DESARMANDO A LOS PATÓGENOS

Posted on 1 abril, 2019 by José Antonio Ibarra García y Víctor Humberto Bustamante Santillán

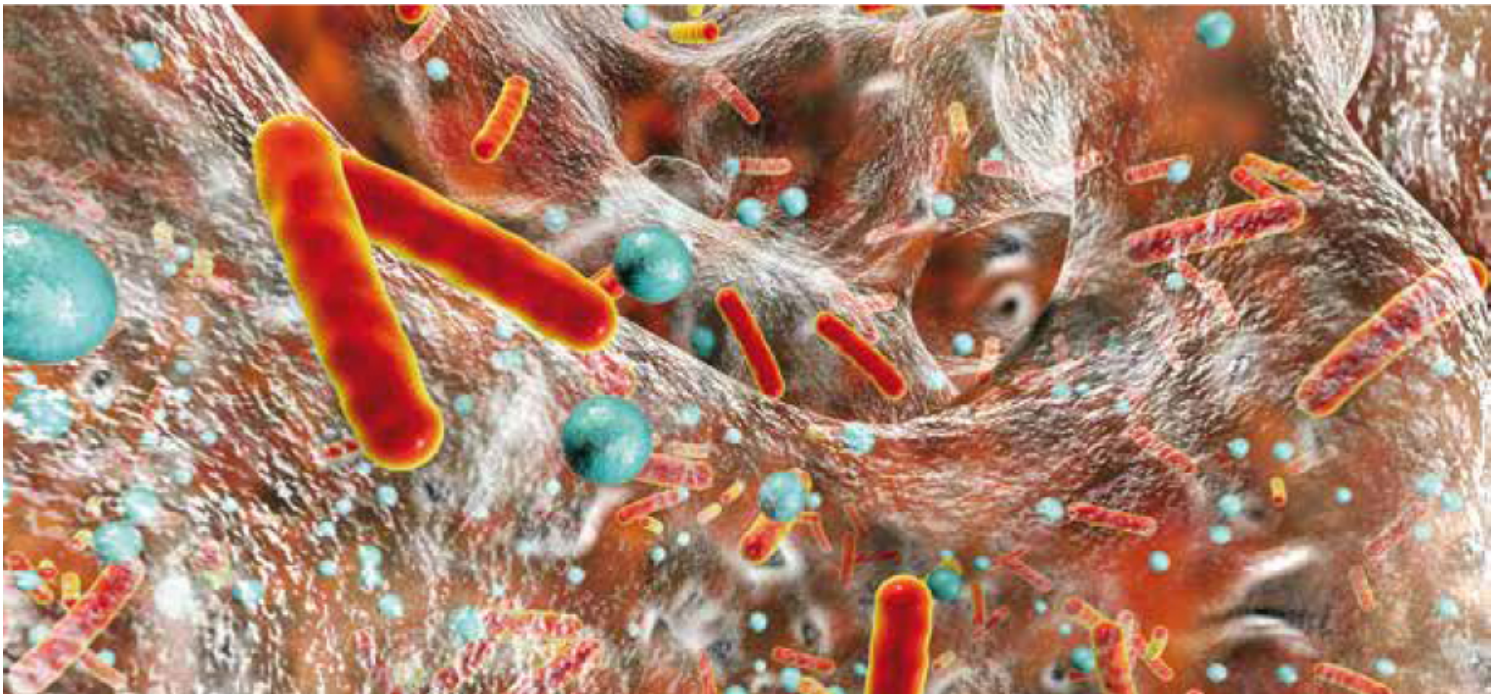
Category: Ciencia
Tag: Biotecnología en Movimiento

Este artículo fue publicado originalmente en la Revista Biotecnología en Movimiento, Número 15, del Instituto de Biotecnología de la UNAM

En la actualidad hay una emergencia mundial de salud debido a la alta incidencia de bacterias patógenas que presentan resistencia a la mayoría y en algunos casos a todos los antibióticos existentes. Se ha estimado que cada año mueren cientos de miles de personas en el mundo por infecciones con bacterias resistentes a antibióticos, lo cual podría incrementar de manera alarmante en las próximas décadas, por lo que hay una necesidad imperiosa de desarrollar nuevos compuestos y estrategias para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos existentes.

Los antibióticos convencionales afectan factores y procesos esenciales para la sobrevivencia de las bacterias, los cuales se conservan en la mayoría de especies bacterianas, por lo tanto, los antibióticos convencionales pueden matar a un amplio rango de bacterias patógenas, pero también

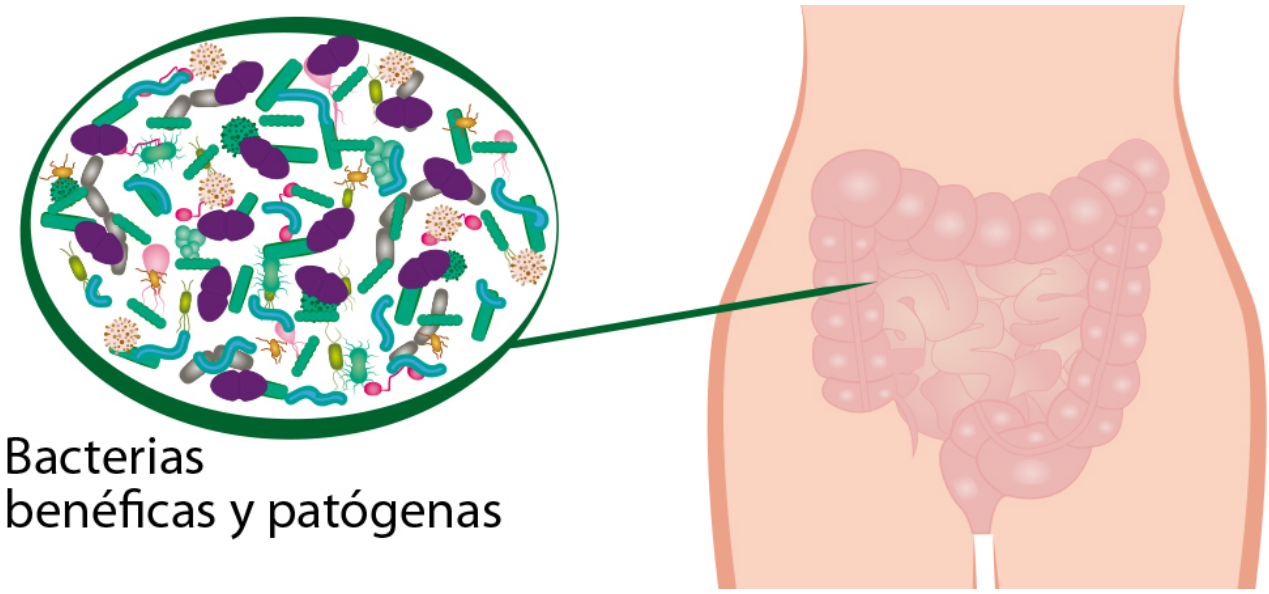
a bacterias no patógenas. Por ejemplo, aquéllas que se localizan normalmente en el intestino y que tienen un papel muy importante en el mantenimiento de la salud en humanos y animales. Sin embargo, las bacterias constantemente mutan y entre ellas se transfieren material genético, con lo cual pueden adquirir, entre otras características, resistencia a los antibióticos. Así, en presencia de antibióticos crecerán sólo las bacterias que son resistentes, como consecuencia, cuanto más se usen los antibióticos más se seleccionará y favorecerá la expansión de las bacterias resistentes a estos.



En presencia de antibióticos crecerán sólo las bacterias que son resistentes, como consecuencia, cuanto más se usen los antibióticos más se seleccionará y favorecerá la expansión de las bacterias resistentes a estos.

Después de muchos años de investigación básica, se conoce con bastante detalle acerca de los factores y mecanismos moleculares que determinan la virulencia de las bacterias (1,2). En general, cada bacteria patógena tiene factores de virulencia particulares, aunque los hay comunes o parecidos entre algunas bacterias. Entre una gran variedad, estos factores de virulencia incluyen toxinas o enzimas que dañan directamente a las células o tejidos de los organismos infectados. Otros son las adhesinas o filamentos que permiten a las bacterias adherirse a las células de sus hospederos. También hay complejos proteicos que forman estructuras moleculares que asemejan jeringas con su aguja, mediante las cuales algunas bacterias inyectan proteínas efectoras a las células de sus hospederos para establecer la infección. Además, hay moléculas que permiten la formación de biopelículas (tapetes de bacterias) sobre las células de sus hospederos, en las cuales, las bacterias son extremadamente resistentes al sistema inmune de los organismos que infectan, así

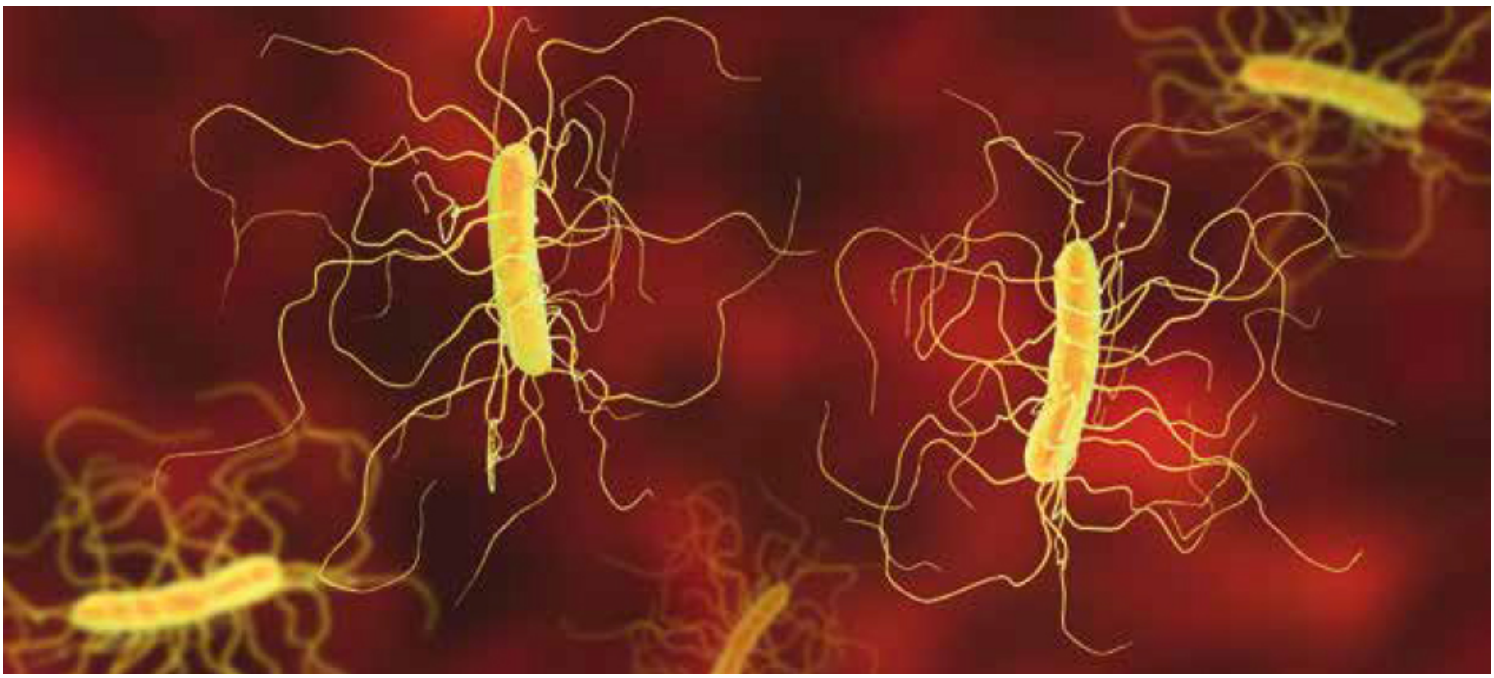
como a los antibióticos. Adicionalmente, las bacterias tienen diferentes reguladores y sistemas de regulación que inducen la síntesis de los factores de virulencia en los nichos específicos que cada bacteria patógena coloniza en su hospedero, por ejemplo, en el intestino, pulmón o en las vías urinarias. Un sistema de regulación muy importante para la virulencia de la bacteria, es el denominado "quorum sensing" (detección del quórum), en el cual, una población de bacterias secreta moléculas que son detectadas por otras bacterias, estableciéndose así una comunicación entre ellas. Este sistema, como su nombre lo indica, se activa cuando se alcanza un cierto número (quórum) en la población de bacterias, es entonces cuando se induce la expresión de diferentes factores de virulencia, como aquéllos que permiten la formación de biopelículas de bacterias, así como otros factores no directamente involucrados en virulencia pero que favorecen la colonización del sitio de infección por las bacterias.



Con base en el conocimiento sobre los factores de virulencia de las bacterias, en los últimos años se ha impulsado el desarrollo de compuestos antivirulencia, los cuales inhiben la actividad o la producción de los factores de virulencia (1,2,3). Por ejemplo, hay compuestos que inactivan a las toxinas, a las adhesinas, a las jeringas moleculares, a las moléculas requeridas para la formación de biopelículas, o a los reguladores y sistemas de regulación que se requieren para la expresión de factores de virulencia. Por lo tanto, los compuestos antivirulencia no matan a las bacterias, sino que disminuyen o eliminan su grado de patogenicidad. En su presencia, una bacteria patógena puede convertirse en no patógena. Al no contar con sus factores de virulencia activos, como consecuencia de la acción de estos compuestos, una bacteria patógena queda expuesta y puede ser eliminada por el sistema inmune o por la microbiota (bacterias benéficas) de los organismos que infecta. Así, se destacan dos principales ventajas de los compuestos antivirulencia: la primera es que, a diferencia de los antibióticos convencionales, afectan a las bacterias patógenas pero no a las benéficas; la segunda es que no afecta la viabilidad de las bacterias patógenas; por lo tanto, no se favorecería la selección y proliferación de bacterias resistentes a los compuestos antivirulencia,

como sí sucede con los antibióticos convencionales. Siempre existe la posibilidad de que las bacterias lleguen a generar resistencia a este tipo de compuestos, por su constante variabilidad genética. Sin embargo, la virulencia de una bacteria está dada por varios factores, por lo que se podrían usar mezclas de compuestos para afectar a diferentes factores de virulencia de una bacteria, con lo cual sería aún más difícil la generación de resistencia a estos compuestos. La principal desventaja que se discute sobre los compuestos antivirulencia, es que aunque se eliminaría el daño ocasionado por la bacteria patógena, tal vez no su presencia en el organismo infectado, sobre todo en organismos inmunocomprometidos (sistema inmune deprimido, como en el caso de personas con cáncer, lupus, artritis reumatoide, etc.). En respuesta a esto, se plantea el uso de la combinación de compuestos antivirulencia con antibióticos convencionales; los compuestos antivirulencia dejarían expuestas a las bacterias patógenas a un mayor efecto de los antibióticos. Interesantemente, ya que los sistemas de "quorum sensing" están frecuentemente involucrados en la activación de mecanismos de resistencia a antibióticos, algunos compuestos antivirulencia que los afectan no sólo disminuyen la patogenicidad de bacterias, sino que pueden también disminuir su resistencia a antibióticos (actuar como compuestos "antirresistencia"). Asimismo, algunos otros compuestos antivirulencia incrementan la penetración de antibióticos a las bacterias y, por lo tanto, pueden a la vez disminuir la virulencia y la resistencia a antibióticos. Compuestos con efecto antirresistencia pueden incluso reactivar a algunos antibióticos actualmente en desuso.

Bacillus anthracis



Clostridium difficile

A la fecha, se han identificado muchos compuestos antivirulencia, naturales y sintéticos, los cuales han sido eficaces para el tratamiento de infecciones ocasionadas por diferentes bacterias usando modelos animales en experimentos de laboratorio (2,3). Algunos de estos compuestos se han comenzado a probar con éxito en humanos. Un ejemplo de estrategia antivirulencia es el uso de anticuerpos para inactivar el efecto de toxinas de *Clostridium botulinum*, *Clostridium difficile* o *Bacillus anthracis*, lo cual ha sido aprobado por la FDA ("U.S. Food and Drug Administration"; Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América) para el tratamiento de pacientes infectados con estas bacterias (3). Así, los compuestos o estrategias antivirulencia representan una alternativa viable para enfrentar la crisis mundial ocasionada por las bacterias resistentes a los antibióticos convencionales. C^2

Referencias

1. Brannon, J.R., and Hadjifrangiskou, M. (2016), The arsenal of pathogens and antivirulence therapeutic strategies for disarming them. *Drug Design, Development and Therapy*, 10:1795-1806.
2. Johnson, B.K., and Abramovitch, R.B. (2017), Small molecules that sabotage bacterial virulence. *Trends in Pharmacological Sciences*, 38:339-362.
3. Dickey, S.W., Cheung, G.Y.C., and Otto, M. (2017), Different drugs for bad bugs: antivirulence strategies in the age of antibiotic resistance. *Nature Reviews / Drug Discovery*, 16:457-471.