



Dra. Marcela Ayala Aceves
Instituto de Biotecnología, UNAM

La Dra. Marcela Ayala, Investigadora Titular en el Departamento de Ingeniería Celular y Biotecnología del mismo Instituto, en el que dirige un grupo de investigación en el área de Biotecnología Ambiental. Es ya frecuente colaboradora en este espacio. Agustín López Munguía.

Retomando el tema de los bioterapéuticos que presentamos en una entrega pasada (Ver: Sobre Proteínas, Bioterapéuticos y Biotecnología) (1), esta vez hablaremos sobre enzimas que pueden utilizarse como antibióticos. Cuando nos contagiamos con algún agente infeccioso bacteriano patógeno, con frecuencia debemos recurrir al tratamiento con antibióticos para combatir la infección. Los antibióticos tradicionales son medicamentos basados en moléculas pequeñas como la penicilina, la cefalosporina, la kanamicina o la amikacina, entre docenas de otras, pero cada vez se conocen más moléculas de proteínas que también tienen capacidad de combatir a los patógenos a través de diferentes mecanismos (agentes bioterapéuticos) (Ver: Las Proteínas recombinantes, nuestras aliadas en la salud) (2).

¿Cómo funcionan los antibióticos?

Los antibióticos tradicionales, es decir aquellos basados en moléculas pequeñas, tienen un blanco específico dentro de las células bacterianas y suelen tener gran afinidad por este blanco: reconocen a su blanco y normalmente no interactúan con ningún otro componente celular. Como ejemplos de la manera en que funcionan los antibióticos, podemos mencionar que algunos interfieren con la síntesis de la pared celular de los microorganismos, es decir, evitan que se puedan formar nuevas células bacterianas limitando así su reproducción; otros antibióticos pueden interferir con la integridad de la pared celular intercalándose entre sus componentes y formando "poros", provocando que la célula bacteriana tenga problemas para mantener control sobre lo que entra y sale. Hay antibióticos que interfieren con la síntesis de proteínas o de otros componentes esenciales (como el folato) dentro de las células, o que evitan que el material genético (ADN) pueda replicarse de forma adecuada. En resumen, la función en general de todos estos antibióticos es provocar problemas en la célula bacteriana, tal que impidan su funcionamiento correcto y/o reproducción. A pesar de que el uso de antibióticos ha salvado y sigue salvando la vida de millones de personas, lamentablemente las bacterias desarrollan mecanismos para protegerse de los efectos causados por los antibióticos.

Por otro lado, las proteínas antibióticas utilizan mecanismos para combatir infecciones que son diferentes a los descritos para los antibióticos tradicionales. Hablando específicamente de las enzimas antibióticas, recordemos que las enzimas son proteínas que catalizan reacciones químicas; por tanto, una enzima con propiedad antibiótica cataliza una reacción química que puede tener dos consecuencias: destruir un compuesto que sea importante para la supervivencia del agente patógeno, y sin el cual no puede multiplicarse o sobrevivir; o bien, generar un compuesto que sea nocivo para el agente patógeno. Un ejemplo de enzimas antibióticas son aquellas que inhiben la comunicación celular ("quorum quenching" es el término en inglés que se aplica a este fenómeno). Los organismos patógenos se comunican entre ellos a través de moléculas pequeñas; como resultado de esta comunicación las células evalúan el ambiente en el que se encuentran. Cuando este ambiente es propicio para su replicación, se pasan esta información entre ellas y envían señales para multiplicarse, lo cual conduce a la infección. Las enzimas antibióticas, como ya podrán anticipar, ayudan a convertir a las moléculas encargadas de esta comunicación celular en otro tipo de molécula, que ya no sirve como mensajero. De esta manera, las células de los patógenos nunca se enteran de que pueden multiplicarse a sus anchas y por tanto la infección no ocurre (Figura 1). Una de las ventajas de las proteínas antibióticas es que es más difícil que los patógenos desarrollen resistencia, por lo que podrían constituir los antibióticos de avanzada para enfrentar un problema muy peligroso no sólo para los humanos, sino para el ambiente, que es la aparición de "superbichos" (3).

Enzimas como antibióticos: m

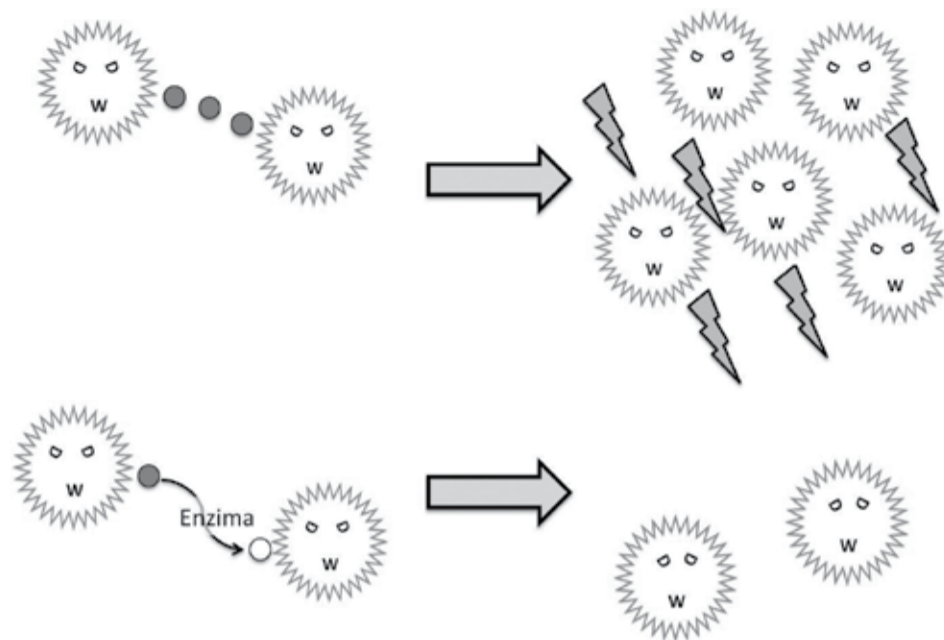


Figura 1. enzimas antibióticas pueden inhibir la comunicación celular al convertir a la molécula señal en otra molécula diferente, que no tiene efecto. Esto inhibe la multiplicación de las bacterias y la producción de factores patógenos

La resistencia a antibióticos favorece la aparición de "superbichos"

El científico británico Alexander Fleming, nacido en Escocia en 1881, descubrió el efecto antibiótico de la penicilina en 1928 evitando la proliferación de bacterias que nos enferman. Desde aquellas épocas, y sabiendo la poderosa capacidad de cambio y adaptación que les permite sobrevivir en ambientes adversos como puede ser las temperaturas extremas, los medios ácidos o alcalinos, e incluso la radiación, Fleming prevenía que eventualmente las bacterias desarrollarían resistencia ante cualquier antibiótico. Esto es debido a la modificación que pueden hacer en su material genético (mutaciones) o de plano a la adquisición de nuevos genes. Más recientemente se ha explicado la adaptación de las bacterias mediante mecanismos epigenéticos, que no necesariamente involucran cambios en la estructura genética, como se describió en este espacio (4). De hecho, solo unos cuantos años después de la comercialización de la penicilina, ya el *Staphylococcus aureus* se había convertido en un patógeno resistente frecuente en infecciones hospitalarias. Así, a lo largo de los años las bacterias han podido evadir el efecto de algunos antibióticos generándose algo que podemos llamar "superbichos", es decir, microorganismos que son difíciles de combatir pues son resistentes a los antibióticos con los que actualmente contamos. Los "superbichos" son bacterias súper resistentes a los antibióticos, súper difíciles de controlar, súper peligrosas. En la Tabla 1 se presenta una cronología sobre la aparición de bacterias resistentes a uno o más antibióticos tradicionales. Como ya señalé, la bacteria se hace resistente al antibiótico mutando (cambiando) uno de sus genes o incluso adquiriendo genes nuevos que provocan que los blancos de los antibióticos dejen de ser susceptibles a los mismos. Por ejemplo, la resistencia puede aparecer por que la bacteria adquiere un gen nuevo, que se traduce en una proteína capaz de degradar al antibiótico (como la beta-lactamasa); la resistencia también puede generarse por una mutación que provoca un cambio sutil en las proteínas responsables de sintetizar la pared celular o replicar el material genético, y que las vuelve insensibles a la presencia del antibiótico. Más aún, aquellas bacterias que generan dicha resistencia pueden transmitírsela a bacterias diferentes. La generación de "superbichos" se debe principalmente a un uso desmedido y mal dosificado de los antibióticos; así que solamente hay que tomarlos cuando el médico los prescriba y sobre todo, terminar los tratamientos y no desechar los antibióticos sobrantes a la basura o por el drenaje de nuestra casa, aunque hayan caducado. Tanto el uso desmedido de antibióticos (en humanos y otros animales) como su desecho inadecuado contribuyen a que estos compuestos se acumulen en el ambiente y favorezcan la aparición de bacterias resistentes y otros problemas de contaminación, como se presentó en otra entrega en este espacio (5).

Tabla 1. Cronología de aparición de bacterias resistentes a antibióticos tradicionales

| Año | Resistencia |
|------|---|
| 1930 | Resistencia de neumococo a sulfonamidas |
| 1940 | Estreptococos con resistencia a penicilina |
| 1950 | Estafilococo productor de beta-lactamasa* |
| 1960 | Bacteria Gram-negativa muy resistente |
| 1970 | <i>Haemophilus influenzae</i> y <i>Moraxella catarrhalis</i> productoras de beta-lactamasa* |
| 1980 | Neumococos con multiresistencia a antibióticos tradicionales |

*La beta-lactamasa es una enzima que, cuando es producida por un patógeno, le confiere resistencia a antibióticos como la penicilina, pues la enzima puede transformar a la penicilina convirtiéndola en una molécula inocua

Nuevas herramientas en la lucha contra las infecciones

Recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS) actualizó la lista de bacterias que han adquirido resistencia a antibióticos y contra las cuales es imperativo desarrollar nuevos productos. De acuerdo con esta lista, la prioridad la constituyen las bacterias del género *Acinetobacter* y *Pseudomonas*, así como varias enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus*) y que son particularmente peligrosas en entornos hospitalarios ya que pueden provocar complicaciones graves y a menudo letales, como sepsis o neumonía. Estas bacterias han adquirido resistencia a los antibióticos de tercera generación, tales como los carbapenémicos y las cefalosporinas. Otras bacterias contra las cuales también es importante desarrollar nuevos antibióticos son *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter* spp, *Salmonellae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Shigella* spp.

Investigación para el desarrollo de nuevos antibióticos

Debido a esta situación, la comunidad médica y científica ha dedicado esfuerzos a encontrar nuevos antibióticos dentro de los que ubicamos a las enzimas. Dentro de las enzimas que tienen capacidad antibiótica destacan las lactonasas, que inhiben la comunicación celular; las lisozimas, que degradan ciertas moléculas presentes en la pared celular de las bacterias; las lactoperoxidasas, que generan moléculas pequeñas muy reactivas que pueden desactivar a las células bacterianas; la lactoferrinas que pueden secuestrar elementos esenciales para la supervivencia de las bacterias como el hierro, entre muchas otras. Cabe mencionar que varias de estas enzimas tienen una función antibiótica en los seres vivos. Así, la lisozima es producida por los animales y está presente en secreciones como lágrimas, leche humana y moco (Figura 2). La lactoperoxidasa y la lactoferrina las podemos encontrar en la leche de humanos, vacas



Figura 2. Caricatura de la lisozima, una enzima con función antibiótica presente en secreciones de animales, como las lágrimas. Curiosamente, preparaciones puras de la enzima tienen un sabor dulce.

y otros mamíferos, y forman parte de la primera línea de defensa del sistema inmune. Estas enzimas, de forma individual o en combinación, se utilizan actualmente en productos de uso veterinario como una opción para combatir infecciones de oídos, de piel y de heridas. Debido a la forma en la que actúan, es poco probable que los microorganismos patógenos puedan desarrollar resistencia a este tipo de enzimas antibióticas. Para hacerlo, se requerirían varias mutaciones en diferentes componentes celulares, lo cual tiene menos posibilidades de ocurrir y por tanto es más difícil que aparezca resistencia.

Para finalizar esta entrega y alimentar la imaginación de nuestros lectores, les propongo que se imaginen un mundo sin antibióticos, todos los que están en las farmacias han dejado de ser efectivos y ya no contamos con herramientas para deshacernos de ellos una vez que nos han infectado. Piensen la última ocasión en que ustedes o un miembro de su familia se vio obligado a tratarse con antibióticos: ¿Qué padecimiento tenía? ¿una infección intestinal con alta fiebre y diarrea? ¿neumonía? ¿una infección bucal que ocasionaba fuertes dolores de muelas? ¿problemas de riñones, las vías urinarias o de la próstata?. Piensen en esas enfermedades que ya no matan actualmente, pero lo hacían hace algunas décadas: las causadas por las enfermedades venéreas como la sífilis o la gonorrea; la tuberculosis, las infecciones causadas por heridas. Se dice que cuando alguien estornuda le deseamos "Salud", puesto que antes de la llegada de los antibióticos había muchas probabilidades de que la perdiera de manera definitiva. Pero piensen también en las intervenciones

quirúrgicas. Abrirnos será un riesgo muy alto por la posibilidad de infectarnos. No habrá manera de protegernos al quedar expuestos a una infección cuando a alguien se sufra de apendicitis o incluso se le extraiga una muela. Hay entonces dos caminos: tomar conciencia de su uso, y apoyar la investigación científica.

Recientemente Carlos Peña documentó en este espacio que a pesar de que los laboratorios farmacéuticos han descubierto una gran cantidad de antibióticos, menos del 1 % han alcanzado a llegar a las farmacias. Señalaba que en 1998 había en el mercado mundial 20 nuevos antibióticos, principalmente producidos por hongos filamentosos y actinomicetos, y que a pesar de todos los problemas que hemos señalado, el desarrollo y aprobación de nuevos antibióticos por las agencias oficiales de Estados Unidos y Europa se limitó a 7 nuevos antibióticos. Dado el alto costo de los desarrollos, compañías de todos conocidas como Abbot, Merck y Roche han abandonado la investigación y actualmente sólo 5 laboratorios importantes se dedican a su búsqueda (6). De ahí que debamos enfocarnos en nuevas estrategias de búsqueda y de tratamiento.

Uno de los descubrimientos más emocionantes en este campo ocurrió a principios del 2015. Un grupo de científicos de varios países encontró un nuevo antibiótico, después de 30 años de no descubrirse uno (refiriéndonos a antibióticos basados en moléculas pequeñas como las penicilinas o las cefalosporinas). Este antibiótico, bautizado como *teixobactina*, se obtuvo en los Estados Unidos cultivando una bacteria nunca antes descrita, contenida en una muestra de suelo de un pastizal. La molécula fue un antibiótico efectivo contra varias bacterias patógenas muy agresivas, sin mostrar la aparición de resistencia. Aparentemente, el nuevo antibiótico ejerce su función inhibiendo la síntesis de la pared celular, proceso esencial para la multiplicación de las bacterias. Este hallazgo fue publicado en la prestigiosa revista Nature (7). De igual forma, Max Aldana (4) concluía en este espacio hace tres años, que entender cómo afectan los mecanismos epigenéticos el comportamiento de los microorganismos es uno de los grandes retos de la biología de sistemas para lidiar con el fenómeno de resistencia y ganarles la batalla a los "superbichos".

En Morelos contamos con una gran riqueza científica. Después de la Ciudad de México, somos el estado con más investigadores *per cápita* en el país. Es importante no dejar de apoyar la generación de conocimiento, sino impulsarla. Además, podemos conectar el conocimiento que ya se tiene bien descrito, con el impulso emprendedor en el estado y otras partes del país. Tenemos los elementos para traducir estos hallazgos en bienestar para la sociedad. Sin el conocimiento que obtenemos gracias a la ciencia, el futuro se ve gris. Yo apoyo a la ciencia, ¿y tú?

Para saber más sobre el tema

1.- Marcela Ayala & Agustín López Munguía. Sobre proteínas, bioterapéuticos y biotecnología. La Unión de Morelos. 28-Dic-2015. <http://www.acmor.org.mx/?q=content/sobre-prote%C3%ADnas-bioterap%C3%A9uticos-y-biotecnolog%C3%ADa>

2.- Laura Palomares y Octavio Tonatihu Ramirez. Las proteínas recombinantes nuestras aliadas en la salud. La Unión de Morelos. 15-Feb-2010. <http://www.acmor.org.mx/?q=content/las-prote%C3%ADnas-recombinantes-nuestras-aliadas-en-la-salud>

3.- Aurelio Mendoza Medellín. Sobre el formidable reto de la resistencia bacteriana a los antibióticos. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM (2011) 54:18 <http://www.revistas.unam.mx/index.php/rfm/article/viewFile/24660/23158>

4. Maximino Aldana. Resistencia epigenética de las bacterias a los antibióticos: Parte 1 y 2. La Unión de Morelos. 12 y 19-May-2014. (<http://www.acmor.org.mx/?q=content/resistencia-epigen%C3%A9tica-de-las-bacterias-los-antibi%C3%B3ticos-parte-1>) y (<http://www.acmor.org.mx/?q=content/resistencia-epigen%C3%A9tica-de-las-bacterias-los-antibi%C3%B3ticos-parte-2>)

5.- Elizabeth Undiano, Noé Arroyo & Marcela Ayala. Contaminantes emergentes, ¿qué son y cómo nos afectan?. La Unión de Morelos. 27-Feb-2017. <http://www.acmor.org.mx/?q=content/contaminantes-emergentes-%C3%A9qu%C3%A9-son-y-c%C3%B3mo-nos-afectan>

6.- Carlos Peña. Nuevas alternativas para enfrentar a los microorganismos infecciosos. La Unión de Morelos. 10-Oct-2016. (<http://www.acmor.org.mx/?q=content/nuevas-alternativas-para-enfrentar-los-microorganismos-infecciosos-uso-de-nano-part%C3%ADculas-de>)

6. -Ling et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. Nature (2015) 517:455 <http://www.nature.com/nature/journal/v517/n7535/full/nature14098.html>

Para actividades recientes de la Academia y artículos anteriores puede consultar:
www.acmor.org.mx