Enzibióticos: nueva arma en el ejército de los antimicrobianos

DR. ROBERTO DÍEZ MARTÍNEZ
Ikan Biotech, S.L.

La resistencia a los antibióticos está en aumento a nivel mundial, convirtiéndose en un problema a gran escala para la humanidad. Si analizamos la historia del descubrimiento de los antibióticos, ¡la primera resistencia a un antibiótico ocurrió hace casi 100 años!

De hecho el preocupante y creciente desarrollo de las resistencias bacterianas ha hecho que se busquen alternativas terapéuticas al uso de los antibióticos. Una de ellas son las enzimas líticas codificadas por los fagos. Se trata de una tecnología capaz de eliminar rápida y específicamente los patógenos evitando la aparición de multirresistencias.

La introducción de los antibióticos en la práctica clínica supuso una de las intervenciones más importantes para el control de las enfermedades infecciosas. Los antibióticos han salvado millones de vidas, y además han supuesto una revolución en la medicina. Sin embargo, una amenaza creciente deteriora la eficacia de estos fármacos: la resistencia bacteriana a los antibióticos.

Esta resistencia a los antibióticos es un fenómeno creciente caracterizado por una refractariedad parcial o total de los microorganismos al efecto del antibiótico generado principalmente por el uso indiscriminado e irracional de éstos y no sólo por la presión evolutiva que se ejerce en el uso terapéutico (1). La resistencia de las bacterias a los antibióticos es sin duda uno de lo principales retos de la medicina moderna y esto ha llevado a los organismos internacionales a incentivar la búsqueda de alternativas a los mismos.

Para superar los obstáculos de la resistencia bacteriana diversas alternativas/terapias emergentes están cobrando impulso en la lucha frente a las superbacterias resistentes (2). Una de las soluciones más innovadoras en la que se está trabajando es utilizar las enzimas líticas de los bacteriófagos que infectan y matan las bacterias de forma específica. “Dicen que el enemigo de nuestro enemigo es nuestro amigo” y por tanto si lo hacemos extensible a los fagos y su maquinaria, ahí puede estar la solución del futuro. El fago, después de su replicación dentro del huésped, se enfrenta a un problema: es necesario salir de la bacteria para diseminar su progenie. Para solucionar esto, los fagos han desarrollado un sistema lítico que debilita la pared celular bacteriana, lo que resulta en la lisis bacteriana. Estas son las llamadas enzimas líticas de fagos, o lisinas, que son moléculas altamente eficientes que se han perfeccionado a través de millones de años de evolución para este propósito.

Los científicos han estado al tanto de la actividad lítica de los fagos durante casi un siglo, y mientras se han utilizado fagos enteros para controlar la infecciones, no ha sido hasta hace poco cuando han sido explotadas sus enzimas líticas, conocidas comúnmente como endolisinas, como mecanismo de control de bacterias patógenas resistentes a los antibióticos (3). Estas enzimas cuando son empleadas para el tratamiento de enfermedades infecciosas son denominadas enzibióticos, término empleado por primera vez por Nelson et al en el año 2001.
A principios del año 2014, el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) en un informe de estado destacó la terapia fágica (fagos o sus productos), como uno de los siete pilares para “hacer frente a las amenazas de resistencia antibacteriana”, de ahí la importancia de esta nueva línea de investigación.

Debido al temor de aumentar el problema de la multirresistencia, los antibióticos no están indicados para controlar el estado de portador de bacterias patógenas. Sin embargo, reducir o eliminar este reservorio de patógenos en comunidades humanas y animales así como en ambientes controlados (es decir, hospitales y hogares de ancianos, granjas de alta producción, por ejemplo), haría que la proliferación de ciertas enfermedades se redujera de forma notable (4). En este sentido, algunas empresas como Telum Therapeutics (Navarra, España), Contrafect o Bioharmoni (Nueva York, Estados Unidos) están estudiando desarrollando lisinas fágicas para prevenir infecciones y/o eliminar de forma específica bacterias patógenas tanto Gram positivas como Gram negativas. Estas enzimas podrían usarse mediante diferentes métodos de administración, como en aerosoles, alimentos o por vía parenteral para controlar estos organismos en la comunidades humanas y animales para prevenir o reducir las infecciones graves causadas por estas bacterias. En al actualidad no hay otros compuestos biológicos conocidos, a excepción de los agentes químicos, capaces de eliminar estas bacterias de forma tan rápida.

En resumen, el conocimiento que se está adquiriendo sobre las características físico-químicas de la lisinas podría usarse para conseguir la máxima actividad de los enzibióticos frente a los patógenos susceptibles. La gran abundancia de posibles enzibióticos ligada al enorme número de fagos en la naturaleza, junto con la combinación de propiedades ventajosas de estas proteínas, como son la especificidad de sustrato, modularidad y robustez enzimática hacen previsible que, en un futuro próximo, se pueda pensar en diseñar enzimas a la carta frente a diferentes patógenos, especialmente los que se muestren muy refractarios contra el arsenal de antibióticos existentes en el mercado (5). De esta forma, no es atrevido pensar que, en pocos años, Telum Therapeutics sea uno de los referentes a nivel mundial en la generación de nuevas y mejores enzimas eficaces únicamente frente al patógeno, o grupo de patógenos, implicados en una infección localizada sin afectar la viabilidad de la microbiota circundante.

Referencias

1. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf 2. http://www.nature.com/polopoly_fs/1.17621!/menu/main/topColumns/
topLeftColumn/pdf/521402a.pdf
3. http://aac.asm.org/content/57/11/5355.full.pdf+html
4. http://centennial.rucares.org/index.php?page=Phage_Lysins
5. M Schmelcher, DM Donovan and MJ Loessner (2012). Bacteriophage endolysins as novel antimicrobials. Future Microbiol. 7:1147–1171. doi: 10.2217/fmb.12.97. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3563964/