

# SEBBM DIVULGACIÓN

## LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



### Proteínas recombinantes, ¿cómo y para qué? VLPs: un ejemplo interesante

Paloma Rueda  
Inmunología y Genética Aplicada S.A. (INGENASA)

#### Biografía

Paloma Rueda realizó estudios de Biología, especialidad de Bioquímica y Biología Molecular, en la Universidad Autónoma de Madrid y obtuvo el doctorado por la misma Universidad en 1993. Desarrolló su tesis en el Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda), estudiando los mecanismos que utiliza el Virus Respiratorio Sincitial Humano para generar su diversidad antigénica y escapar de la respuesta inmune. Posteriormente realizó una etapa Postdoctoral en INGENASA y continuó trabajando en la empresa hasta la actualidad, donde desempeña el puesto de Directora de Investigación. Durante estos años, ha seguido trabajando en virología y se ha especializado en la expresión de proteínas recombinantes y su utilización en ensayos de diagnóstico y como vacunas.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:  
[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion\\_29](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29)

SEBBM  
SEBBM

Sociedad Española  
de Bioquímica y  
Biología Molecular

#### Resumen

**El desarrollo de la ingeniería genética en las últimas décadas ha favorecido el avance de la industria biotecnológica aplicada a la sanidad humana y animal y consecuente mejora de la calidad de vida. La utilización de proteínas recombinantes como productos terapéuticos, como vacunas y como herramientas en ensayos de diagnóstico está siendo cada vez más extendida.**

#### Summary

**Development of genetic engineering over the last decades has contributed to the advancement of industrial biotechnology and its application to human and animal health. The use of recombinant proteins as therapeutics, as vaccines and as tools in diagnostic tests is becoming widespread.**

Todos los seres vivos contienen miles de proteínas con estructura y funciones muy diferentes. Muchas de estas proteínas se utilizan como productos terapéuticos en sanidad humana y animal, como vacunas o en las industrias alimentaria, textil o química. Su obtención a gran escala y de forma segura a partir de productos naturales es en ocasiones muy difícil, pero en las últimas décadas, gracias a la aplicación de las técnicas de ingeniería genética que permiten la manipulación del ADN, hemos sido capaces de producir proteínas recombinantes, es decir, proteínas a partir de una especie o una línea celular distinta a

la original. Como resultado de la aplicación de estas tecnologías, surgió, a primeros de los años 80, una nueva industria: la biotecnología aplicada a la mejora de la salud. Para obtener estas proteínas, en primer lugar, el gen que codifica la proteína de interés, se introduce en un plásmido bacteriano para facilitar su manejo y, a partir de ahí, se transfiere a las células que van a “fabricar” nuestra proteína. En los laboratorios trabajamos con distintos sistemas de expresión de proteínas recombinantes, basados en microorganismos y líneas celulares que son fáciles de cultivar. La expresión en la bacteria *E.coli* es uno de los más utilizados, por su fácil manejo y por su elevado rendimiento. Sin embargo, al tratarse de un sistema de expresión procariota y, puesto que en muchas ocasiones queremos obtener proteínas humanas, o proteínas de microorganismos que en la naturaleza se sintetizan en células eucariotas, a veces, las proteínas expresadas en bacterias presentan una estructura y funcionalidad tan diferente a la nativa, que no pueden ser utilizadas. Para solventar este problema se utilizan sistemas de expresión eucarióticos más complejos, tales como levaduras, células de insecto, células de mamífero o plantas. La primera proteína recombinante que se produjo y se comercializó fue la insulina humana. Hoy en día existen muchos ejemplos, como el interferón humano que se utiliza para el tratamiento de la esclerosis múltiple, el factor VIII de la coagulación contra la hemofilia o la

hormona de crecimiento. Además, hay vacunas basadas en proteínas recombinantes como la de la Hepatitis B o la del Papiloma humano y también se están utilizando en ensayos de diagnóstico, facilitando enormemente la detección de enfermedades que requerían largos y complejos análisis.

Las proteínas recombinantes han supuesto un gran avance en el campo de las vacunas y están siendo de gran ayuda en la lucha contra las enfermedades víricas. Hasta hace poco tiempo, las vacunas virales se preparaban utilizando virus atenuados o inactivados y, aunque el uso de este tipo de vacunas ha ayudado muchísimo en el control de las enfermedades, en ocasiones, han surgido problemas debido a una inactivación o atenuación inadecuadas. Las proteínas estructurales que forman el “esqueleto” de los virus, lo que se llama la cápsida viral, son las principales dianas a la hora diseñar y obtener una vacuna. Son proteínas, capaces de generar una respuesta inmune eficaz que servirá para luchar contra ese virus si somos infectados por él. El sistema de expresión de baculovirus es especialmente útil para sintetizar partículas virales recombinantes a partir de la expresión de la/las proteínas estructurales que forman las cápsidas virales. La proteína recombinante de la cápsida tiene la capacidad de autoensamblarse, es decir, de unirse entre sí formando una estructura multimérica con un número alto de copias. Las estructuras que se forman son tan parecidas a los virus, que en inglés se han llamado “virus like particles (VLPs)”, es decir, partículas “cuasi-identicas” a los virus y son una de las herramientas más prometedoras en el campo de la moderna “vacunología”. Hay descritas hasta 110 VLPs de 35 familias virales distintas. La tecnología de las VLPs tiene grandes ventajas: son estructuras muy estables, estructural y antigénicamente son prácticamente indistinguibles de los virus de los que se derivan, no contienen DNA por lo

que no son infectivas y son más seguras y son capaces de estimular una fuerte respuesta inmune. Además, estas partículas pueden servir como un sistema presentador de epítomos. Los epítomos son pequeñas secuencias de una proteína que pueden activar la respuesta inmune en un organismo. La secuencia de DNA que codifica los epítomos diana de una determinada proteína viral, pueden insertarse dentro de la secuencia del gen de la proteína de la cápsida de otro virus distinto, de manera que podemos expresarlo a la vez. De esta forma, en cada VLP habrá un número elevado de copias del epítomo de interés y, al vacunar con ellas, estaremos generando una respuesta inmune frente a la proteína que forma la cápsida y frente al epítomo presentado. Es decir, estaremos haciendo una vacunación polivalente frente a varios agentes. Como conclusión podemos afirmar que las proteínas recombinantes pueden ser utilizadas como agentes terapéuticos en el tratamiento de enfermedades, así como en el desarrollo de vacunas y en el diagnóstico de numerosas patologías.

**Referencias**

1. [http://es.wikipedia.org/wiki/Proteina\\_recombinante](http://es.wikipedia.org/wiki/Proteina_recombinante)
2. [http://es.wikipedia.org/wiki/ADN\\_recombinante](http://es.wikipedia.org/wiki/ADN_recombinante)
3. [http://en.wikipedia.org/wiki/Virus-like\\_particle](http://en.wikipedia.org/wiki/Virus-like_particle)
4. <http://www.pharmaceutical-technology.com/features/feature122248>
5. Chia-Ying Wu et al. Mammalian Expression of Virus-Like Particles for Advanced Mimicry of Authentic Influenza. *VirusPLoS ONE*. 2010. Vol 5, Issue 3, e9784.
6. Liu F, Ge S, Li L, Wu X, Liu Z, Wang Z. Virus-like particles: potential veterinary vaccine immunogens. *Res Vet Sci*. 2012 Oct;93(2):553-9.
7. Crisci E, Bárcena J, Montoya M. Virus-like particles: the new frontier of vaccines for animal viral infections. *Vet Immunol Immunopathol*. 2012 Aug 15;148(3-4):211-25.
8. Zeltins A. Construction and characterization of virus-like particles: a review. *Mol Biotechnol*. 2013 Jan;53(1):92-107.

**Figura. Imagen de microscopía electrónica de VLPs formadas por la proteína VP2 de la cápsida de Parvovirus.**

