

Biotecnología y retos en Salud

# ¿De dónde diablos sale el ZMapp?

Víctor J. Cid.

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

Por desgracia, 2014, el «año de la Biotecnología», será recordado más bien en los anales de la memoria biosanitaria colectiva como «el año del Ébola». Entre los tratamientos experimentales que han estado en boca de todos, el más mediático y enigmático, acaso por su nombre alienígena, ha sido el ZMapp™. Se trata de una sueroterapia, una estrategia de inmunización pasiva en la línea del suero antidiftérico por el que von Behring ganó el Nobel en su primera edición en 1901, pero a la vez es un prodigio de la Biotecnología que amalgama todo el conocimiento acumulado desde entonces.

El fármaco, resulta de una colaboración público-privada entre compañías y organismos estatales de EEUU y Canadá. Se trata de un cóctel de tres anticuerpos monoclonales «humanizados» que habían demostrado eficiencia en primates y cobayas<sup>1</sup>, procedentes a su vez de dos cócteles previos, ZMAb (Defyus Inc., Toronto, Canada) y MB-003 (Mapp Biopharmaceuticals, San Diego, CA, EEUU)<sup>2</sup>. Por tanto, el nombre no viene de otra galaxia, sino que es el acrónimo de ambas marcas. El primer paso del desarrollo implica por tanto, la ingeniería genética requerida para la «humanización» de la inmunoglobulina murina y la tecnología de hibridomas para la producción de anticuerpos monoclonales (mAbs). Pero la producción a gran escala de

mAbs tendría un coste inasumible para un medicamento de uso universal. Aquí entra en juego la biotecnología de plantas más ecléctica, puesto que el ZMapp se produce en plantas del género *Nicotiana*. Los cDNAs que codifican los mAbs seleccionados se introducen en vectores basados en el virus del mosaico del tabaco<sup>3</sup>, el de Beijerinck e Ivanowsky, el primer virus descubierto a finales del XIX, otro guiño histórico. Sin embargo, aunque estos vectores dirigen bien la expresión, la transfección transitoria es difícil de gestionar desde el punto de vista de su rendimiento en estrategias de «pharming» (el arte de producir fármacos recombinantes en explotaciones hortícolas, digamos). Aquí es donde entra en juego la genética bacteriana, pues no es otro que *Agrobacterium tumefaciens* y su sistema de secreción de tipo IV el utilizado para el diseño de la transferencia de los vectores a la solanácea mediante el uso de secuencias del plásmido Ti. El proceso de transferencia del vector de expresión a la planta, llamado «*magniflection*», consiste en sumergir transitoriamente las plantas en masa en una suspensión de *Agrobacterium* listo para inyectar, un proceso que se puso a punto para la producción industrial de vacunas recombinantes<sup>4</sup>.

En definitiva, pronto sabremos si el ZMapp realmente salvó vidas humanas o quizás queden olvidados los días en que sonaba como la única esperanza, ensombrecido por nuevas estrategias terapéuticas o quizás —ojalá— vacunas. No viene del futuro ni de otra dimensión, no: viene de un siglo de investigación y de lo mejor de nuestra Tierra: virus, bacterias, plantas, ratones y todo un despliegue de la mejor Biotecnología. Una buena oportunidad para demostrar a la sociedad que nuestra ciencia puede aportar soluciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Qiu X, Wong G, Audet J, et al. (2014) Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. *Nature* 514: 47–53.
2. <http://www.mappbio.com/zmapinfo.pdf>
3. Gleba Y, Tusé D, Giritch A. (2014) Plant viral vectors for delivery by *Agrobacterium*. *Curr Top Microbiol Immunol.* 375:155-92.
4. Gleba Y, Klimyuk V, Marillonnet S. (2005) Magniflection -a new platform for expressing recombinant vaccines in plants. *Vaccine* 23:2042-8.

