



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

Entrevista en profundidad

Tica aportó su talento en Chile para hallar en las alpacas un posible aliado contra el COVID-19

Científicos chilenos, con la ayuda de la Dra. Zaray Miranda Chacón, encontraron un nanoanticuerpo en las alpacas que podría ayudar a los pacientes graves por COVID-19

16 FEB 2021

Salud



Karla Richmond

El lunes 8 de febrero del 2021, la respetada revista científica [Scientific Reports](#), del grupo editorial británico *Nature*, dio a conocer el desarrollo de un innovador procedimiento a bajo costo que aspira convertirse en un potencial tratamiento para pacientes con COVID-19. **¿El gran aliado? Los nanoanticuerpos de las alpacas chilenas.**

Lo sobresaliente en esta historia es que, detrás de dicho esfuerzo, impulsado por investigadores de la [Universidad Austral de Chile](#) y que capturó la atención de un riguroso grupo editorial europeo, está la costarricense **Zaray Miranda Chacón, una joven médica de la Universidad de Costa Rica (UCR).**

Con tan solo 32 años de edad, la Dra. Miranda logró brindar un aporte fundamental para alcanzar este logro científico **que hoy se posiciona en el ámbito internacional** por ser un método rápido, económico y simple orientado a seleccionar los nanoanticuerpos con la mayor capacidad para neutralizar el virus.

“Lo importante aquí es que innovamos en la selección de los nanoanticuerpos con un método de bajo costo. En la actualidad, el aislar anticuerpos específicos contra la proteína que le permite al SARS-CoV-2 entrar a la célula humana puede ser fundamental en el desarrollo de **herramientas diagnósticas y terapéuticas eficaces**. Por eso, queríamos aportar y compartir este conocimiento con la comunidad científica internacional”, aseguró la Dra. Miranda.

El conseguir ese éxito no fue sencillo. Los científicos trabajaron intensamente por más de un año con la obligación de comprobarle a los editores, mediante estrictos métodos científicos, que el poder de neutralización de los nanoanticuerpos de alpaca realmente inhibían la capacidad infecciosa del SARS-CoV-2. **Este último punto lo lograron sin problema y, como era de esperar, la Dra. Miranda fue parte esencial del proceso.**

“Si hay un adjetivo con el que puedo describir a la Dra. Miranda es multidimensional. Ella ha participado de forma constante durante todo el desarrollo de esta tecnología, la que finalmente nos ha permitido en solo dos meses encontrar **unos de los anticuerpos más poderosos que existen en el mundo contra el virus SARS-CoV-2**”, afirmó el Dr. Alejandro Rojas, chileno y líder principal de la investigación.

Los resultados obtenidos por el equipo son tan alentadores, que los investigadores incluso ya avanzaron a otro nivel poco explorado: **unir el nanoanticuerpo camélido con un anticuerpo humano.**

“Recientemente, con el apoyo de la [Universidad de Queensland](#), logramos fusionar el anticuerpo neutralizante de alpaca con un fragmento de un anticuerpo humano. Con esto logramos extender la circulación del anticuerpo en dentro del organismo. Hoy, **nuestro mayor anhelo es desarrollar ensayos clínicos para que estos anticuerpos neutralizantes permitan salvar vidas**”, amplió el Dr. Rojas.

La idea es pronto plasmar esta innovación en la **generación de una inmunoterapia inyectable**, la cual sirva para disminuir la severidad de la enfermedad en pacientes diagnosticados de forma temprana y que tienen altas probabilidades de fallecer por sus patologías de fondo.

Para hablar más del tema, la Dra. Miranda compartió un rato de su tiempo a fin de explicar las generalidades del estudio, las diferencias existentes con los anticuerpos convencionales y el porqué proponen una inmunoterapia y no otro tipo de tratamiento.

Además, abordó sus pasiones, el amor por la docencia y cómo sus estudios en cáncer de próstata la llevaron a generar un aporte crucial para Chile desde Costa Rica, cuando en marzo de 2020 no pudo regresar a ese país sudamericano por las restricciones y el cierre de fronteras al inicio de la pandemia.



"Este logro es una demostración de que en América Latina tenemos la capacidad de hacer ciencia de alto nivel con proyecciones terapéuticas, incluso trabajando con los fondos de investigación que muchas veces son insuficientes".

Karla Richmond

El inicio

-Dra. Miranda, antes de interiorizar en esta investigación que ha dado de qué hablar en Chile de manera positiva en diversos medios de comunicación, me gustaría conocerla un poco. Usted es médica general graduada de la UCR en el 2012, ¿qué fue lo que la motivó a estudiar esa carrera para dedicarse a la investigación y no a la atención clínica de pacientes?

ZMC: "Yo ingresé a Medicina en el año 2006 y soy egresada del Colegio Científico de San Pedro. Siempre tuve un vínculo cercano con la Universidad de Costa Rica. Primero con las ciencias y, en segundo lugar, con la medicina.

Debo admitir que yo pensaba que la medicina era algo algo muy científico, para investigar. Sin embargo, la formación médica que nos dan en la UCR está más orientada al área clínica y asistencial. Cuando empecé en la parte clínica, yo ya sabía que quería dedicarme a la academia. Sin embargo, también sabía que quería ser médica y decidí terminar la carrera.

Entre mis gustos personales, el idealismo y la investigación, tomé la decisión de quedarme en la academia. Lo primero que hice fue el posgrado de Educación con énfasis en Docencia Universitaria en la UCR".

-¿Y cómo llega a la Universidad Austral de Chile?

ZMC: "Parte de las cosas de ser docente es investigar y, en mi caso particular, el camino para lograrlo era con un doctorado. Empecé a aplicar en muchos lugares. En el último respiro, y por casualidades de la vida, la Organización de Estados Americanos (OEA) publicó una convocatoria de oportunidades de posgrado en Chile y decidí escribir a varias universidades.

Dos de ellas me respondieron que estaban muy interesados en mi perfil, pero sobre todo la Universidad Austral. El posgrado de esta universidad se llama Doctorado en Ciencias Médicas y su enfoque vincula la investigación básica con la investigación clínica. Así que me fui para allá en el 2017”.

-Dra. Miranda, quiero saber cómo es que usted se empieza a involucrar con el tema de los nanoanticuerpos con las alpacas. Pero, antes de contestar creo que es importante explicarle a nuestros lectores (de manera sencilla) la diferencia de los nanoanticuerpos con los anticuerpos convencionales.

ZMC: “Claro. Un anticuerpo convencional normal tiene forma de Y. En las puntas hay un segmento muy específico que se une a la molécula de interés para neutralizarla. Los nanoanticuerpos son solo ese segmento (las puntitas de la Y) y, en lo referente a animales terrestres, solo los camellos, dromedarios y camélidos suramericanos (entre ellas las alpacas) lo producen de manera natural.

En cuanto a cómo me empecé a involucrar con el tema de los nanoanticuerpos es gracias al Dr. Alejandro Rojas, quien venía llegando de hacer su doctorado en Alemania. Él hizo varios años de posdoctorado en Escocia, en la Universidad de Dundee, sobre este tema de los nanoanticuerpos y venía con muchas ganas de trabajar e innovar.

Él pensó que si los animales que producen estos nanoanticuerpos son los camélidos, incluyendo los camélidos sudamericanos de Chile, debía haber una forma sencilla de poder implementar esta tecnología y aprovechar a estos animales nativos de ese país.

Así, empezó mi trabajo de tesis, pero con otro tema completamente diferente que era el cáncer de próstata”.

-Entonces, antes de la pandemia, ¿usted ya investigaba los nanoanticuerpos pero con otro enfoque?

ZMC: “Sí. Yo investigo sobre cáncer de próstata y los nanoanticuerpos los usé como herramienta. Antes de la pandemia yo estaba en Escocia haciendo una pasantía en dos laboratorios distintos pero al mismo tiempo.

El primero fue la Unidad de Fosforilación y Ubiquitinación de Proteínas, donde aprendí a hacer edición génica con CRISPR/Cas9, un sistema que ganó el premio Nobel hace poco. Ahí hice una línea de células de cáncer de próstata para investigar algunos procesos moleculares.

Luego estuve en el Centro para la Regulación y Expresión Genética en el laboratorio del Dr. Ron T. Hay (una de las máximas autoridades que hay a nivel mundial) para estudiar un marcador de cáncer de próstata llamado SUMO modificación. En mi tesis describo que la presencia del marcador en biopsias de pacientes se asocia con la agresividad del tumor. En ese segundo laboratorio pasé la otra mitad del tiempo.

Mi idea es generar una unión entre la investigación clínica y la investigación básica, algo infrecuente a nivel nacional e internacional, pero que yo creo necesario. Justo por eso en mi trabajo intento traducir lo que se ve en pacientes, en modelos moleculares de ciencia básica. Para lograrlo necesitaba estar en esos dos laboratorios”.

-¿Y de qué manera ese conocimiento sobre nanoanticuerpos (que usted enriquece con la pasantía en Escocia y con la investigación que desarrolla en cáncer de próstata) se viene a hacer presente en la lucha contra el COVID-19?

ZMC: “Se hace presente con la llegada de la pandemia. En los seis meses que estuve en Escocia hice algunos experimentos de purificación para el tema del cáncer de próstata.

El laboratorio chileno, cuyo nombre es Laboratorio de Biotecnología Médica, me enviaba a Escocia los nanoanticuerpos que se estaban produciendo y las secuencias moleculares.

Yo en Escocia purificaba esas proteínas y se las pasaba a otra personas del laboratorio para hacer pruebas de afinidad. Si bien todo esto era en cáncer de próstata, lo anterior llevó a que, en el momento de poner a tope el trabajo por la pandemia del COVID-19, ya tuviéramos un conocimiento base para hacerlo más rápidamente.

Las inmunizaciones de las alpacas se empezaron hacer en enero de 2020 y es la razón del porqué tenemos el desarrollo tan avanzado. Sin embargo, en todo esto hay un aspecto curioso y es que gran parte de mi aporte lo hice desde Costa Rica”.



El principal producto comercial de la alpaca es la fibra. No obstante, a estos animales también se les usa para obtener carne, sus excretas sirven para fertilizar el suelo y sus anticuerpos tienen usos terapéuticos para uso médico.

Salto de fronteras

-¿Por qué desde Costa Rica?

ZMC: “Cuando me encontraba en Escocia, antes de ir a Chile quise tomar unas vacaciones en Costa Rica. Después quedé atrapada por la pandemia y pasaron muchas cosas interesantes”.

-¿Qué tipo de cosas interesantes?

ZMC: “Como el hacer y aportar con pocos recursos. Investigar en América Latina es complejo por el tema del financiamiento.

En Escocia me di cuenta, por ejemplo, que el centro de investigaciones en donde hice la pasantía es de los mejores financiados en la Unión Europea. Si usted dice que necesita materiales para realizar un experimento, al día siguiente tiene todo en su mesa para hacerlo. Aquí no es así.

Desde el inicio, en el laboratorio de Chile hemos tenido una lucha por procurar recursos. En términos de mi formación, eso es muy bueno porque Costa Rica no está alejada de esa realidad. Por lo tanto, he aprendido a trabajar con pocos recursos y a hacer cosas bastante avanzadas”.

-La publicación de este artículo científico es una muestra de ello, pues ustedes enfatizan que el método propuesto es de bajo costo.

ZMC: “Correcto. Una parte importante de nuestro artículo es que hay una innovación con respecto a la selección de los anticuerpos que se hace con una técnica de gradiente de densidad, conocida como gradiente de Ficoll.

En otras realidades se utiliza la citometría de flujo, entre otros elementos. Nosotros no y utilizamos protocolos con materiales de bajo costo.

Como ya se llevaba varios años trabajando en eso y en nanoanticuerpos con alpacas, prácticamente desde el 2017 ya se tenía montada la plataforma. En términos de la pandemia, esto fue muy importante para todos los avances que se han hecho.

Estas plataformas, que ya habían caminado sobre otras cosas, hicieron que estuvieran listas para cuando se tuviera la proteína del virus y se procediera a inmunizar a las alpacas”.

-Sé que al estar en Costa Rica su contribución, muy probablemente, se dio de manera virtual. ¿En qué aspectos concretos basó su aporte, cuando en este tema se tiene la impresión de que es necesario estar en un laboratorio haciendo análisis?

ZMC: “Sí, todo fue virtual y yo aporté en tres áreas: la visión clínica, como la única médica del grupo. La segunda es la investigación documental, que consistía en mantener la evidencia al día sobre el SARS-CoV-2 para considerar qué compuestos podíamos usar y cuáles no. Tercero, me encargué de los análisis estadísticos.

Al inicio de la pandemia tuvimos un pequeño grupo de colegas que empezamos a escribir reportes de las investigaciones más recientes del virus. Esto fue entre marzo y abril del año pasado, cuando todavía se sabía muy poco del virus.

En esa época todos los días salían artículos nuevos de investigación, mucho preprint, mucha especulación. Entonces, en el grupo empezamos a recopilar evidencia y escribíamos un pequeño reporte. Desde Costa Rica yo le daba a los investigadores chilenos la asesoría clínica y lo último que había de investigación sobre la proteína del virus.

Si queríamos generar avances, debíamos estar actualizados. Aunque estábamos en cuarentena, y en espera de las alpacas levantarán la inmunidad, hacíamos recopilación de información y de evidencia. Mi formación en Escocia me ayudó mucho.

Quiero dejar claro que, si bien en este proceso he estado en Costa Rica, desde los inicios del Laboratorio de Biotecnología Médica yo estuve presente. Este laboratorio no se hizo para COVID-19 y, desde mucho antes, ya estábamos trabajando varios temas que tenían que ver con los nanoanticuerpos”.

-¿Cuáles otros temas?

ZMC: “En las alpacas hemos trabajado en PML, que es una molécula relacionada con leucemias. Otra son las alfa-sinucleínas, vinculadas con enfermedades neurodegenerativas.

También están los hantavirus, patógenos muy importantes de alta prevalencia al sur de Chile y Argentina. Estas generan fiebre, mialgia y afecciones gastrointestinales. Por otra parte, y que no podía hacer falta, está la proteína ERG, un elemento específico del cáncer de próstata en la que baso mi estudio.

Ese es el motivo por el cual antes del COVID-19 ya teníamos estandarizado los nanoanticuerpos y el protocolo para la selección. Yo ya había producido, purificado y probado los nanoanticuerpos. Cuando llega la pandemia, ya teníamos ese camino y experiencia recorrida que nos permitió responder de forma más rápida”.

La ventaja de los nanoanticuerpos

-Dra. Miranda, quiero que ahora hablemos sobre los beneficios concretos que tiene el uso de estos nanoanticuerpos. ¿Por qué es de bajo costo? ¿Cuál es el secreto científico detrás de esto?

ZMC: “Es de bajo costo por varias razones. Primero, solo se necesita inmunizar una única vez a la alpaca. La alpaca produce el anticuerpo y uno selecciona la secuencia genética y lo reproduce en un laboratorio de forma sintética.

Los nanoanticuerpos de alpaca tienen partes especiales similares a los humanos pero no iguales. En este caso, lo que uno hace es editar la secuencia y hacerlos más parecidos a nosotros. Eso se llama humanización del anticuerpo.

Eso es muy barato si se compara con los anticuerpos tradicionales (los monoclonales) como los que se usan para desarrollar inmunoterapias contra diversos tipos de cáncer y en enfermedades reumáticas. Estos son tratamientos muy costosos, porque se producen en células y toman mucho tiempo. En cambio, los nanoanticuerpos no necesitan todo ese proceso.

Además, son muy pocos inmunogénicos; es decir, es difícil que el cuerpo los reconozca como elementos extraños y hagan una reacción alérgica”.

-¿Y esos mismos beneficios se podrían considerar en un contexto internacional que evidencia a un virus en constante cambio y con nuevas variantes?

ZMC: “Un dato importante es que no somos los únicos del mundo que investigamos nanoanticuerpos en alpacas. Científicos internacionales de Estados Unidos, Alemania y Bélgica están dando claves de que los nanoanticuerpos son más específicos por la forma en cómo se unen con la molécula del virus, lo cual los hace más efectivos neutralizando muchas cepas distintas.

Ahora que estamos viendo nuevas variantes del SARS-CoV-2, si bien las proteínas espiga del coronavirus pueden mutar, los nanoanticuerpos aún podrían unirse a la proteína y bloquear la unión con la célula.

Si hubiera una mutación significativa muy importante que invalidara las vacunas que existen, lo cual sería catastrófico, hay que tener algunas opciones como estas a fin de poder, al menos, tratar la enfermedad. Ahí es cuando las inmunoterapias se proyectan de manera importante”.

-¿Y por qué proponen una inmunoterapia y no un tratamiento estrictamente farmacológico?

ZMC: “Parte de la medicina personalizada (como medicina del futuro) involucra el uso de inmunoterapias, porque estas lo que hacen es identificar una proteína específica y uno puede hacer una intervención para tratar la enfermedad. A diferencia de los fármacos convencionales se pueden personalizar y dirigir hacia el sitio deseado, sin afectar otras funciones en el organismo.

De hecho, las inmunoterapias se utilizan más en tratamientos oncológicos (cáncer) y también en enfermedades reumatológicas y autoinmunes. Por lo tanto, es una muy buena opción en el caso del SARS-CoV-2. La inmunoterapia va a generar una *inmunomodulación* que puede neutralizar el virus y disminuir la infección de las células, lo cual podría disminuir el riesgo de enfermedad severa.

En el caso de nuestras líneas de investigación, nuestro propósito es acoplarlo al sistema inmunológico humano y producir una respuesta en la cual no solo el nanoanticuerpo bloquee al SARS-CoV-2, sino también el mismo cuerpo humano.

Lo anterior permitirá que el organismo genere una respuesta más apropiada a la enfermedad. Por otro lado, dado el retraso en la producción de vacunas y las mutaciones del virus, le seguimos metiendo cabeza a estas opciones terapéuticas.

-También veo, Dra. Miranda, que el artículo científico hacen referencia a la bacteria Escherichia coli como parte del desarrollo tecnológico. ¿Qué papel juega este microorganismo en todo esto?

ZMC: “Esto es algo bastante interesante. Las bacterias son parte de los modelos biológicos que se usan de manera extendida para poder amplificar distintas construcciones moleculares como, por ejemplo, producir ADN sintético.

En el caso de las proteínas, como la E. Coli tiene su propia maquinaria de producción, uno se aprovecha de eso e induce una modificación genética en la bacteria. Dicha modificación incluye una secuencia para darle la orden a la bacteria de producir la proteína (el nanoanticuerpo de alpaca).

Muchos tipos de E. Coli se han modificado para que puedan producir proteínas. Son una maquinaria perfecta y es muy sencillo implementarlo en un laboratorio. La selección y purificación de la proteína desde la bacteria también es muy sencilla”.



El proyecto no se ha construido con un solo individuo, sino que ha requerido de muchas personas que participan en distintas formas. En la imagen están los integrantes del equipo.

Golpe de realidad

-Dra. Miranda, con un golpe de realidad, ¿cómo ven la posibilidad de generar la inmonoterapia?

ZMC: “Como un reto que depende del financiamiento. El propósito inicial del nanoanticuerpo es cumplir una función terapéutica. En esto han participado investigadores de varias partes del mundo con pruebas específicas lideradas por el Dr. Alejandro Rojas.

Nosotros tenemos un gran potencial. El nanoanticuerpo de alpaca, unido con el anticuerpo humano, puede generar una reacción inmune. ¿Cómo? Veámoslo de la siguiente forma: una persona enferma a la que se le introduce este nanoanticuerpo, con solo una pequeña fracción que genere la respuesta inmune, ya este podría neutralizar el virus y llamar a otras células defensa del cuerpo para eliminar al patógeno con mayor rapidez.

Algo que debe quedar claro es que nuestra propuesta no suplanta la vacuna. La posible terapia que queremos lograr para despertar el sistema inmune es distinta a la vacuna.

En la vacuna uno incorpora la proteína a la persona y esta hace anticuerpos. Esto no va a pasar con la inmunoterapia que nosotros queremos efectuar y que depende de encontrar apoyo.

Se ha estado intentando hacer un ensayo clínico de fase uno, pero no se ha obtenido respuesta en Chile. Según sea la inversión, se va a poder avanzar con este tema”.

-Dra. Miranda, en caso de no lograrse, ¿en qué otras áreas podrían utilizarse estos nanoanticuerpos?

ZMC: “Los nanoanticuerpos también se pueden utilizar para testear pruebas clínicas de los pacientes y hasta en análisis de fallecidos por COVID-19.

Al inicio de la pandemia existía la duda si los fallecidos tenían daños en sus tejidos producidos por el virus. Entonces nosotros brindamos un aporte a Costa Rica con el nanoanticuerpo para determinar la presencia del virus en pacientes fallecidos que tuvieron COVID-19. El anticuerpo ha servido a nivel nacional para ayudar a los patólogos a establecer ese tipo de relaciones y causas fisiopatológicas”.

-Ahora que usted está en Costa Rica, ¿qué tanto el país podrá tener acceso a esa tecnología?

ZMC: “Yo tengo la conexión directa con las herramientas que se producen en el laboratorio de Chile. En el momento que generen capacidades terapéuticas o diagnósticas, a través de mi contacto vamos a tener acceso privilegiado a eso. Costa Rica puede aprovechar este aporte.

También, si nosotros recibiéramos apoyo aquí, no tengo duda de que mi grupo de investigación estaría muy contento de que pudiéramos hacer algún ensayo clínico con el uso del anticuerpo.

Claro, siempre vemos la limitando que es el dinero. Aquí, por la Ley de Investigación Biomédica hay una serie de requisitos y se necesitan recursos económicos bastante abultados.

El pensamiento de mi profesor, el Dr. Alejandro Rojas, y mía, es que si se ve a América Latina país por país es bastante débil, pero como región podemos ser muy fuertes porque tenemos mucha población, con diferentes recursos naturales y tecnologías. Entonces, vincular laboratorios de América Latina y compartir experiencias de investigación es una de nuestras prioridades”.

-¿Cuál es el siguiente paso que ustedes tienen como equipo de investigación?

ZMC: “La consigna de todo el equipo es trabajar hasta donde se pueda con los fondos que tengamos. Mi tutor es una persona que se mueve muchísimo para conseguir fondos. Entonces, desde enero del año pasado él no ha descansado y por eso es que se ha podido continuar el trabajo.

Si bien no se consiguió apoyo gubernamental, sí se consiguió a nivel regional y eso le dio empuje al proyecto. Ahora, lo que se está construyendo es la plataforma de lo que se necesita para dar el salto a seres humanos. Ese salto va a depender mucho de la impresión que se haga en el proyecto”.



[Jennifer Jiménez Córdoba](#)

Periodista, Oficina de Divulgación e Información

Área de cobertura: ciencias de la salud

jennifer.jimenezcordoba@ucr.ac.cr

Etiquetas: [sars-cov-2](#), [covid-19](#), [alpacas](#), [nanoanticuerpos](#), .