

## CIEN AÑOS DESPUÉS DE LA «BALA MÁGICA» ONE HUNDRED YEARS AFTER THE “MAGIC BULLET”

por JUAN JOSÉ BORREGO

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA. UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.

[jjborrego@uma.es](mailto:jjborrego@uma.es)

*Palabras clave: resistencia bacteriana a antimicrobianos, factores de virulencia, superbacterias, antibióticos antivirulencia*

Enviado: 17 de febrero de 2017

*Keywords: antimicrobial resistance, virulence factors, superbugs, antivirulence antibiotics*

Aceptado: 7 de marzo de 2017

La exhaustiva utilización de los antimicrobianos antibacterianos en nuestra sociedad ha conllevado el incremento de la prevalencia de cepas bacterianas patógenas en diferentes ambientes, incluyendo el nosocomial. Estas cepas aumentan de forma importante el riesgo sanitario para animales y hombres, así como un incremento en el coste de la aplicación de programas de antibioterapia. En 2016, los Dres. Wencewicz y Shapiro de la Universidad de Washington en Sto. Louis han ideado e implementado una nueva estrategia para el control de las «superbacterias» multirresistentes, consistente en el diseño de antimicrobianos contra determinados factores de virulencia de los patógenos bacterianos. El procedimiento se ha estudiado en los sideróforos (mecanismos de captación de hierro) de un patógeno oportunista Gram-negativo, *Acinetobacter baumannii*. Aunque solo se ha desarrollado un antimicrobiano antivirulencia contra los sideróforos, hay esperanzadoras perspectivas de que puedan diseñarse nuevos antimicrobianos contra otros factores de virulencia, como por ejemplo, enzimas degradadoras de antibióticos, cápsulas bacterianas, bombas de eflujo, proteínas de adhesión, etc.

*Nowadays the wide and extensive application of bacterial antimicrobials have led to the increase of the prevalence of pathogenic bacterial strains in different environments, including the nosocomial. These strains possess an important sanitary threat for animals and humans, increasing the cost for bacterial diseases control. In 2016, Dr. Wencewicz and Shapiro (University of Washington in Sto. Louis) developed a new strategy for the «superbugs» treatment. These authors hold a molecular model of pre-acinetobactin, a siderophore virulence factor produced by pathogenic strains of Acinetobacter baumannii. All human bacterial pathogens are susceptible to antivirulence antimicrobials, but not all in the same way. Thus, new antivirulence antimicrobials will be designed and developed against other virulence factors, such as antibiotic-degrading enzymes, bacterial capsules, efflux pumps, adhesin proteins, to name a few.*

A finales del siglo XIX y comienzos del XX, el mundo se encontraba inmerso en guerras por la hegemonía de los Imperios, el británico, el alemán, el otomano, el japonés, el ruso, y el incipiente imperio norteamericano. Independientemente de las bajas en los campos de batalla, otra lacra asolaba aún más a la población del planeta en ese tiempo, «las grandes epidemias» de origen microbiano, principalmente la llamada «peste blanca» o tuberculosis pulmonar, epidemias de cólera, epidemias de gripe, etc., que diezmaron a la población. En esos días la sociedad estaba dividida entre los que esperaban el fin del mundo y aquellos que esperaban el descubrimiento de un «remedio milagroso».

En este mundo convulso surgieron investigadores que dedicaron toda su vida a desarrollar y formular sustancias que fuesen eficaces para luchar contra los microorganismos a la vez que tuvieran una mínima toxicidad para el paciente. Fue Paul Erlich (Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1908) junto con su

colaborador Sahachiro Hata, quienes desarrollaron el famoso preparado 606 (salvarsán), que denominaron como la «bala mágica». Con este compuesto se trataron diversas patologías de origen bacteriano, pero fue muy efectiva para el control de la sífilis humana provocada por el *Treponema pallidum*, además de su alta efectividad antibacteriana, el compuesto era inocuo para los pacientes afectados<sup>[1]</sup>.

No fue hasta los años 30-40 del siglo XX en que la incipiente quimioterapia tuvo su edad de oro, coincidiendo con el descubrimiento de los primeros antibióticos por los Dres. Domagk, Fleming, Chain y Florey. La aplicación de estos fármacos se ha extendido hasta nuestros días, controlándose de esta forma casi todas las enfermedades de origen bacteriano y micótico, aunque son ineficaces para la mayoría de las infecciones causadas por parásitos y virus.

El uso indiscriminado o abuso en la utilización de los antibióticos ha conllevado la aparición de un alto porcentaje de cepas bacterianas resistentes a es-

tos fármacos, que producen infecciones difícilmente controlables, que aumentan el riesgo sanitario y que incrementa los costes de tratamiento. En un informe de la OMS en 2016<sup>[2]</sup> y ante el alarmante incremento de resistencia a antibióticos, se aconseja que «las autoridades sanitarias mundiales cambien urgentemente la forma de prescribir y utilizar los antibióticos en el mundo», y añade que «aunque se desarrollen nuevos medicamentos, si no se modifican los comportamientos actuales, la resistencia a los antibióticos seguirá representando una gran amenaza». Y concluye, «si no se toman medidas restrictivas y urgentes, el mundo está abocado a una era post-antibióticos en la que muchas infecciones comunes volverán a ser potencialmente mortales».

### ¿Por qué y cómo los microorganismos se hacen resistentes a los antibióticos?

La resistencia antibiótica puede ser natural (intrínseca) o adquirida. La primera es propia de cada familia, género o especie bacteriana. Por el contrario, la resistencia adquirida es variable y propia de una cepa de una especie bacteriana, siendo la principal causa del fracaso terapéutico cuando se utiliza un antibiótico supuestamente activo sobre el microorganismo patógeno. Las bacterias son capaces de adquirir estos mecanismos de resistencia en función de su variabilidad genética, bien por mutaciones o mediante transferencia horizontal de material genético entre bacterias de especies relacionadas e incluso muy diferentes. Por tanto, la resistencia adquirida está codificada genéticamente, en genes del genóforo bacteriano o en genes plasmídicos.

Los mecanismos de resistencia a antibióticos pueden agruparse en cuatro categorías:

1. Inactivación enzimática: el principal mecanismo de inactivación es la hidrólisis, como ocurre con las  $\beta$ -lactamasas, pero también pueden ocurrir modificaciones no hidrolíticas, como acetilaciones, adenilaciones o fosforilaciones inactivantes del antibiótico.

2. Alteraciones de la permeabilidad: mediante alteraciones de las membranas bacterianas, alteraciones en la entrada de los antibióticos dependientes de energía, o por la presencia de bombas de flujo que aumentan la expulsión de los antibióticos.

3. Hiperproducción o alteración del sitio diana del antibiótico, como por ejemplo las alteraciones de las PBP (penicillin-binding proteins) o hiperproducción de la enzima dihidrofolato reductasa.

4. Aparición de nuevas rutas metabólicas: rutas alternativas al sitio diana de actuación del antibiótico.

Aunque se han realizado muchos esfuerzos para modificar químicamente a las formulaciones de los antibióticos<sup>[3]</sup>, la realidad es que la evolución de la dinámica del genoma bacteriano y la adquisición de nuevos genes a través de procesos de recombinación genética<sup>[4]</sup>, hace que esta estrategia no haya sido del todo efectiva y eficaz.

### La «nueva bala mágica del siglo XXI»

Entre los microbiólogos clínicos se ha acuñado desde la década de 2010 el término de «superbacterias» (del inglés «superbugs») para referirse a aquellas bacterias patógenas que han desarrollado resistencia múltiple a un gran número de antibióticos. La presencia y el desarrollo de estas superbacterias es un peligro grave para la población humana, especialmente en los casos de pacientes con inmunodepresión o inmunosupresión. Además, para la implementación de un nuevo antibiótico y su uso en la clínica se requieren varios años de desarrollo y pruebas clínicas (más de 10 años), mientras que la evolución de la resistencia bacteriana a los antibióticos es un proceso rápido (menos de 1 año desde que un nuevo fármaco es introducido en la terapia antibiótica). Esta paradoja nos plantea una pregunta lógica: ¿cómo podemos luchar contra un enemigo que se hace resistente tan rápidamente?

En 2016, los investigadores Timothy Wencewicz y Justin Shapiro de la Washington University de St. Louis, han desarrollado una nueva estrategia de luchar contra los microorganismos patógenos y poder evitar el aumento de resistencia. Estos autores<sup>[5]</sup> han diseñado antibióticos contra los factores de virulencia de los patógenos bacterianos (antibióticos antivirulencia) en lugar de utilizar los sitios dianas del crecimiento o mecanismos de supervivencia de los patógenos. Los antibióticos utilizados en la actualidad se pueden clasificar en bacteriostáticos y bactericidas; los primeros detienen el crecimiento bacteriano previniendo así la ulterior infección y diseminación bacteriana a diferentes tejidos u órganos del hospedador, y una vez detenido el crecimiento microbiano, los microorganismos son eliminados por mecanismos del sistema inmune. Por el contrario, los antibióticos bactericidas matan a las bacterias y no necesitan la directa asistencia del sistema inmune. Sin embargo, por medio del tratamiento por antibióticos –státicos o –cidas se ejerce una presión selectiva sobre la población bacteriana, creando un ambiente que permite la proliferación de los clones o bacterias individuales resistentes al antibiótico.

A diferencia de estos antibióticos tradicionales, los antibióticos antivirulencia actúan sobre vías o mecanismos bacterianos que son específicos en el proceso de patogénesis. Estos mecanismos o vías no son esenciales para el crecimiento o multiplicación normal de las bacterias, y sólo se activan cuando el patógeno establece un proceso infectivo con un hospedador. De esta forma, en el hospedador, los antibióticos antivirulencia actuarían como agentes bacteriostáticos, pero no afectarían ni al crecimiento ni a la proliferación bacteriana en los medios de cultivo, donde no se expresan los factores de virulencia propios de una infección, y como consecuencia, no inducirían mecanismos de resistencia a ellos.

El mecanismo exacto por el cual los antibióticos antivirulencia y el sistema inmune del hospedador interactúan conjuntamente para evitar la propagación del proceso infectivo depende de la diana antivirulencia. Por ejemplo, si se bloquea la producción de un factor de virulencia que posibilita al patógeno la evasión de los mecanismos de defensa del hospedador, entonces el microorganismo no es capaz de entrar «en modo oculto» y el sistema inmune puede detectarlo eficientemente y, posteriormente, eliminarlo. En otros casos, como por ejemplo bloqueando la producción de sideróforos microbianos, el microorganismo se convierte en una forma avirulenta, dando tiempo al sistema inmune a iniciar su respuesta específica que conducirá a su eliminación.

Todos los microorganismos patógenos humanos son potencialmente susceptibles de ser tratados con antibióticos antivirulencia, pero no todos de la mis-

ma forma, ya que los mecanismos de virulencia son específicos y exclusivos para cada patógeno. No obstante, hay algunas estrategias que pueden ser *a priori* más aplicables que otras. Además, hay un problema añadido al uso de estos agentes antivirulencia en la práctica antibioterápica humana o animal, que se basa en que es necesario para la aplicación de estos antibióticos de la determinación precisa y exacta del microorganismo patógeno, así como de sus principales factores de virulencia.

En la actualidad, como sabemos, la antibioterapia basada en el uso de antibióticos de amplio espectro obvian la previa determinación del agente causal de la infección, y hasta que no se cambie esta dinámica de tratamiento tradicional, solo los antibióticos antivirulencia podrán usarse en determinados ambientes, por ejemplo en los nosocomiales, para combatir las «superbacterias» multirresistentes.

## Referencias

- <sup>1</sup>Calvo, A. (2006). Erlich y el concepto de «bala mágica». *Rev. Esp. Quimioterap.*, 19: 90-92.
- <sup>2</sup>OMS (2016). [Resistencia a los antibióticos](#). Nota informativa.
- <sup>3</sup>Green, K.D. y otros (2010). Exploring the substrate promiscuity of drug-modifying enzymes for the chemoenzymatic generation of N-acylated aminoglucosides. *ChemoBioChem*, 11: 119-126.
- <sup>4</sup>Pallen, M.J. B.W. Wren (2007). Bacterial pathogenomics. *Nature*, 449: 835-842.
- <sup>5</sup>Shapiro, J.A. T.A: Wencewicz (2016). Acinetobactin isomerization enables adaptative iron acquisition in *Acinetobacter baumannii* through pH-triggered siderophore swapping. *ACS Infect. Dis.*, 2: 157-168.