

05 DE SEPTIEMBRE DE 2005

Se gana terreno en la carrera contra la resistencia a los antibióticos

La resistencia a los antibióticos ha hecho que los seres humanos inicien una creciente "carrera armamentista" con las bacterias infecciosas, dado que los científicos intentan desarrollar antibióticos nuevos más rápidamente de lo que las bacterias pueden desarrollar nuevas estrategias de resistencia. Pero ahora, los investigadores tienen una nueva estrategia que puede darles una ventaja en la carrera -lo han logrado reproduciendo en el laboratorio la evolución natural de las enzimas bacterianas que confieren resistencia-.

Un equipo de científicos de Argentina y México identificó mutaciones que aumentaron la eficacia de una enzima bacteriana que hace que los antibióticos de tipo penicilina y cefalosporina sean ineficaces. Los resultados podían llevar a inhibidores enzimáticos más eficaces ya que permiten que los diseñadores de drogas echen un vistazo a la siguiente generación de resistencia.

"Estábamos imitando lo que pasaba en la clínica del médico aplicando presión de selección sobre la enzima dando dosis más altas de antibióticos."

— Alejandro J. Vila

Alejandro Vila, becario internacional de investigación del Instituto Médico Howard Hughes, y colegas en el Instituto de Biología Molecular y Celular de la Universidad de Rosario en Argentina y en el Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional Autónoma de México publican sus resultados en la edición avanzada de Internet de *Proceedings of the National Academy of Sciences*, semana del 19 de septiembre de 2005.

El adelantarse a la resistencia a los antibióticos y a los tratamientos nuevos para las infecciones es un desafío enorme porque las bacterias evolucionan rápidamente para evadirlos. Cuando los científicos introdujeron mutaciones al azar en el gen para una enzima bacteriana de resistencia y crecieron a las bacterias en concentraciones crecientes de antibiótico, llevó solamente algunos días de evolución en el tubo de ensayo aumentar la resistencia a la droga. Eventualmente, encontraron cuatro mutaciones en la enzima bajo

evolución que les permitían a las bacterias sobrevivir en una dosis de droga 64 veces más alta que la dosis que mata a las bacterias que albergaban la enzima que no se encontraba bajo evolución.

"Estábamos imitando lo que pasaba en la clínica del médico -aplicando presión de selección sobre la enzima dando dosis más altas de antibióticos-", dijo Vila. "Los únicos que sobrevivirán serán los que tienen una enzima que puede funcionar más eficientemente".

Los investigadores condujeron sus experimentos usando una droga llamada cefalexina, miembro de la clase de antibióticos cefalosporinas que es extensamente prescrita. Estas drogas y las penicilinas, que comparten la misma estructura básica llamada anillo β -lactámico, alternan la membrana celular bacteriana. Las bacterias han evolucionado enzimas llamadas β -lactamasas, que cortan el anillo β -lactámico por la mitad, haciendo que las drogas sean inactivas. Un inhibidor para un tipo de lactamasa se comercializa conjuntamente con la amoxicilina para luchar contra la resistencia.

Pero la enzima lactamasa que el grupo de Vila estudió pertenece a una clase distinta que está causando un problema emergente en todo mundo. Esta clase, las metalo- β -lactamasas, es más amenazante, dijo Vila, porque es eficaz contra un espectro más amplio de antibióticos, tales como las carbapenemas. Sin embargo, también representa un conjunto más nuevo de enzimas que todavía están evolucionando, y que les permitieron a los científicos observar esa evolución de forma acelerada.

El grupo utilizó un gen de lactamasa de la bacteria de suelo *Bacillus cereus* y lo estudió en la cepa de laboratorio *E. coli*. El gen es muy similar a los genes de lactamasas que se encuentran en bacterias tales como las *Pseudomonas* y *Acinetobacter*-culpables comunes en la resistencia difícil de tratar que se ven en las infecciones hospitalarias- que causan enfermedades. Y es casi idéntico a un gen de lactamasa que se encuentra en el *Bacillus anthracis*, que causa el ántrax.

Conjuntamente, las cuatro mutaciones identificadas por el grupo aumentaron siete veces la eficacia de la enzima para inactivar la cefalexina. Las mutaciones influyen en el sitio activo de la enzima, en donde ocurre el corte de las moléculas antibióticas. Una de las mutaciones ya se ha encontrado en la naturaleza, en una lactamasa de *Pseudomonas*.

En algunos casos, hay una compensación asociada a la resistencia a los antibióticos: el éxito de las bacterias en la lucha contra un antibiótico particular puede hacerlas perder eficacia para inactivar otros antibióticos. Pero en este caso no fue lo que pasó.

"Esta enzima evolucionada funciona mejor contra la cefalexina y también tiene la misma eficacia contra otros antibióticos", dijo Vila. De hecho, la enzima mutante inactivó a otras siete cefalosporinas de forma tan eficiente como la enzima original o mejor. "No ha perdido nada y el resultado es que las bacterias han aumentado su gama de resistencia. Esta es una preocupación enorme en la medicina".

Hasta la fecha, no se conocen inhibidores de metalo- β -lactamasas, pero la evolución dirigida podría ayudar en su diseño, dijo Vila, al darles a los fabricantes de drogas una predicción confiable de cómo será la próxima generación de enzimas. "Dado que pudimos reproducir la evolución natural en el tubo de ensayo, se podría generar una lactamasa más eficiente para utilizarla como blanco de ataque, de modo que su inhibidor esté un paso adelante".

Esto daría a la ciencia una ventaja en la carrera de la resistencia y podría ayudar a enlentecer el círculo vicioso lo suficiente como para desarrollar antibióticos resistentes a las lactamasas.