer.

Monos

En noviembre de 1974, el paleoantropólogo Donald Johanson, entonces en el Museo de Historia Natural de Cleveland, llamó Lucy a un individuo de sexo femenino cuyo esqueleto había desenterrado en una fosa de la depresión de Afar, en Etiopía. Con el 40% de los huesos recuperados, resultó ser el más completo de trece esqueletos semejantes encontrados contemporáneamente en el área. Lucy vivió hace 3,2 millones de años, en un período geológico llamado *Plioceno*, y, según la clasificación taxonómica actual, perteneció a la especie *Australopithecus afarensis*. Su hallazgo marcó un hito para la paleoantropología, ya que se trató del más antiguo homínido conocido hasta ese momento.

Se llama homínidos a los integrantes del género *Homo*, al que pertenece nuestra especie (*Homo sapiens*), y a los de varios géneros extinguidos (*Ardipithecus*, *Australopithecus*, *Kenyanthropus*, *Orrorin*, *Paranthropus*, *Sahelanthropus*). Los homínidos más los grandes monos (chimpancés, orangutanes y gorilas) forman el grupo de los homínidos (véase S Ivan Perez, 'Origen y evolución de los humanos', *Ciencia Hoy*, 129: 28-36).

En 1992, Tim White, de la Universidad de California en Riverside, colega de Johanson en las excavaciones de Afar, llevó la línea genealógica humana 1 millón de años más atrás con su hallazgo en el río Awash medio, situado también en Etiopía, del esqueleto fosilizado de otro homínido al que llamó Ardi (clasificado taxonómicamente como *Ardipithecus ramidus*), de más de 4 millones de años de antigüedad.

Seguramente, tanto Ardi como Lucy hayan tenido en vida en estado activo (o expresados) muchos y variados genes que hoy se encuentran tanto en nosotros, los humanos, como en los restantes homínidos. Sin embargo, aunque las diferencias genéticas entre los grupos de primates superiores son llamativamente pequeñas, bastan para que determinen grupos taxonómicos claramente diferentes. Todas esas diferencias tienen una base genética, y mientras que algunas redundan en rasgos o características físicas fácilmente perceptibles por cualquier observador, otras no se aprecian por la observación sino que se determinan aplicando técnicas específicas de análisis, como las que provee la biología molecular.

Azúcares

En lenguaje químico, el nombre *azúcar* se aplica a una extensa gama de compuestos, solo uno de los cuales es

la sustancia dulce, cristalina y blanca que en el habla cotidiana llamamos azúcar o *azúcar de mesa*. La unidad estructural de los azúcares de los químicos es un compuesto de carbono, hidrógeno y oxígeno (los dos últimos en la proporción de dos a uno, como en el agua) denominado *hidrato de carbono*, *carbohidrato* o *sacárido*, que normalmente tiene entre tres y seis carbonos.

Algunos azúcares están conformados por una sola unidad estructural y se denominan *monosacáridos*. Otros son moléculas más complejas, que conforman cadenas llamadas *disacáridos*, *trisacáridos*, *oligosacáridos* y *polisacáridos*. El nombre químico de los azúcares normalmente termina en *osa*. Entre los monosacáridos más conocidos están la *glucosa*, la *fructosa* o azúcar de la fruta y la *galactosa*. Por su parte, el azúcar de mesa es un disacárido que los químicos denominan *sacarosa*.

Se llama *glicocáliz* a la suma de estructuras azucaradas arborescente asociadas con la cara externa de la membrana celular o plasmática de ciertas células eucariotas, como aquellas que conforman los epitelios. Por la naturaleza altamente higroscópica de los azúcares, anteriormente se aceptaba que el glicocáliz cumplía como única función retener agua para prevenir la deshidratación celular. Sin embargo, hoy se entiende que sus distintos elementos participan activamente en regular la relación de la célula tanto con su entorno (o *microambiente tisular*) como con otras células y agentes patógenos, por lo que el glicocáliz tiene destacada participación en la biología de la célula y se convirtió en campo de activa investigación científica.

La *glicobiología* es el estudio de los azúcares y de su participación en la biología celular. En el glicocáliz, cadenas de sacáridos con una mayor o menor complejidad se encuentran anclados a la célula por su unión con otras macromoléculas biológicas como proteínas o lípidos. Esas estructuras se conocen como *glicanos*. Es usual que esas cadenas tengan en posiciones terminales unos azúcares con estructura particular conocidos como *ácidos neuramínicos*, unos monosacáridos de nueve carbonos que, por su ubicación en el polisacárido, constituyen el primer punto de interacción de la célula con su entorno. Por ello, los ácidos neuramínicos participan en varios procesos fisiológicos y de la biología celular, y también lo hacen de manera protagónica en procesos patológicos como infecciones bacterianas y virales, inflamación y transformación maligna.

Aunque los ácidos neuramínicos conforman una familia con decenas de integrantes, los más comunes en la superficie de las células de mamíferos son los ácidos neuramínicos acetilados y los glicolilados, conocidos respectivamente por sus acrónimos NeuAc y NeuGc. La reacción que convierte NeuAc en NeuGc requiere como catalizador a la enzima CMAH, sin cuya presencia no tiene lugar. No se conoce otra manera de que un organismo pueda sintetizar NeuGc.

Volviendo a los homínidos, en la actualidad se considera altamente probable que los mencionados Ardi y Lucy hayan contenido NeuGc en sus tejidos. Llamativamente, el ser humano es el único representante de los homínidos en que no se expresa la enzima CMAH y por consiguiente no muestra NeuGc en sus tejidos. En la historia de nuestros ancestros, por algún motivo que se encuentra aún en discusión, el gen que guarda la información para su síntesis fue interrumpido por un corto fragmento de ADN conocido como *secuencia Alu*. Ello dio por resultado que los humanos llevemos una versión interrumpida del gen, que lo hace incapaz de producir una forma funcional de la enzima. Tan extraño es el NeuGc para el ser humano, que el sistema inmunológico lo toma como un elemento ajeno cuando lo encuentra en el organismo y genera una respuesta inmune específica contra él. Esa respuesta fue descrita por primera vez en la década de 1970, cuando se observó que como consecuencia de inyectar sueros animales en seres humanos se producía un cuadro al que se llamó enfermedad del suero.

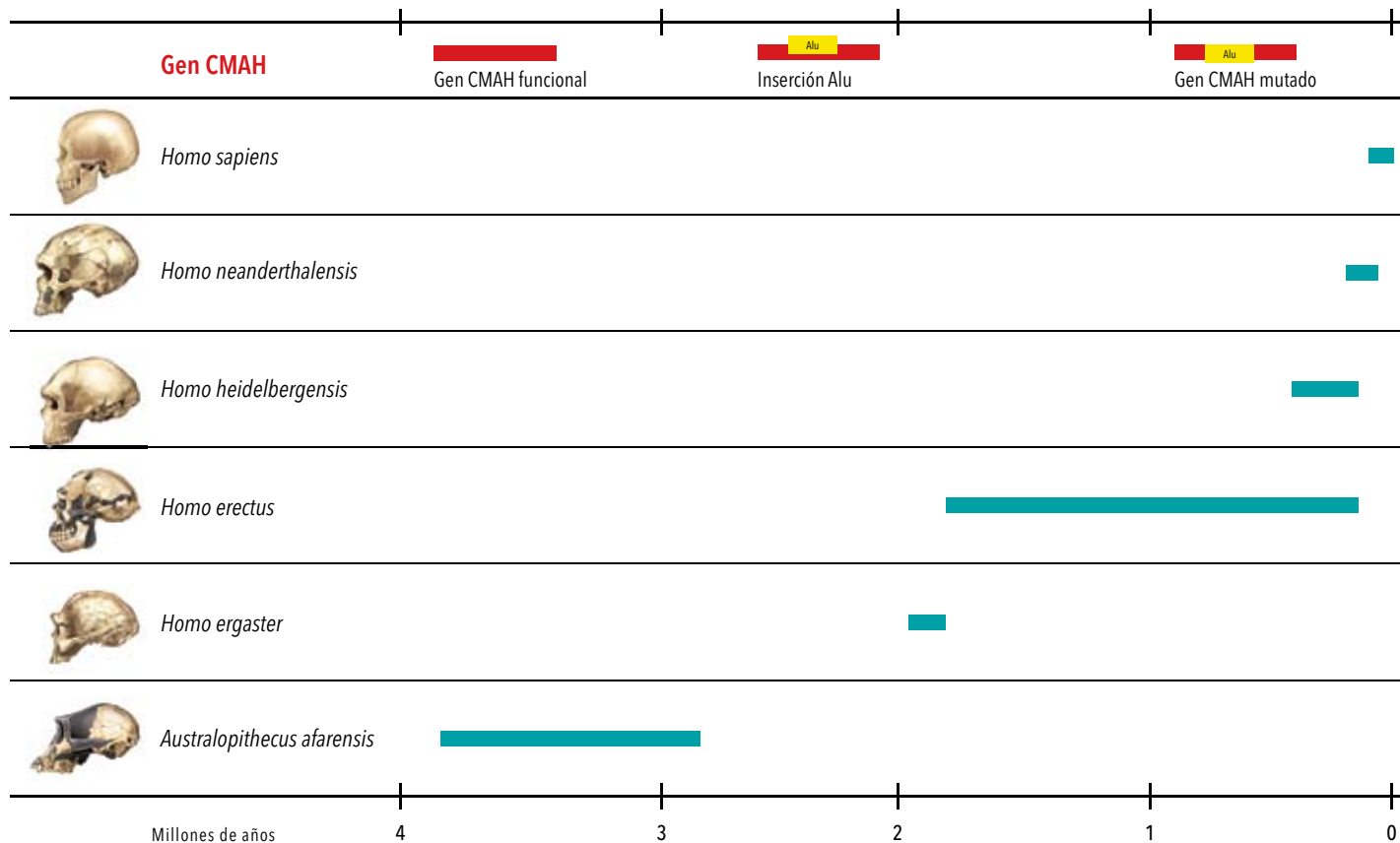
Con el propósito de establecer el momento en que apareció esa mutación en el itinerario de la evolución humana se realizaron estudios de secuenciación del ADN encontrado en fósiles de otro homínino, el hombre de Neanderthal (*Homo neanderthalensis*), que habitó en Euro-

pa y partes de Asia occidental hasta hace algo menos de 30.000 años. De esos análisis se concluyó que la *secuencia Alu* inactivante del gen de la CMAH estaba presente en dicha especie, de la misma forma como lo está en nuestro genoma. Ese dato y otros análisis moleculares de material arqueológico indicaron que la mutación genética que impide la producción de la enzima CMAH ocurrió hace unos 2,7 millones de años. Es así como, mientras todos los mamíferos actuales, incluso nuestros parientes homínidos más cercanos, los integrantes de las dos especies de chimpancés (*Pan troglodytes* y *Pan paniscus*, los de la segunda también llamados *bonobos*), producen adecuadamente la enzima CMAH y por ende son capaces de sintetizar NeuGc, este azúcar se encuentra ausente de todos los tejidos del ser humano y de su pariente extinguido, el hombre de Neanderthal.

Para los científicos que estudian la evolución de los primates, la mutación acaecida en algún punto del linaje ancestral de los homíninos que inactivó la enzima CMAH debe haber tenido lugar porque proporcionó alguna ventaja adaptativa.

Una hipótesis que se considera es que la ausencia de NeuGc en el glicocáliz celular haya conferido a nuestros ancestros resistencia a ciertas infecciones, dado que el NeuGc es la vía de entrada de algunos patógenos actuales.

Figura 1. Representación de la presencia de algunos integrantes del linaje evolutivo de la especie humana y aparición de la mutación en el gen de la enzima CMAH. En el esquema se representa la inserción de la *secuencia Alu* (bloque amarillo) en el gen de la enzima CMAH (cinta roja) y la consecuente presencia del gen CMAH mutado en el ser humano actual y sus directos antecesores.



Esto explicaría que los portadores de la mutación hayan adquirido inmunidad a una variante de la malaria que hoy afecta a primates no humanos y por lo tanto hayan resultado favorecidos en el proceso de la selección natural.

Cáncer

Hace unos diez años, la comunidad científica se sintió fuertemente atraída por la *genómica*: la identificación de genes y la regulación de su expresión dominaban la escena científica. Más tarde, los cañones de la ciencia biológica apuntaron a la *proteómica*, el mundo de las relaciones entre las proteínas. Hoy, la *glicobiología* ha tomado gran importancia y una parte significativa del esfuerzo de las ciencias biomédicas está puesto en la búsqueda de la comprensión de los glicanos y de las relaciones en las que participan.

En la actualidad, la *glicobiología oncológica* se halla en notable crecimiento. En el proceso que se da en la transformación celular maligna ocurren variadas alteraciones celulares entre las que se encuentra una plétora de modificaciones en los procesos de formación de glicanos. Como consecuencia, se habla de que las células tumorales presentan una *glicosilación aberrante*, que se refiere a la presencia de glicanos de estructura anormal. Es un proceso característico tanto de la transformación maligna inicial como de los cambios que acompañan la progresión del cuadro canceroso. Como parte de la glicosilación aberrante, se ha descrito la presencia de abundantes ácidos neuramínicos en el glicocáliz celular, particularmente

asociados con lípidos. Los lípidos glicosilados (o *glicoesfingolípidos*) que contienen ácidos siálicos conforman una familia de glicanos que se conocen como *gangliósidos*.

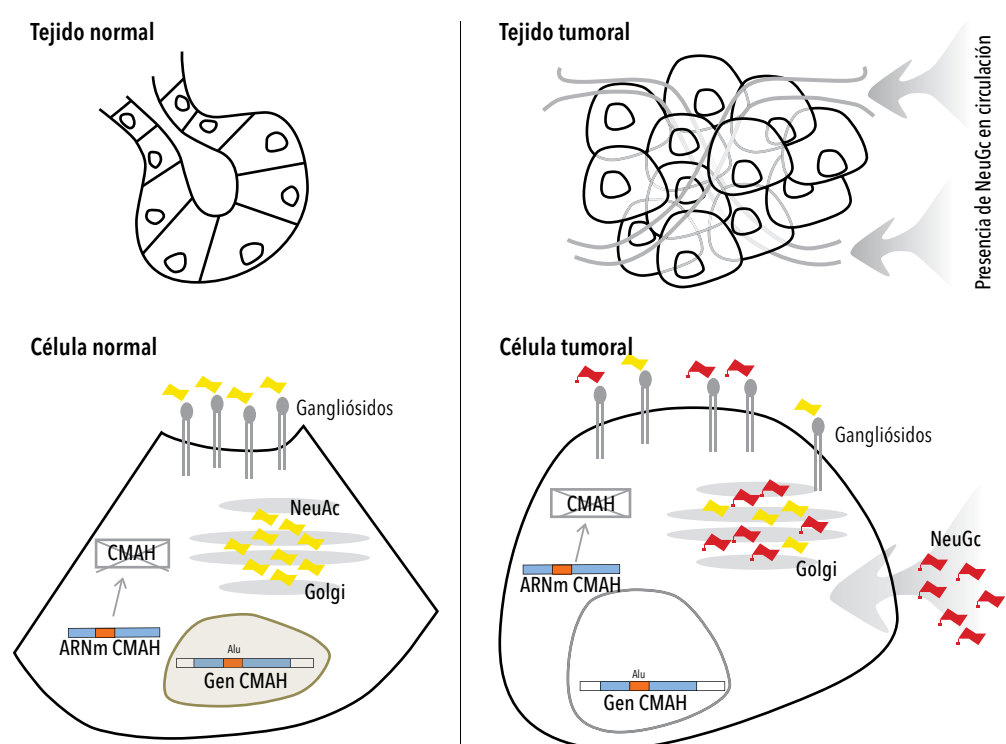
La ubicación natural de los gangliósidos es la membrana plasmática. Son responsables de modular determinados comportamientos celulares, como la migración, la proliferación y la adhesión de células a su entorno. Asimismo, los gangliósidos actúan como *supresores inmunológicos*, es decir, tienen la capacidad de inhibir la acción del sistema inmune. Esto ha llevado a pensar que su presencia en la superficie de células tumorales contribuye al proceso de inmunosupresión en el microambiente del tumor, y por consiguiente a la protección de las células que lo componen, del ataque por parte del sistema inmune.

Llamativamente, se ha demostrado que en una gran variedad de tejidos cancerosos (como en cáncer de pulmón, de mama y de piel) aparecen abundantes cantidades de gangliósidos con NeuGc como parte del glicocáliz. ¿Cómo es posible que, si las células humanas no son capaces de generar la enzima CMAH, necesaria para la síntesis del NeuGc, las células tumorales contengan ese azúcar entre los gangliósidos de sus membranas plasmáticas?

La respuesta hipotética más aceptada a este enigma es que los NeuGc de los tumores deben ser de origen exógeno, es decir, ingresados en el organismo humano con los alimentos. Como los NeuGc están normalmente presentes en abundancia en el resto de los mamíferos, ingerir carne, leche o queso significa incorporar significativas cantidades de ese azúcar, buena parte de las cuales resulta naturalmente excretada.

En las células malignas, sin embargo, los NeuGc permanecen y pasan a ser componentes de las glicoproteí-

Figura 2. La inserción de una secuencia Alu dentro del gen de la enzima CMAH impide que dicha proteína se active tanto en células normales como tumorales. Aun cuando no se ha comprobado que el ácido siálico NeuGc sea sintetizado por esas células, se ha constatado su abundante presencia en gran variedad de tejidos tumorales, lo cual se explica por la activa incorporación de ese azúcar por parte del torrente sanguíneo, debido a una variedad de ventajas adaptativas que confiere a las células tumorales.



nas y los glicolípidos de sus membranas, lo que les confiere la potencialidad de evadir al sistema inmune. En los laboratorios de la Universidad Nacional de Quilmes, los autores han encontrado que la presencia de NeuGc como parte del gangliósido GM3 en las células tumorales promueve en efecto la diseminación de esas células y la aparición de metástasis cancerosas.

Vacunas antitumorales

La presencia de estructuras moleculares diferentes de las que normalmente se encuentran en el organismo genera una respuesta por parte del sistema inmunológico. Nuestro sistema inmune es capaz de diferenciar lo propio de lo ajeno. En inmunología, una molécula identificada

GLOSARIO

Ácido neuramínico. También ácido siálico. Monosacárido ácido presente en el glicocáliz cuya molécula es una cadena de nueve carbonos, con seis de ellos enlazados en forma de anillo.

Ácido siálico. Ácido neuramínico.

Ácido. Nombre que se da a sustancias cuya solución acuosa tiene un pH menor que 7.

Antígeno. Molécula que genera una respuesta inmune por parte del organismo en el que ingresa, el que la reconoce como algo ajeno y ataca por la generación de anticuerpos.

Anticuerpo. Proteína producida por el sistema inmune del organismo cuando detecta la presencia de un antígeno. Protege al organismo atacando al antígeno.

Azúcar. Nombre genérico de un extenso conjunto de hidratos de carbono, carbohidratos o sacáridos, es decir, compuestos de carbono, hidrógeno y oxígeno (los dos últimos en la misma proporción que el agua: por eso el término hidratos).

CMAH. Siglas de Cytidine Monophospho-N-Acetylneuraminic Acid Hydroxylase, una enzima que participa en el metabolismo de un azúcar conocido por ácido siálico o neuramínico.

Enzima. Molécula biológica, por lo general una proteína, que acelera el ritmo de reacciones químicas en el organismo.

Eucariota. Organismo cuyas células contienen complejas estructuras encerradas en membranas, en especial núcleos. Plantas, hongos y animales son eucariotas.

Gangliósido. Lípido complejo de la familia de los glicosfingolípidos que presenta al menos un ácido neuramínico.

Glicanos. Conjunto de moléculas que presentan residuos azucarados.

Glicobiología. Estudio científico de los azúcares y glicanos en los seres vivos.

Glicocáliz. Estructuras azucaradas de forma arborescente encontradas normalmente en la membrana de las células humanas.

Glicosilación. Proceso biológico catalizado por una enzima por el que azúcares se vinculan con proteínas, lípidos u otras moléculas orgánicas.

Glicosilación aberrante. Proceso de glicosilación anormal que sucede en las células tumorales.

GM3. Precursor común de todos los gangliósidos que presenta una sola molécula de ácido neuramínico.

Glicosfingolípidos. Glicano conformado por una porción lipídica y una compuesta por carbohidratos.

Homínidos. El grupo de primates integrado por los grandes monos (chimpancés, gorilas y orangutanes) y los homíninos.

Homíninos. El conjunto de especies consideradas humanas, que incluye a la nuestra (*Homo sapiens*), las extinguidas del género *Homo* (como *H. habilis*, *H. rudolfensis*, *H. erectus*, *H. ergaster*, *H. heidelbergensis*, *H. antecesor*, *H. neanderthalensis* y otras) y las de géneros extinguidos como *Ardipithecus*, *Australopithecus*, *Kenyanthropus*, *Orrorin*, *Paranthropus*, *Sahelanthropus*.

Membrana celular. También membrana plasmática. Estructura biológica que separa el interior de las células del medio que las circunda.

Membrana plasmática. Membrana celular.

NeuAc. Ácido neuramínico acetilado.

NeuGc. Ácido neuramínico glicolilado.

Paleoantropología. Rama de la antropología biológica enfocada en la temprana evolución humana y la de especies extinguidas de homínidos.

Plioceno. Período geológico que se extiende entre unos 5,3 y 2,6 millones de años atrás. Sigue al Mioceno y precede al Pleistoceno.

Primates. Un orden de mamíferos que incluye a los prosimios (lemures y otros), los simios (monos del Viejo y del Nuevo Mundo) y los homínidos.

Progresión tumoral. Tercera y última fase del desarrollo de un tumor, que viene después de las de iniciación y de promoción, y se caracteriza por un incremento de la velocidad de crecimiento y de la invasividad de las células tumorales.

Secuencia Alu. Corto fragmento de ADN presente de modo repetitivo en zonas no codificantes del genoma. En algún ancestro humano, se insertó y alteró el gen responsable de la producción de CMAH.

Sistema inmunológico. También sistema inmune. Conjunto de estructuras y procesos del organismo por los que este se defiende de las enfermedades.

Transformación maligna. Proceso biológico por el cual ciertas células se convierten en cancerosas, sea células normales o las de un tumor benigno (el segundo caso suele denominarse degeneración maligna).

Vacunas oncológicas. Sustancias que estimulan al sistema inmune del organismo a que destruya las células tumorales. Existen las de tipo preventivo, que impiden la infección con virus causantes de ciertos cánceres (como los de cuello de útero) y de tipo terapéutico, que procuran enseñar al sistema inmune a reconocer las células malignas y a sobreponerse a los mecanismos de inmunosupresión.

como ajena se denomina *antígeno*. Las alteraciones moleculares que suceden y se expresan como consecuencia de la evolución de un tumor pueden desencadenar una respuesta inmunológica contra los nuevos antígenos presentes en sus células. Sin embargo, las células malignas despliegan para sobrevivir un abanico de mecanismos inmunosupresores, de suerte que el tejido canceroso se comporta como si tuviera privilegios inmunológicos, es decir, la capacidad de apagar localmente la respuesta inmune del paciente.

Se da el nombre *vacunas oncológicas* a una serie de terapias que buscan potenciar la respuesta inmunológica del organismo contra el tumor. Su lógica es enseñar al sistema inmune a reconocer las células malignas y a sobreponerse a los mecanismos de inmunosupresión. En otras palabras, estas vacunas conforman un arsenal de armas antitumorales que procuran movilizar el sistema inmune contra los antígenos tumorales.

En la actualidad, terapias de este tipo constituyen una opción en franco crecimiento en el campo de la investigación oncológica, y se encuentran en distinto grado de experimentación en el mundo, desde la que se realiza en laboratorio hasta la que alcanzó los ensayos clínicos (sobre las pruebas de nuevos medicamentos, véase Mercedes Weissenbacher et al., 'La vacuna contra el mal de los rastrojos', *Ciencia Hoy*, 21, 126: 8-13, abril-mayo de 2012).

Las vacunas preventivas o profilácticas, como puede ser la antigripal, se utilizan para evitar una enfermedad futura; las curativas o terapéuticas, para evitar una presente. Así, las vacunas oncológicas están encuadradas en este último grupo, ya que no pretenden prevenir un posible desarrollo canceroso, sino ser una opción terapéutica para un paciente enfermo.


Entre las diversas alternativas en evaluación, las dirigidas contra gangliósidos como el NeuGc-GM3 se consideran promisorias. El hecho de que el camino evolutivo de nuestra especie haya llevado a la desaparición de la enzima CMAH y la consecuente incapacidad de nuestros

tejidos normales de producir NeuGc (y, por ende, GM3 unido a él), y al mismo tiempo, que este aparezca en las células de una plétora de variantes tumorales, lo convierten en un seductor blanco para una vacuna que opere sobre el sistema inmune.

La Universidad Nacional de Quilmes, en colaboración con otros centros nacionales de investigación y del polo tecnológico de La Habana, en Cuba, está trabajando en el desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer. Esa labor dio como resultado una vacuna oncológica que en los ensayos de laboratorio demostró eficacia en dirigir la respuesta inmunológica contra NeuGc-GM3. En ensayos con animales probó tener un potente efecto antitumoral en cánceres de mama, de pulmón y melanoma.

La evaluación de la vacuna también se extendió a su ensayo con seres humanos, en los que dio resultados iniciales satisfactorios y pasó a la última etapa de evaluación clínica (ensayo clínico de fase III). En la actualidad se está llevando adelante esta última fase mediante un ensayo que alcanzará a 1082 pacientes con cáncer de pulmón en la Argentina, Cuba, España, Uruguay, Brasil y Singapur.

La vacuna recibe el nombre de *Racotumomab*. Como no ha completado aún dichos ensayos clínicos ni demostrado un indudable beneficio terapéutico, no ha recibido la autorización necesaria para su uso en la práctica médica generalizada. Le falta todavía recorrer bastante camino antes de llegar al fin de los ensayos y de, eventualmente, pasar a integrar el arsenal terapéutico de la oncología moderna. Por ello es indispensable evitar la creación en el público de expectativas sobre este tratamiento.

La creación de esta vacuna es un interesante ejemplo de aplicación del ingenio humano a contrarrestar los mecanismos naturales por los que los tumores procuran escapar de los obstáculos que naturalmente pone el organismo a su crecimiento. Es también el primer caso de una terapia oncológica creada con la participación protagónica de un grupo de investigación argentino que alcanza una instancia tan avanzada de evaluación clínica. 

LECTURAS SUGERIDAS

HUÑISA, GÓMEZ DE y ALONSO DF (eds.), 2007, *Introducción a la oncología clínica*, Ediciones Universidad Nacional de Quilmes.

WEINER LM, MURRAY JC & SHUPTRINE CW, 2012, 'Antibody-based immunotherapy of cancer', *Cell*, 148, 6: 1081-1084.



Mariano R Gabri

Doctor en ciencias biológicas, UBA.
Profesor adjunto, Universidad Nacional de Quilmes.
Investigador adjunto del Conicet.
Director de la licenciatura en biotecnología, UNQ.
mrgabri@unq.edu.ar



Valeria I Segatori

Licenciada en biotecnología, UNQ.
Becaria doctoral Conicet en el laboratorio de oncología molecular, UNQ.