

El club de la ciencia

Investigadores españoles han modificado genéticamente una bacteria para convertirla en una aliada contra una infección pulmonar. El microbio *tuneado* es inofensivo para las ratas que lo aspiran, pero es tóxico para otras bacterias que causan una enfermedad en sus pulmones. Se trata de una dolencia que se ha vuelto resistente a los antibióticos. Una *píldora viva* cargada de microbios modificados podría ser algún día una alternativa viable

Científicos de todo el mundo están lanzando bacterias *hackeadas* de diversos tipos contra otras bacterias, y también contra virus, células cancerosas y otros causantes de enfermedades. Estas terapias bacterianas podrían ser una realidad clínica dentro de algunos años, aseguran los expertos consultados.

En pacientes intubados

El equipo, liderado por investigadores de Barcelona, se ha concentrado en una infección pulmonar causada por la bacteria *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a muchos antibióticos. Esta bacteria forma películas en los tubos que se ponen en la tráquea de pacientes de terapia intensiva. Es una causa común de la neumonía asociada al ventilador (NAV), que afecta a muchos pacientes intubados y que causa la muerte de uno de cada ocho.

Los científicos han lanzado contra esa infección otra bacteria, el *Mycoplasma pneumoniae*, tras modificarla genéticamente. Esta bacteria está adaptada al tejido pulmonar, donde vive en la naturaleza. Además, es de las más sencillas, con tan sólo 684 genes y sin pared celular (sólo tiene membrana). Tras décadas de estudio, la ciencia conoce ahora muchos entresijos de su funcionamiento.

Un chasis

Gracias a esto, los investigadores pueden convertirla en un chasis. «Le sacamos por ingeniería genética las cosas que no nos gustan, por ejemplo toxinas patógenas. Luego, le añadimos propiedades nuevas», explica Ariadna Montero, investigadora del Centre de Regulació Genòmica (CRG) y coautora de la investigación.

«Es como si hubieran subcontratado la lucha contra una bacteria patógena a otra bacteria», comenta Víctor de Lorenzo, microbiólogo del Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), que no está implicado en el trabajo.

En un artículo, los investigadores describen cómo modifican la bacteria para que ataque directamente a la infección. En concreto, mejoran su capacidad de producir piocinas (tóxicas para la bacteria infecciosa) y moléculas que disuelven las películas bacterianas.

Luego suministran los microbios modificados con cánulas que llegan a los pulmones de ratones infectados, junto con bajas dosis de antibióticos. Los microorganismos alterados rompen las películas bacterianas

Bacterias 'tuneadas' contra otras bacterias

Investigadores de Barcelona utilizan microbios modificados para atacar a otros microbios en una infección pulmonar y consiguen atajarla y reducir la inflamación

 Michele Catanzaro

y abren una brecha para que los antibióticos las puedan atacar directamente, recuperando parte de su eficacia.

La supervivencia de los ratones se duplica con este tratamiento. Tampoco se ven signos de toxicidad: el sistema inmune de los ratones elimina las bacterias modificadas en pocos días.

En un segundo artículo, los científicos aplican otra estrategia. «Hay muchas enfermedades donde el problema es la inflamación causada por la reacción del sistema inmune a la infección», explica Montero. El equipo ha llevado a cabo otra modificación del *Mycoplasma pneumoniae* dirigida contra esta inflamación.

Prueba y error

Primero, le dio la capacidad de producir una proteína humana (la interleucina-10) que es antiinflamatoria. Sin embargo, resultó poco eficaz. Entonces, modificó la bacteria para que produjera una variante artificial de esa proteína. La bacteria produce muchas más de estas y además son más potentes que las naturales. «Conseguimos llevar la inflamación a niveles parecidos al

El equipo pretende ensayar en animales más grandes y pasar a la fase preclínica

de un ratón no infectado», explica Montero.

El equipo pretende ensayar la técnica con animales más grandes (cerdos) y pasar a la investigación preclínica. Los coautores del segundo trabajo forman parte de una *spin-off* del CRG que persigue este objetivo. «La misma estrategia se podría aplicar también a otras bacterias, a virus, a cánceres», afirma Luis Serrano, director del CRG y coautor de la investigación. «Las bacterias de la piel se están investigando para mejorar el acné, las de los folículos capilares para la alopecia, etcétera», explica Montero.

El cuello de botella actualmene es la se-



Ilustración tomada en 3D de la bacteria 'Bacteroides fragilis', presente en el intestino humano.

Una 'píldora viva' cargada de microbios podría ser algún día una alternativa viable

guridad. «Hay que demostrar que el organismo [modificado] no es dañino, ni prolifera fuera de control. Se tiene que poder desactivar con un antibiótico o diseñándolo de forma que dependa de un nutriente que se pueda eliminar de la dieta del paciente», explica Montero. «A nivel regulatorio, es complejo. Los medicamentos que tenemos hoy en la farmacia se empezaron a investigar hace 20 años. Hará falta tiempo», concluye la investigadora.