

Biomedicina

Investigación

Los primeros ensayos con animales han mostrado que los enzibióticos son un arma mortífera contra las bacterias infecciosas. Aunque hay que esperar a ver cómo funcionan en las personas, los expertos aseguran que estas sustancias de origen vírico abren un nuevo frente para combatir las infecciones y pueden representar una revolución comparable a los antibióticos. Traen la esperanza en un mundo de bacilos superresistentes. España se encuentra a la vanguardia de esta investigación.

Enzibióticos, los últimos bactericidas

LUIS MIGUEL ARIZA

En su laboratorio de la Universidad de Rockefeller en Nueva York, Vicent A. Fischetti ensaya una novedosa terapia para prevenir la otitis media, una infección que sufren ocho de cada diez niños alguna vez en los primeros años de la infancia. El culpable es un neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) que, en condiciones normales, vive en la nariz humana, pero es un oportunista peligroso: aprovecha cualquier resfriado o gripe para viajar hasta el oído medio y producir una otitis en sólo 72 horas.

A los ratones de Fischetti se les ha colocado una máscara para que respiren un neumococo modificado, capaz de brillar en la oscuridad. Una semana después, la bacteria ha colonizado completamente las fosas nasales de los animales. Entonces Fischetti aparta un grupo de animales y los trata con una proteína enzimática, y al resto les administra un placebo. Todos los animales se someten a una segunda infección por parte del virus de la gripe. De forma impecable, el 100% de los roedores que recibieron el tratamiento enzimático no desarrollaron otitis. “Estaban completamente protegidos”, asegura Fischetti. Por el contrario, el 80% de los ratones no tratados cayeron enfermos.

La sustancia no es un nuevo antibiótico, sino un *enzibiótico*, quizá el arma más terrible y efectiva que la naturaleza ha creado para destruir bacterias. “El término es en realidad un acrónimo de enzima y antibiótico”, explica Tomas G. Villa, investigador del departamento de Biotecnología de la Universidad de Santiago de Compostela. Su grupo es uno más del abanico de equipos españoles que estudian las aplicaciones de los enzibióticos, y que se han colocado a la vanguardia de la investigación. Prueba de ello es que este enzibiótico que salvó a los ratones de Fischetti de la otitis (una lisina capaz de deshacer la pared del neumococo) fue creado en Madrid y enviado a los laboratorios de Rockefeller por un equipo del Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC, en colaboración con Juan Antonio Hermoso, investigador del Instituto de Química Física Rocasolano.

Enzimas de bacteriófago

Los enzibióticos son enzimas producidas por un tipo de virus llamados *bacteriófagos*, o *fagos*, a los que la evolución ha especializado para canibalizar bacterias, usándolas como incubadoras. La secuencia de ataque de un bacteriófago recuerda la forma en la que el Alien de la película de Ridley Scott usaba a los humanos para reproducirse. Podría resumirse así: un fago se ancla a la bacteria e inyecta en ella su material genético, como si se tratase de una microaguja. Las nuevas instrucciones engañan al microbio para que produzca millones de partículas virales en su interior.

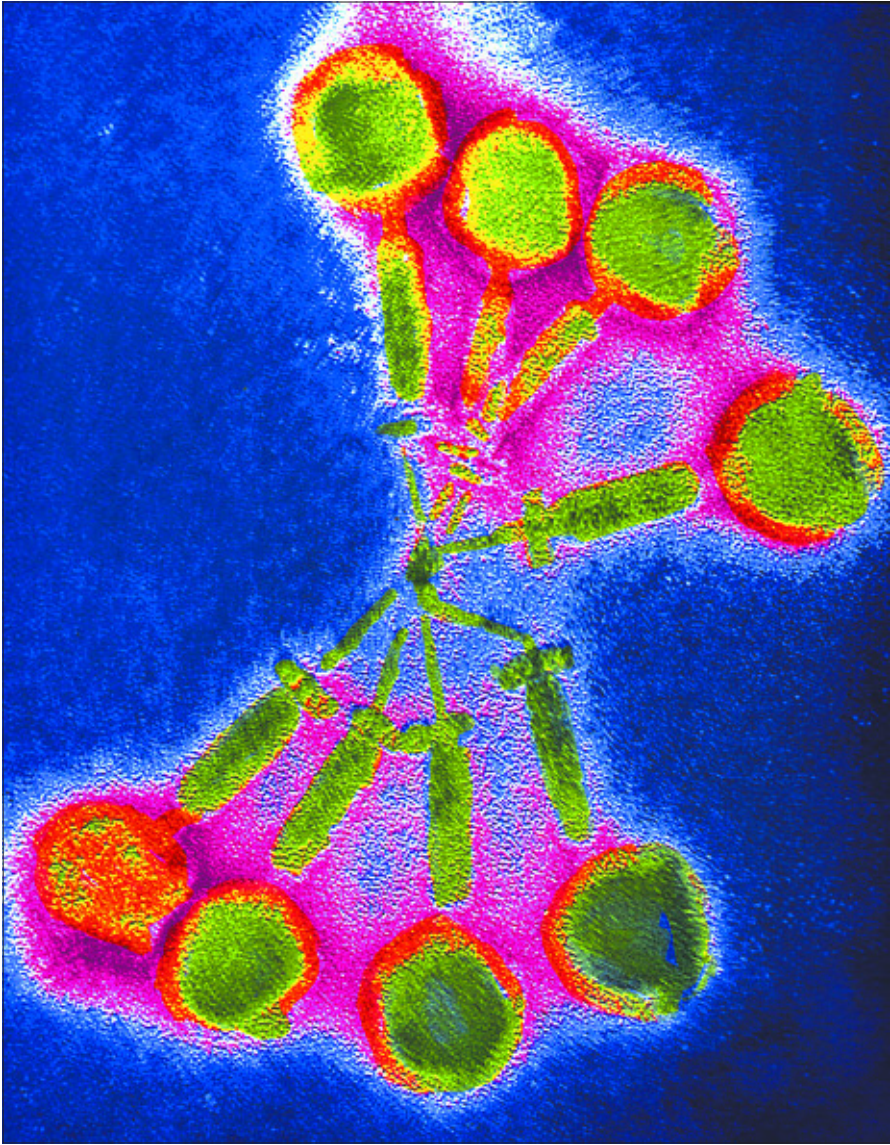
“Estos viriones liberan las enzimas, que rompen entonces la pared celular de la bacteria para liberar a la

progenie”, explica Hermoso. La bacteria explota, literalmente, y los virus liberados buscan más víctimas.

Es casi una historia de terror a nivel celular, pero el uso de esas enzimas está despertando el entusiasmo de los expertos en un panorama poco optimista donde las cepas bacterianas se hacen resistentes a los últimos antibióticos, incluso a un ritmo más rápido con el que se descubren.

Muchas de estas bacterias que terminan siendo letales viven como inofensivos inquilinos en el cuerpo humano, por lo que el riesgo potencial está ahí. Las más resistentes matan a las personas debido a que la medicina no posee nada con que hacerles frente. Sólo en EE UU, unas 19.000 personas mueren por los ataques de la cepa del estafilococo resistente a la metilicina (*Staphylococcus aureus*). La metilicina es un antibiótico introducido en 1960 para combatir al estafilococo, microbio que habita naturalmente en el organismo (se calcula que vive en una de cada tres personas, aunque el porcentaje de cepas resistentes en aquellos que lo portan es sólo de un 1%). Hay 17 cepas de estafilococos, algunas resistentes a los antibióticos más potentes y efectivos que se conocen, como la vancomicina. Estas cepas causan una neumonía necrosante que destruye los pulmones y pueden matar a una persona en menos de tres días.

La eficacia de los enzibióticos para destruir bacterias, probada en laboratorio, es casi un milagro. “Hacen su trabajo en segundos”, dice gráficamente Fischetti. “Podemos esterilizar un tubo que contiene 10



Microfotografía coloreada de un virus bacteriófago.

AGE FOTOSTOCK

millones de bacterias en menos de un minuto”. A diferencia de los antibióticos, estas enzimas son extraordinariamente específicas; no matan a cualquier bacteria, sino a la que fueron diseñados evolutivamente para destruirla. Abren un nuevo frente para combatir las infecciones y, quizá, una revolución similar a la que trajeron los antibióticos.

Los ensayos actuales se están haciendo con animales de laboratorio, sometidos a diversas infecciones,

A diferencia de los antibióticos, estas enzimas son enormemente específicas

además de la otitis, como septicemia (infección de la sangre), endocarditis (una inflamación de la membrana del corazón causada por el neumococo), infecciones de enterococos, meningitis y ántrax: todas producidas por inquilinos de nuestro cuerpo que pueden ser mortales.

Alta eficacia

Los enzibióticos han funcionado con “una eficacia significativa”, describe Fischetti. “Actualmente, no tenemos nada para controlar la colonización de bacterias patógenas como el *neumococo*, *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus pyogenes*. Estas enzimas van a ser revolucionarias debido a su habilidad para limpiar estos organismos del reservorio humano y reducir significativamente las infecciones”, asegura. Para ello, habrá que esperar los estudios clínicos con humanos: la asignatura pendiente de toda promesa médica.

El grupo de Tomas G. Villa, por su parte, estudia la aplicación de los enzibióticos contra hongos infecciosos y su acción en células superiores, las que forman los seres vivos que no son ni bacterias ni hongos.

Los virus bacteriófagos, que producen estas enzimas, son “los organismos más abundantes que hay en el planeta, por lo que la diversidad es enorme”, según Hermoso. La naturaleza ya ha inventado las armas más letales para cada especie de bacteria que existe en la Tierra, durante millones de años de evolución. Lo que resta a la humanidad es obtener estas enzimas, perfeccionarlas mediante ingeniería genética —quizá usando las mismas bacterias que matan como fotocopiadoras, lo que no deja de ser una paradoja— y producirlas como medicamentos.

El grupo de este investigador español se dedica a estudiar la estructura tridimensional de estas enzimas para ver cómo consiguen romper las paredes celulares de las bacterias e, incluso, mejorar su capacidad de destrucción. Fueron los primeros en recoger una instantánea tridimensional de un enzibiótico en todo el mundo, desvelando su estructura. Y recientemente, han obtenido otra *fotografía* de una de estas sustancias anclándose en un pedazo de pared de una bacteria.

Un futuro prometedor

Los enzibióticos tienen un futuro prometedor, de acuerdo con el investigador Juan A. Hermoso. En 2006, la Agencia del Medicamento de EE UU (FDA, siglas de Food and Drug Administration) aprobó un cóctel enzimático de seis compuestos distintos para ser usados como aditivos en los alimentos y rociados en diversos productos cárnicos y lácteos para acabar con la Listeria, un género que agrupa diversas especies de bacterias que causan enfermedades diversas transmitidas en muchos casos mediante alimentos. Otro cóctel similar está en vías de aprobación para combatir la cepa patógena *Escherichia coli* O157, que contamina la carne y que es también fuente de infecciones

transmitidas por alimentos. La ventaja de tales compuestos, según Hermoso, radica en su acción específica: a diferencia de los antibióticos, sólo atacan a bacterias específicas, dejando el resto de la flora intacta.

La capacidad de los enzibióticos para romper las paredes del bacilo del ántrax lo hace potencialmente muy interesante para protegerse contra ataques bioterroristas. Esto ya se ha comprobado en animales a los que se les inyectaron en vena este bacilo mortífero. La enzima que lo destruye, inyectada previamente en la sangre de las cobayas, protegió al 90%, asegura Fischetti. Por el contrario, el 90% de los que no la recibieron sucumbieron al bacilo.