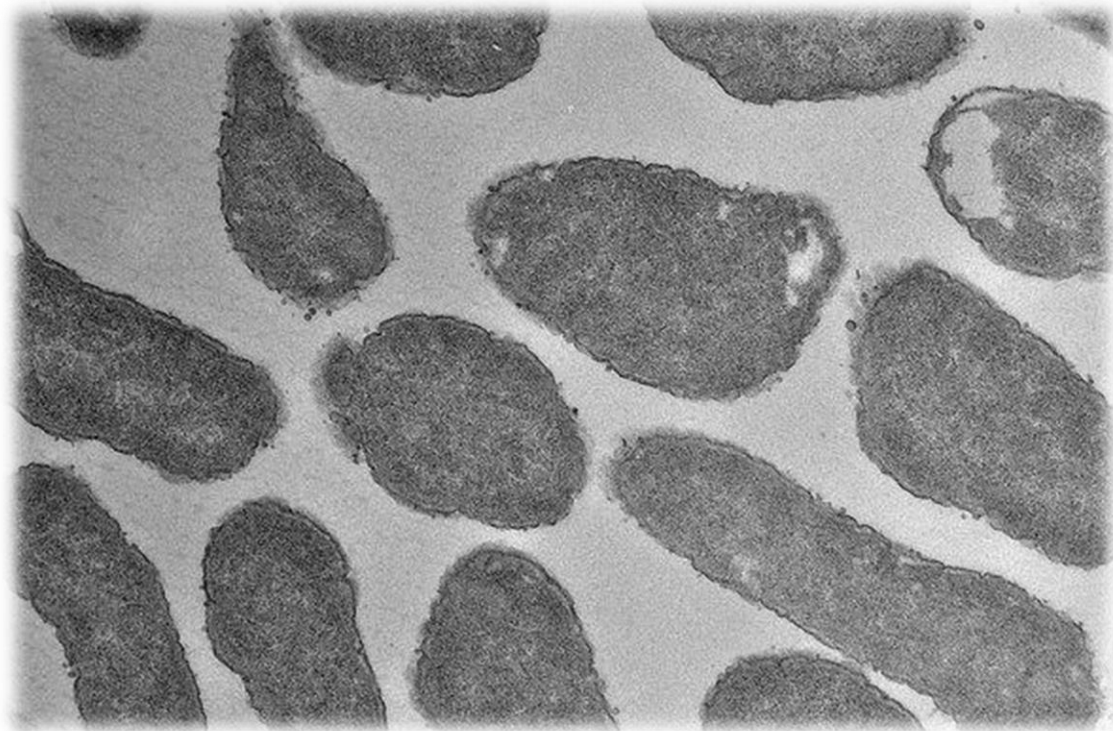


CURACIÓN DE ENFERMEDADES MEDIANTE BACTERIAS



Un grupo de voluntarios se sometió a un experimento en el que bebieron un cóctel de menta conteniendo millones de bacterias (del orden de 10^{11}) modificadas genéticamente para descomponer un aminoácido de la sangre. La mayoría de las personas hidrolizan este aminoácido, evitando su acumulación, y la subsiguiente toxicidad; no así las personas afectadas por una rara enfermedad genética, la fenilcetonuria.

Este ensayo se halla en la vanguardia de lo que se denomina «biología sintética».

El estudio (fase 2a), llevado a cabo en voluntarios sanos, de 7 días de duración, con doble ocultación, aleatorizado y controlado frente a placebo, evaluó dosis crecientes la seguridad y tolerancia del preparado *SYNB1618* al objeto de determinar la dosis apropiada para iniciar un ensayo clínico posterior en pacientes con fenilcetonuria.

La activación y desactivación de los genes es un proceso cooperativo. Los biólogos sintéticos han comenzado a manipular las interacciones entre genes, «creando» células que, bien responden a nuevas señales o lo hacen de forma novedosa.

Hasta ahora, la bioingeniería (uso de bacterias como *microfactorias*) se ha centrado en el ámbito industrial, desde la biosíntesis de antibióticos y hormonas, a la producción de fibras textiles.

Desde hace unos años, diversos grupos de investigación están trabajando en un aspecto novedoso: convertir determinadas bacterias en «micro-fábricas vivientes» capaces de sintetizar y segregar *in situ* sustancias con actividad farmacológica.

El cóctel de menta conteniendo millones de bacterias, desarrollado por la compañía farmacéutica [Synlogic](#), podría convertirse en el primer tratamiento de la llamada «medicina biológica», si finalmente es autorizada por la [Food and Drug Administration](#) norteamericana.

Synlogic tiene varias líneas de investigación, además del tratamiento de la fenilcetonuria. Una de ellas, en colaboración con [AbbVie](#), se dirige al tratamiento de la [enfermedad intestinal inflamatoria](#), siguiendo la metodología usada en el tratamiento de la fenilcetonuria.

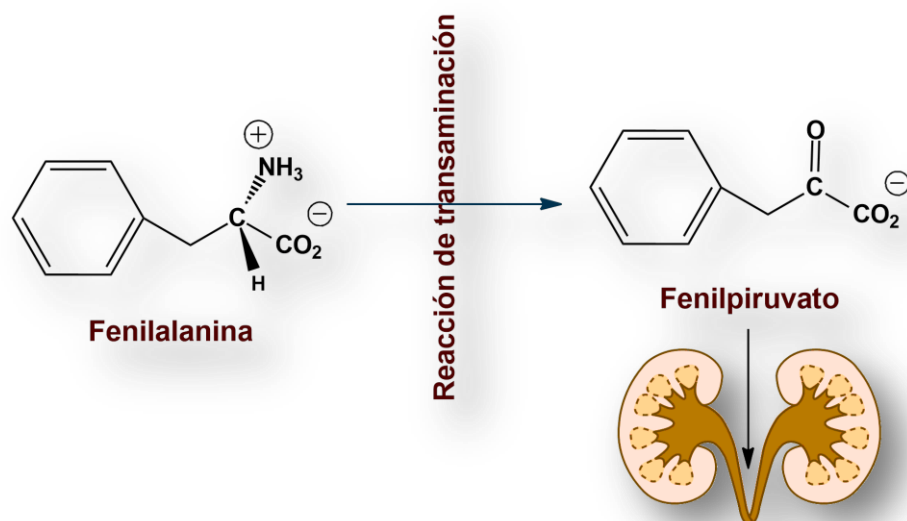
Las bacterias del brebaje se han modificado genéticamente para tratar la fenilcetonuria (PKU, de su acrónimo en inglés), una *aminoacidopatía hiperfenilalaninémica*.

La fenilcetonuria se considera paradigmática de los errores congénitos del metabolismo. Es un trastorno autosómico recesivo del catabolismo del aminoácido fenilalanina causado por diversas mutaciones del gen que codifica la síntesis de la enzima *fenilalanina-hidroxilasa*. Esta enzima cataliza la *conversión de fenilalanina en tirosina*. Esta genopatía fue descrita en el año 1934 por *Følling*. [En textos antiguos todavía se refiere como «enfermedad de Følling»] Las personas

afectadas no pueden hidrolizar el aminoácido fenilalanina, de tal suerte que este aminoácido se acumula en fluidos corporales

Esta *hiperfenilalaninemia* altera de manera grave e irreversible el desarrollo del sistema nervioso central desde la infancia más temprana. Una mínima fracción de la fenilalanina se metaboliza por rutas alternativas hasta *ácido fenilpirúvico* (un *cetoácido*). Su excreción en orina da nombre a la enfermedad, fenilcetonuria.

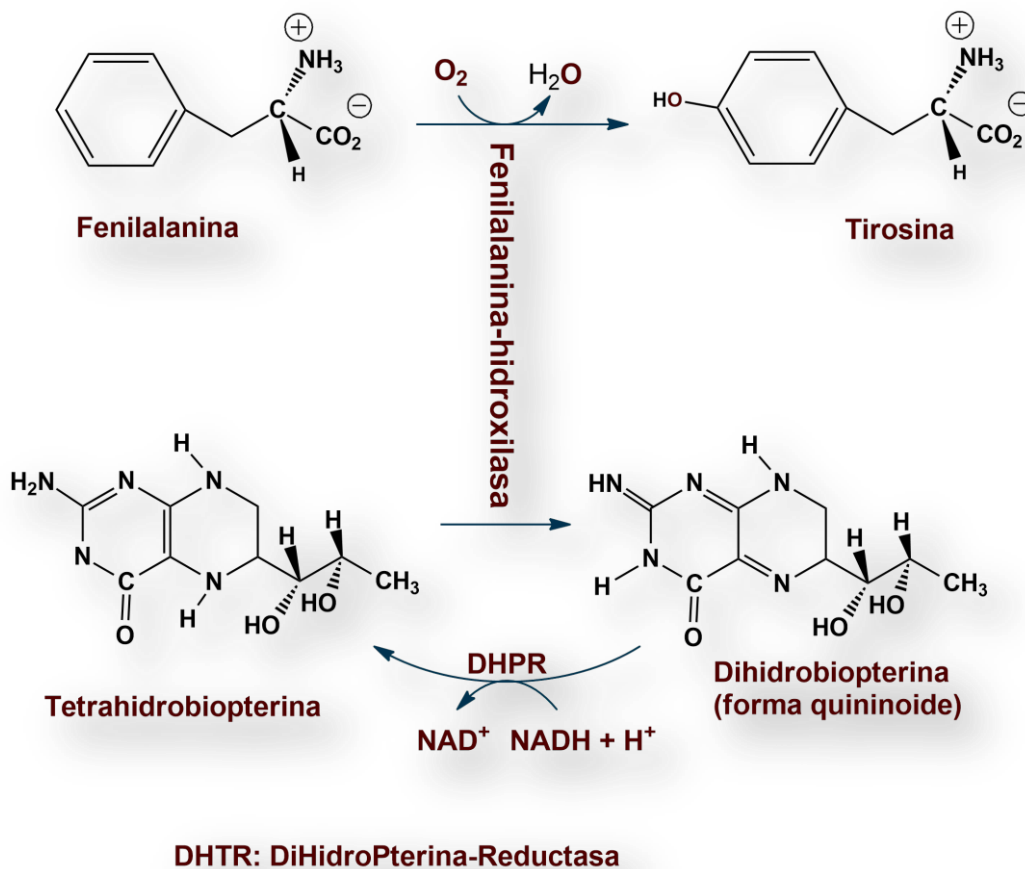
Se ignora porqué el exceso de fenilalanina interfiere de manera tan grave en el desarrollo cerebral. Hasta ahora, la única estrategia de tratamiento de la fenilcetonuria consiste en modificar la alimentación previniendo la acumulación del aminoácido fenilalanina.



El cribado neonatal se realiza de manera rutinaria dado que esta genopatía es relativamente común en algunas poblaciones (de hasta 1 caso por cada 2.900 nacidos vivos). La prevalencia en la población general se estima en 1 caso cada 10.000 o 20.000 nacimientos.

El diagnóstico se lleva a cabo mediante la conocida «prueba del talón», en la que se obtiene una gota de sangre del talón del recién nacido en su tercer o cuarto día de vida, cuando ya ha transcurrido el tiempo

suficiente para la acumulación de fenilalanina en su sangre. [La concentración normal de fenilalanina en sangre es de 3,4mg/dl].



El gen que codifica la enzima *fenilalanina-hidroxilasa* se aisló en el año 1986. El gen tiene un grado elevado de heterogeneidad alélica (se han detectado hasta 400 alelos distintos de esta mutación), desde polimorfismos benignos hasta las formas más graves. Existe así mismo una notable heterogeneidad fenotípica debida a la intervención de «genes modificadores». El gen de la fenilcetonuria se localiza en el brazo largo (q) del cromosoma 12, en las posiciones 22 y 24 (12q22-q24.2).

Hasta ahora el cóctel bacteriano (SYNB1618) se había ensayado en ratones y monos.

Un [trabajo publicado en la revista Nature Biotechnology](#) da cuenta del primer ensayo clínico en voluntarios sanos.

Tras este primer estudio en voluntarios sanos, el laboratorio (*Synlogic*) ha iniciado un ensayo clínico en pacientes con fenilcetonuria. Se prevé disponer de los primeros resultados el año 2019.

Diversos grupos de investigación tienen proyectos en curso similares. Sin embargo, cuando se redacta este artículo (septiembre 2018) es *Synlogic* quien tiene su producto en un estadio de investigación avanzado.

[*James J. Collins*](#), «biólogo sintético» del [*Massachusetts Institute of Technology*](#) (más conocido por su acrónimo M.I.T.) publicó los primeros trabajos de la llamada «biología sintética» en el año 2000.

El grupo de investigación desarrolló un procedimiento para activar/desactivar genes de la bacteria Gram negativa flagelada [*Escherichia coli*](#), mediante un «interruptor genético».

A mediados de la primera década del siglo XXI los microbiólogos comienzan a cartografiar la [colección de gérmenes](#) a la que denominan [microbioma](#). Cada vez es más evidente la función primordial del [microbioma](#) en el mantenimiento de la salud y la lucha contra las enfermedades. [En la actualidad, un ambicioso [Human Microbiome Project](#) está en curso].

Era intelectualmente tentador pensar que se podrían añadir al *microbioma* bacterias modificadas genéticamente que actuaran a la manera de «sensores internos» con capacidad para detectar los primeros signos de graves enfermedades, mucho antes de su manifestación clínica. Así mismo, las bacterias modificadas genéticamente podrían actuar como *minifactorias* productoras de fármacos insertadas allá donde se requiere la acción del medicamento.

James J. Collins y [*Timothy K. Lu*](#), ambos biólogos del M.I.T., fundaron *Synlogic* en el año 2013. Enseguida dirigieron la nueva tecnología hacia la fenilcetonuria.

Esta línea de investigación se añade a otras con recientes resultados.

El 24 de mayo de 2018, el laboratorio [BioMarin](#) recibió la [autorización](#) de la [Food and Drug Administration](#) norteamericana para la comercialización de su terapia enzimática [Palynziq](#)® (*Pegvaliase pqpz*). Este tratamiento disminuye las concentraciones de fenilcetonuria en algunos pacientes hasta concentraciones ≤ 600 $\mu\text{mol/l}$, al cabo de 16 semanas a la dosis máxima (40mg/día) administrado por inyección subcutánea.

No obstante el riesgo de anafilaxia es importante, junto a otros [efectos adversos](#).

Durante años la investigación para corregir la fenilcetonuria se ha dirigido hacia la terapia génica: insertar en las células el gen funcional que codifique la síntesis de la enzima *fenilalanina-hidroxilasa*. Hasta ahora, estas investigaciones no han ido más allá de los estudios experimentales en ratones.

La investigación en «biología sintética» seleccionó [cepas inocuas de la bacteria *Escherichia coli*](#) aisladas por *Alfred Nissle* en 1917. Esta bacteria coloniza el intestino humano; y solo en situaciones de grave inmunodepresión pueden tornarse peligrosas. Estas cepas han formado parte de muchos preparados *probióticos*.

[*Alfred Nissle* aisló en la universidad de Friburgo la peculiar cepa bacteriana de *Escherichia coli* a partir de un estudio coprológico en un soldado alemán que, a diferencia de sus compañeros, no contraía diarrea cuando se hallaba en el frente balcánico de *Dobrudja*, una región muy contaminada con especies patógenas del género *Shigella*. *Alfred Nissle* concluyó acertadamente que otra bacteria intestinal contrarrestaba eficazmente la acción patológica de *Shigella spp.* Bautizó a esa cepa como «*Escherichia coli Nissle 1917*»].

El grupo de investigación de *Synlogic* insertó genes en el genoma de la bacteria. Una vez que las bacterias modificadas genéticamente se

hallan en el intestino comienzan a degradar el aminoácido fenilalanina. Uno de los genes que se insertan codifica un sistema de bombeo que transporta el exceso de fenilalanina del medio al interior del *citósol* bacteriano. Otro de los genes insertados en el genoma de *E. coli* codifica la síntesis de enzimas que escinden la molécula de fenilalanina en moléculas hidrófilas de menor peso molecular, más fácilmente excretadas en orina.

Para que el procedimiento transcurra de forma correcta (la rotura de la fenilalanina se produzca en el lugar correcto y durante el tiempo necesario), se insertaron también en la bacteria genes que bloquean la expresión de los genes «de bombeo» e «hidrólisis» cuando la tensión tisular de O₂ aumenta. Así pues, solo cuando se hallan en un lugar con baja tensión de O₂ (tal como el intestino) se activan los genes de la bacteria *E. coli* modificada.

Para estudiar la tecnología en modelos animales, se «crearon» ratones con la mutación del gen humano que causa la fenilcetonuria (ratones *knockout*). Cuando se les administraba a los ratones el brebaje enriquecido en bacterias, las concentraciones en sangre de fenilalanina disminuían un promedio del 38% (en comparación con el grupo de ratones que actuaban como grupo placebo).

El brebaje también se ensayó en monos. En este caso, se alimentaba a los monos con una dieta *hiperprotéica*. Si a ésta se le añadía el preparado en estudio, no se observaba el incremento esperado de las concentraciones sanguíneas de fenilalanina.

Para el ensayo clínico en humanos, los investigadores de *Synlogic* reclutaron voluntarios sanos dispuestos a tomar el cóctel de menta enriquecido en bacterias. Mientras un grupo tomó una única dosis, otro recibió dosis crecientes en el transcurso de una semana. Durante

ese período, todos se alimentaron con una dieta *hiperprotéica* normalizada.

Este estudio en voluntarios sanos ha concluido. Los resultados preliminares muestran que el cóctel bacteriano se toleró bien. Además, la orina de estas personas contenía diversos metabolitos de la fenilalanina, infiriéndose que el procedimiento funcionó según lo previsto.

El próximo reto es estudiar si se consiguen los efectos buscados en pacientes con fenilcetonuria.

En julio (2018) se publicó en la revista [*Cell Systems*](#) un catálogo de patologías susceptibles de ser tratadas con bacterias genéticamente modificadas.

La denominada «biología sintética» ha puesto su interés en el tratamiento del cáncer. Se sabe que las bacterias del *microbioma* parecen no tener problemas para infiltrarse y dividirse en las masas tumorales.

Conceptualmente, bacterias modificadas genéticamente podrían utilizarse como vectores para transportar anticuerpos monoclonales que activen (mejor decir, des-repriman) la generalmente inhibida actividad del sistema inmune del propio paciente.

Las bacterias, tantas veces vistas como enemigos reales o potenciales, pueden convertirse en nuestros mejores aliados a la hora de confrontar múltiples enfermedades, muchas de ellas irresolutas hoy día.

Zaragoza, a 11 de septiembre de 2018

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza