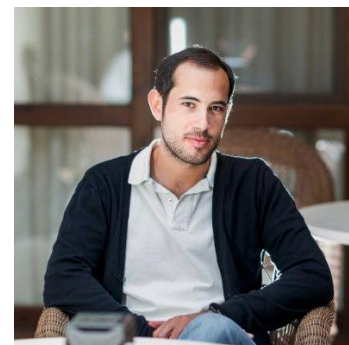


SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

Enzibióticos: nueva arma en el ejército de los antimicrobianos

Roberto Díez-Martínez
The Zebrafish Lab



Biografía

Roberto Díez-Martínez es licenciado en Bioquímica por la Universidad de Salamanca y realizó sus estudios de doctorado en Bioquímica, Biología molecular y Biomedicina entre el Centro de Investigaciones Biológicas (CIB-CSIC) y la Universidad Rockefeller de Nueva York. Durante su periodo postdoctoral trabajó en la búsqueda y desarrollo de enzibióticos para su uso como nuevos agentes antimicrobianos. En el 2015 comenzó su carrera de investigación dentro del sector privado fundando la compañía de base biotecnológica "The Zebrafish Lab". Esta compañía centra su actividad investigadora en el empleo del pez cebra como modelo de estudio para la evaluación de nuevos agentes antimicrobianos así como la generación de "avatars" para evaluar nuevos compuestos antitumorales. Es autor de más de 10 artículos científicos y de 4 patentes de invención colaborando activamente en tareas dirección de trabajos fin de master así como de formación de estudiantes de master y doctorado.

<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

Resumen

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.

Summary

The worrying and increasing development of bacterial resistance due to overuse has made that alternative strategies to the therapeutic use of antibiotics are sought. One of them is the application of phage-encoded lytic proteins. This is a technology that can quickly eliminate specific pathogens and prevent the emergence of multidrug resistance.

La resistencia bacteriana 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 los principales retos de la medicina moderna y esto ha llevado a muchos científicos a 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 en la que se está trabajando es utilizar las enzimas líticas de los bacteriófagos que infectan y matan las bacterias de forma específica. 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. Las enzimas líticas de fagos, o lisinas, 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. Los datos actuales indican que las lisinas sólo funcionan con bacterias Gram positivas, ya que son capaces de hacer contacto directo con el

peptidoglicano cuando se añade de forma exógena. Sin embargo la membrana externa de bacterias Gram negativas evita que esta interacción tenga lugar. Este impedimento se puede salvar usando agentes desestabilizadores de la membrana externa que permitan el acceso de dichas lisinas (4). 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 multiresistencia, los antibióticos no están indicados para controlar el estado de portador de bacterias patógenas. Sin embargo, reducir o eliminar este reservorio de patógenos humanos en la comunidad y en ambientes controlados (es decir, hospitales y hogares de ancianos, por ejemplo), haría que la proliferación de ciertas enfermedades se redujera de forma notable (5). En este sentido, numerosos grupos de investigación como los dirigidos por el Dr. Pedro García en el Centro de Investigaciones Biológicas (CIB-CSIC) o el Profesor Vincent A. Fischetti de la Universidad

Rockefeller de Nueva York están estudiando lisinas fágicas tanto de origen natural como de origen sintético para prevenir infecciones y/o eliminar de forma específica bacterias patógenas tales como *Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus*, entre otras. Por ejemplo, el caso de la enzima de origen sintético Cpl-711, una combinación entre diferentes enzimas fágicas, es capaz, en cantidades de microgramos, de eliminar en horas de forma específica y rápida infecciones causadas por el patógeno *Streptococcus pneumoniae* tanto en ratones como en peces cebra (6). Estas enzimas podrían usarse tanto por vía nasal y parenteral para controlar estos organismos en la comunidad, así como en los hogares y hospitales para prevenir o reducir las infecciones graves causadas por estas bacterias. En la 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 adquirido sobre las características físico-químicas de la lisinas podrían 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 (7). De esta forma, no es atrevido pensar que, en pocos años, se podrían combinar los módulos adecuados para crear 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://www.oecd.org/tad/crp/Endolysins1.pdf>
4. Díez-Martínez R, de Paz HD, Bustamante N, García E, Menéndez M, García P (2013) Improving the lethal effect of Cpl-7, a pneumococcal phage lysozyme with broad bactericidal activity, by inverting the net charge of its cell wall-binding module. *Antimicrob. Agents Chemother.* 57: 5355–5365. doi:10.1128/AAC.01372-13. <http://aac.asm.org/content/57/11/5355.full.pdf+html>
5. http://centennial.rucars.org/index.php?page=Phage_Lysins
6. R Díez-Martínez, HD De Paz, E García-Fernández, N Bustamante, Euler CW, Fischetti VA, Menendez M, García P (2015). A novel chimeric phage lysin with high in vitro and in vivo bactericidal activity against *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 70:1763–1773. doi: 10.1093/jac/dkv038. https://www.researchgate.net/publication/271522791_A_novel_chimeric_phage_lysin_with_high_in_vitro_and_in_vivo_bactericidal_activity_against_Streptococcus_pneumoniae
7. 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/>

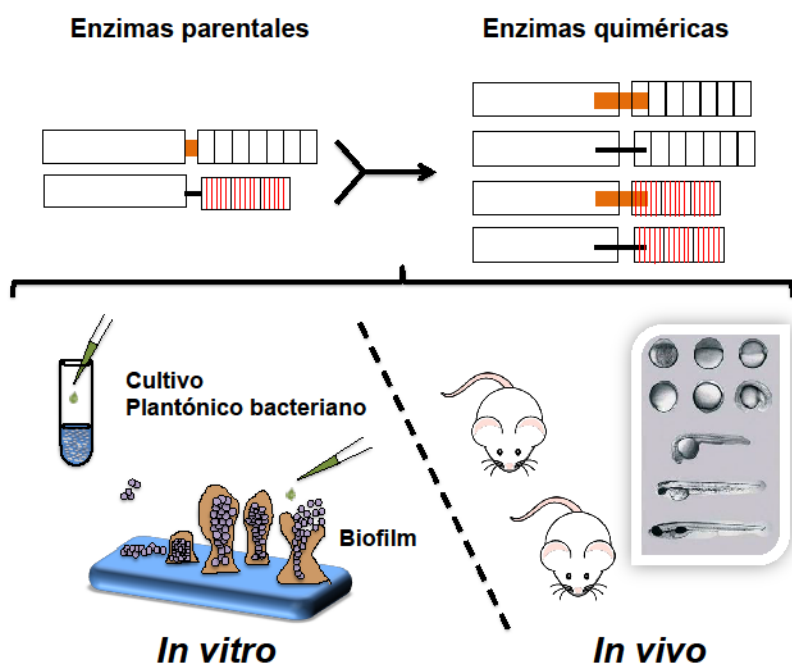


Figura. Ejemplo de endolisinas fágicas, parentales y quiméricas. Las proteínas purificadas se emplean en diferentes ensayos in vitro (cultivos bacterianos planctónicos y biofilmes) y los resultados se validan en modelos animales (ratones o embriones de pez cebra).