

DOMINIOS VNAR EN BIOMEDICINA: APLICACIONES INNOVADORAS

Tanya A. Camacho Villegas*, Investigadora por México, Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica, CIATEJ. tcamacho@ciatej.mx

Palabras clave: anticuerpos recombinantes, vNAR, biomedicina

Los anticuerpos (Ab) o inmunoglobulinas (Ig) son proteínas producidas por los linfocitos B en respuesta a un antígeno, tienen como función el reconocimiento del antígeno. Los primeros anticuerpos se han descrito en los Elasmobranchios (peces cartilaginosos), es decir, en los tiburones, rayas y quimeras con más de 400 millones de años de antigüedad.

Las Ig son proteínas formadas por una cadena pesada y una cadena ligera. Ambas cadenas tienen dominios constantes y dominios variables. La unión de los dominios variables pesados (V_H) y variables ligeros (V_L) es la responsable del reconocimiento a los antígenos, mientras que la región constante del anticuerpo es relevante para la activación de células, por ejemplo, en procesos de opsonización. Estas inmunoglobulinas se denominan "convencionales". Sin embargo, en la naturaleza existen anticuerpos que naturalmente carecen de la cadena ligera, por lo tanto, el reconocimiento al antígeno se debe sólo a los dominios variables de la cadena pesada. Estos anticuerpos se denominan "solo cadena pesada".

Los tiburones, rayas y quimeras presentan anticuerpos de solo cadena pesada llamados IgNAR (inmunoglobulina de nuevo receptor de antígeno). El dominio variable que reconoce al antígeno se llama vNAR (dominio variable del nuevo receptor de antígeno). En la Figura 1 se muestra un esquema representativo de las diferencias entre la IgG de humano (Fig. 1A) y una IgNAR (Fig. 1B). De las inmunoglobulinas convencionales se pueden obtener Fab (fragmento de anticuerpo sencillo o doble), scFv (fragmento variable de cadena sencilla, 30 kDa). En el caso de las inmunoglobulinas de sólo cadena pesada de elasmobranchios se puede obtener el vNAR (12-15 kDa) como elemento mínimo de reconocimiento al antígeno. Esta aproximación sigue la lógica de obtener proteínas o péptidos de menor peso molecular, pero que mantengan el reconocimiento al antígeno, favoreciendo la penetración de tejidos sin afectar la estabilidad, solubilidad, especificidad y afinidad.

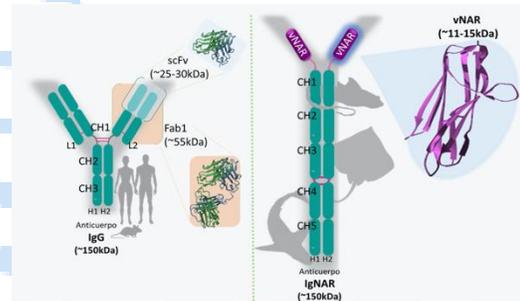


Figura 1. A) IgG y sus fragmentos de reconocimiento al antígeno: scFv (~30 kDa), Fab (~55 kDa). B) IgNAR y sus dominios de reconocimiento al antígeno: vNAR (12-15 kDa). Tomado de Reza-Escobar, 2020¹.

En nuestro grupo de trabajo, empleamos vNAR de tiburones o rayas para la generación de bibliotecas génicas de alta diversidad de secuencias que codifican para diversos vNAR, se han seleccionado por despliegue en fagos contra antígenos inmovilizados en plástico. Se obtienen las secuencias específicas de cada vNAR, se realiza la subclonación para la expresión recombinante en el sistema de expresión de *E. coli* y se produce a nivel matraz o nivel biorreactor. La caracterización de los vNAR's aislados se basa en inmunoensayos (ELISA, WB, Dotblot), en simulación *in silico*², determinación de la afinidad por resonancia de plasmones, ensayos *in vitro* de citotoxicidad, neutralización. Además, los hemos empleado como inmunoacarreadores para decorar nanopartículas metálicas y puntos cuánticos para la entrega inteligente de fármacos, en monocapa y en cultivos 3D, entre otras aplicaciones. Adicionalmente, hemos empleado vNAR para la detección de proteínas sanguíneas relevantes (por ejemplo, hemoglobina glicada, citocinas). Estos proyectos forman parte de la formación de maestros y doctores en ciencias y han fomentado la colaboración multidisciplinaria con universidades públicas y privadas, así como con centros de investigación nacionales.

Agradecimiento. Al equipo de trabajo conformado por los ahora colegas, Dra. Elia Reza Escobar, Dra. Mira Burciaga Flores, Dr. Sandeep Panikar, M. C. Nayeli Pérez Padilla, M. C. Marco Kú Centurión, M. C. Omar García García. Adicionalmente, al equipo formado por IB. Aurora Ramírez Ronzón, M. C. Andrea Anfonseca Ladrón de Guevara, M. C. Alejandro Manzanares. A los colaboradores de CPIs y Universidades.

Bibliografía. ¹Reza-Escobar, 2020, Tesis Doctorado, CIATEJ. 132 pp.; ²Burciaga-Flores et al., 2023, Sci Rep, 13(3596).