

21 DE DICIEMBRE DE 03

Investigadores identifican nuevo mecanismo implicado en la propagación de la resistencia a los antibióticos

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) han descubierto que un antibiótico comúnmente prescrito, la ciprofloxacina, es uno de los antibióticos que podrían activar inadvertidamente la propagación de genes de resistencia a los antibióticos entre distintas especies de bacterias. Los nuevos estudios muestran la forma en la que el uso indiscriminado de antibióticos puede promover la evolución de nuevos organismos resistentes a los antibióticos.

Los nuevos detalles sobre la forma en la que la resistencia a los antibióticos se propaga entre las bacterias del cólera emergieron durante los estudios realizados por el investigador del HHMI, [Matthew Waldor](#), John Beaber y Bianca Hochhut, de la Facultad de Medicina de la Universidad Tufts. Los investigadores enfatizan que sus descubrimientos sobre el modo en el que las bacterias transmiten la resistencia a los antibióticos acentúan aún más los peligros del uso generalizado y crónico de los antibióticos en seres humanos y animales de criadero.

"Nos preocupa esta nueva comprensión del mecanismo de transferencia, porque muestra cómo el uso indiscriminado de antibióticos puede promover la diseminación de la resistencia a los mismos."

- **Matthew K. Waldor**

“Nos preocupa esta nueva comprensión del mecanismo de transferencia, porque muestra cómo el uso indiscriminado de antibióticos puede promover la diseminación de la resistencia a los mismos”, dijo Waldor.

Los investigadores publicaron sus resultados el 21 de diciembre de 2003, en una publicación electrónica adelantada de la revista *Nature*.

Los experimentos del grupo fueron diseñados para estudiar la forma en la que las bacterias transfieren ciertas colecciones de genes mediante el contacto entre sí. Estas regiones de genes móviles, o elementos que se integran por conjugación, son parte del mecanismo normal por el cual las bacterias intercambian genes entre sí. Los genes de estas regiones móviles pueden removerse de un cromosoma bacteriano e integrarse al cromosoma de una nueva bacteria huésped.

Waldor y sus colegas se centraron en la colección de genes de resistencia a los antibióticos llamados SXT, que a principios de 1993 aparecieron en casi todas las cepas de cólera encontradas en Asia. La presencia de SXT confiere resistencia a cuatro antibióticos distintos, y ha obligado a que los clínicos de esa zona del mundo abandonen en gran parte los tratamientos que previamente eran eficaces contra el cólera.

Cuando los investigadores secuenciaron la región SXT en trabajos anteriores, encontraron que incluía a un gen llamado *setR*, que codifica para la proteína represora SetR. La proteína es similar a una que se encuentra en los virus que infectan a las bacterias, donde su función normal es la de mantener a los genes virales en un estado inactivo en la bacteria huésped. Sin embargo, cuando daños en el cromosoma bacteriano activan la “respuesta SOS” el represor viral se desactiva, haciendo que el virus se replique a sí mismo y se separe de la bacteria dañada.

Pensando que el mismo proceso represor podría controlar a SXT, los investigadores empezaron a explorar la función de la proteína SetR. En sus estudios iniciales, encontraron que SetR reprimía dos regiones génicas dentro de SXT, llamadas *setC* y *setD*, que activan la remoción y la transferencia de la colección de genes SXT. Además, mostraron que SetR es inactivado por una proteína llamada RecA, que se activa durante la respuesta SOS. Waldor y sus colegas encontraron que cuando se activa la proteína RecA, ésta inactiva a SetR al cortarla, mediante un proceso llamado proteólisis.

Los investigadores identificaron la diana de la represión de SetR, región promotora localizada adelante del inicio de transcripción de *setC* y *setD* en el cromosoma bacteriano. Descubrieron que SetR normalmente inhibe la remoción y la transferencia de SXT. Cuando la respuesta SOS promueve la degradación de SetR, se activan *setC* y *setD*, permitiendo la transferencia de genes de resistencia a los antibióticos a otras bacterias.

La respuesta SOS se puede activar por medio de estímulos ambientales tales como radiación ultravioleta y también por medio de ciertas clases de antibióticos. Es importante que los investigadores hayan encontrado que la ciprofloxacina, antibiótico utilizado extensamente, se encontraba entre los que inducían la respuesta SOS y que intensificaban la transferencia de SXT.

“Esto es muy diferente del proceso por el cual el uso de antibióticos selecciona organismos resistentes que ya se encuentran en la población”, dijo Waldor. “Hemos demostrado la forma en la que el uso de antibióticos puede promover la evolución de nuevos organismos resistentes a los mismos que han obtenido sus genes de resistencia de otras especies”.

Según Waldor, a pesar de que sus estudios se centraron en SXT en cólera, elementos similares que se integran por conjugación existen en otras bacterias patógenas. “Sin embargo, actualmente no estamos seguros de qué tan disperso está este tipo de elemento regulado por represores, así que no podemos decir con seguridad qué tan importante es este mecanismo para la propagación de la resistencia a los antibióticos”, dijo.

Estudios adicionales tendrán como objetivo comprender con un mayor detalle molecular la forma en la que el represor SetR regula la expresión de los genes *setC* y *setD*, dijo Waldor. Los investigadores también intentarán comprender el modo en el que otros estímulos gobiernan la transferencia de SXT de una bacteria a otra.