## Socios de la resistencia a antibióticos

Beatriz S. Méndez

Departamento de Química Biológica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. IQUIBICEN.CONICET. Buenos Aires. Argentina

Contacto: Beatriz S. Méndez - bea@qb.fcen.uba.ar

La resistencia bacteriana a antibióticos es un problema que está volviéndose insoluble. Muchos son los factores que condujeron a esta situación. En un principio fueron su venta en farmacias sin requerir la prescripción médica, errores en la administración durante tratamientos en domicilio y la utilización en la industria de la alimentación [1]. Estas prácticas siguen vigentes a despecho de las campañas orquestadas por organizaciones públicas y privadas para corregirlas o detenerlas.

Las bacterias, dada su larga experiencia de vida en nuestro planeta, también aportaron más que su granito, su tonelada de arena para defenderse. Sus sistemas de transferencia, o sea conjugación, transducción y transformación, les permiten propagarse entre diferentes especies conllevando genes de resistencia a antibióticos [2]. Es necesario agregar a su promiscua capacidad de transferencia característica similares a nivel molecular, ya que la homología de secuencias no es un requisito indispensable para la recombinación de sus ácidos nucleicos que pueden utilizar mecanismos específicos de sitio, como por ejemplo la transposición [1].

Agreguemos las infecciones hospitalarias y el cuadro que se presenta deja dudas sobre quién está ganando la batalla.

Si bien el diseño de nuevos antibióticos parece haber alcanzado un límite no es ése el caso para el arsenal de supervivencia bacteriano. Ahora sabemos que los mecanismos de respuesta a estrés de las bacterias también tienen como blanco a los antibióticos ya que es evidente que les causan molestias.

Uno de esos mecanismos es la respuesta estricta que tiene lugar al disminuir la concentración de aminoácidos en un cultivo y como consecuencia detenerse la síntesis de proteínas. Esta interrupción constituye una señal para la síntesis de las alarmonas pentafosfato y tetrafosfato de guanosina, (p) ppGpp, que contribuyen a la represión de los genes de crecimiento y a la activación de los que aseguren la sobrevida [3]. La proteína RelA y similares están involucradas en la síntesis de (p) ppGpp en microorganismos tanto Gram+ como Gram-.

Trabajos seminales, realizados en laboratorio y principalmente con el microorganismo modelo *Escherichia coli*, señalaron la asociación de RelA con la resistencia bacteriana a antibióticos [4,5]. Este fenómeno se dio también en las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a

meticilina (MRSA) mecanismo de resistencia que afecta a todos los antibióticos ß-lactámicos ya que inhibe la síntesis de la pared bacteriana. A esto se agrega otra particularidad que dificulta la cura de las infecciones causadas por *S.aureus* MRSA, la existencia en una misma cepa, de una subpoblación con alto nivel de resistencia. Al comparar el genoma de las bacterias que expresaban baja y alta resistencia, se vio que la única diferencia detectada era la aparición en estas últimas de dos mutaciones en el gen *relA* [6].

¿Pero qué sucede en la realidad presentada por las infecciones adquiridas en hospitales? Dentro de ese ambiente especial hay un género que predomina: *Enterococcus*. Sus especies se caracterizan por presentar múltiple resistencia a antibióticos, tanto intrínseca como adquirida, incluyendo Vancomicina el último que se agregó a la larga serie de compuestos utilizados para combatirlas. Más aun presentan una alta capacidad de transferencia que les permite diseminar la resistencia a través de bacterias de otras especies presentes en el ambiente hospitalario [7]. Dos especies *E. faecalis* y *E. faecium* son las que más prevalecen en humanos y por lo tanto las más relacionadas con infecciones clínicas.

Los pacientes inmuno suprimidos presentan otras de las facetas del problema: su alta susceptibilidad a las infecciones y a la vez la permisividad para la aparición de nuevas resistencias dadas por mutación o transferencia. Un caso reciente lo demuestra. La paciente era una bebé inmuno suprimida afectada de leucemia a la cual durante el curso de la quimioterapia se le detectó en sangre la presencia de *E. faecium* resistente a Vancomicina. La paciente fue tratada con una antibioterapia adecuada pero su cura llevó 26 días. Dado lo prolongado del tratamiento los autores procedieron a analizar el genoma de las cepas *E. faecium* que habían sido aisladas. En algunos aislamientos se detectó una mutación en el gen relA, coincidente con un aumento en el nivel de ppGpp, que apareció a los 3 días de empezado el tratamiento y persistió hasta su final retrasando la curación [8].

¿Debemos perder la esperanza de poder controlar las infecciones bacterianas? No, en parte porque ya se están cambiando las estrategias para encontrar nuevos antibióticos. En la búsqueda tradicional los compuestos se caracterizaban principalmente determinando la concentración inhibitoria mínima, MIC por sus siglas en inglés (minimal inhibitory concentration), de cultivos en medio nutritivo. Este enfoque presenta un inconveniente, por ejemplo, para *E.coli* se sabe que en esas condiciones los genes esenciales para su crecimiento son 303 y en medio mínimo es necesaria además la expresión de otros 109 genes. En condiciones adversas ya sea determinadas en un laboratorio o en una persona enferma existen evidencias, como ya se ha descrito, de que hay otros genes que se expresan. Dentro de este paradigma se detectaron nuevos blancos para la acción de posibles antibióticos de nueva generación.

Pseudomonas aeruginosa es un patógeno asociado a la fibrosis quística, una grave enfermedad pulmonar. En este microorganismo una reacción que tiene lugar en el ciclo de Krebs, la desviación (*shunt*) del glioxalato, le permite conservar compuestos carbonados que luego se transformarán en nutrientes esenciales para su sobrevida en el pulmón. Tomando como blanco dicha reacción se han podido detectar compuestos que la inhiben impidiendo el crecimiento de *P.aeruginosa* tanto *in vitro* como en ratón [9].

Otro enfoque fue el análisis del genoma *P.aeruginosa* en dos condiciones de crecimiento, en esputo de fibrosis cística y en medio de cultivo normal. De esta manera se pudo detectar la necesidad de ciertas vitaminas para su crecimiento en pulmón y además que diferentes cepas tenían distintos requerimientos nutricionales hecho que pone en evidencia la necesidad de tratamientos específicos [10].

La resistencia a antibióticos se presenta entonces como un problema harto complejo que requiere acciones de distintos actores. Evitar la venta de antibióticos sin receta requeriría, en principio una acción enérgica en los ámbitos en los cuales ejercen sus acciones los médicos, como ser sus asociaciones y las instituciones hospitalarias, que a su vez debería complementarse con la difusión del problema a la sociedad. Pero sobretodo es necesaria la gestión temprana de los organismos responsables del estado antes que la situación se torne inmanejable.

Ciertas esperanzas surgen a partir de los adelantos que hemos comentado pero, si bien se abre una perspectiva posible de encontrar nuevos antibióticos con características adecuadas en esta etapa de alta resistencia, no se debe olvidar que las bacterias siempre encontrarán la forma de evadirlos. Por consiguiente nos encontramos en la víspera de investigaciones permanentes.

fig1

Entre las estrategias que la American Society for Microbiology utiliza para hacer conocer los problemas de la resis muñecos de microorganismos multi-resistentes, en este caso Staphylococcus aureus MRSA (Giantmic

## Referencias:

- 1. Sánchez de Rivas C (2006) ¿Antibióticos, ayer, hoy y mañana? Química Viva 5(2)
- 2. Méndez BS (2015) ¿Tienen sexo las bacterias? ¿Y si es así? ¿de qué se trata? Química Viva 14(1).
- 3. Potrykus K, Cashel M (2008) ppGpp: still magical? Annual Review of Microbiology 62: 35-51.
- 4. **Rodionov DG,Ishiguro EE** (1995) Direct Correlation between Overproduction of Guanosine Bispyrophosphate (ppGpp) and Penicillin Tolerance in Escherichia coli. *Journal of Bacteriology* 177: 4224-4229.
- 5. **Pomares MF, Vincent PA, Farías RN, Salomón, RA** (2008) Protective Action of ppGpp in Microcin J25- Sensitive Strains. *Journal of Bacteriology* 190: 4328-4334.
- 6. **Mwangi MM et al** (2013) Whole-Genome Sequencing Reveals a Link Between \( \mathbb{G}\)-Lactam Resistance and Synthetases of the Alarmone (p)ppGpp in Staphylococcus aureus. *Microbial Drug Resistance* 19: 153-159.
- 7. **Van Tyne D, Gilmore MS** (2017) Raising the alarmone: within host- evolution of antibiotic tolerant Enteroccocus faecium. *mBio* 8: e0006-17.
- 8. **Honsa E et al** (2017) relA mutant Enterococcus faecium with multiantibiotic resistance arising in an inmmunocompromised host. *mBio* 8: e02124-16.
- 9. **Fahnoe KC et al** (2012) Non-Traditional Antibacterial Screening Approaches for the Identification of Novel Inhibitors of the Glyoxylate Shunt in Gram-Negative Pathogens. *PLoS One* 7: e51732.
- 10. **Kurner TH et al** (2015) Essential genome of Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis sputum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112: 4110-4015.

## La autora es directora de Química Viva, profesora consulta e investigadora de CONICET

image001.gif ISSN 1666-7948 www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar Revista **QuímicaViva**Número 2, año 16, Agosto 2017
quimicaviva@qb.fcen.uba.ar

Versión online



ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista QuímicaViva Volumen 16, Número 2, Agosto de 2017 ID artículo:E0076 DOI: no disponible