

La teixobactina y el iChip: nuevas armas contra la resistencia antibiótica

Juan Morillas Viñuales

Resumen—El surgimiento y la proliferación de cepas de microorganismos patógenos multirresistentes suponen una amenaza de primer orden para la salud pública a escala mundial. Es necesario buscar nuevos antibióticos contra los que nuestros microorganismos patógenos no hayan desarrollado resistencias. La teixobactina es una novedosa sustancia que no solo muestra una prometedora actividad antibiótica y una peculiar resistencia a ser resistida, sino que además trae consigo un cambio de paradigma en la forma de descubrir nuevos antibióticos.

Palabras Claves— Antibióticos, Resistencia antibiótica, técnicas de cultivo, Microbiología, Síntesis orgánica

1. LA RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

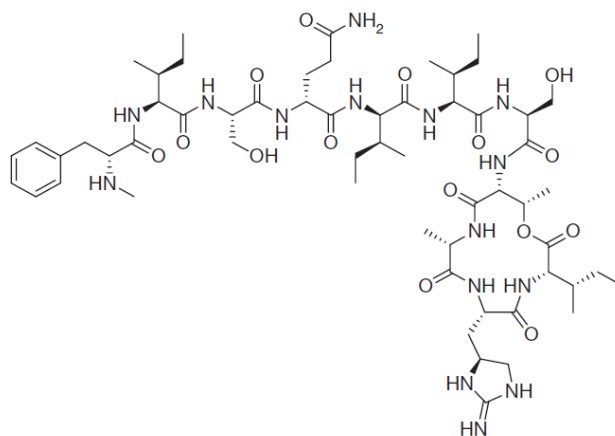
Desde la introducción de la penicilina a mediados del siglo XX en la práctica médica habitual, los antibióticos han sido uno de los pilares sobre los que se sustenta la medicina occidental moderna. Gracias a este diverso grupo de sustancias, que tienen en común su capacidad para matar o detener el crecimiento de microorganismos celulares, nuestra esperanza de vida ha aumentado considerablemente durante este último siglo [1].

Durante las décadas de 1950 y 1960 se buscaron antibióticos que, como la penicilina, tuvieran su origen en la naturaleza: sustancias producidas por microorganismos, generalmente hongos, para defenderse de otros. Este enfoque dio muy buenos resultados, y dio lugar a lo que se conoce como la Edad de Oro de los antibióticos, durante la que se descubrieron gran parte de los antibióticos que aún hoy usamos. En los años 80 esta fuente pareció agotarse, y surgió un enfoque diferente. Se buscaron compuestos sintéticos que presentaran actividad antibiótica, aunque con resultados pobres [1]. Agotadas ambas vías, no parecía haber nuevos caminos que tomar en busca de nuevos antibióticos.

De manera paralela a la generalización del uso de antibióticos en la clínica, se fue detectando la aparición de cepas de bacterias que presentaban resistencias a la acción de los antibióticos [2]. Los mecanismos por los que estos microorganismos desarrollaron resistencias son muy diversos y variados: ciertas especies desarrollaron unas bombas proteicas con las que expulsan de manera activa el antibiótico de su citoplasma; otras comenzaron a producir β -lactamasas, enzimas que digieren los antibióticos de la familia de los β -lactámicos, de la que es miembro la penicilina, etc. Estas adaptaciones surgieron de manera espontánea como mutaciones en el material genético bacteriano, y fueron seleccionadas positivamente al permitir sobrevivir a la acción de los antibióticos, lo que permitió la rápida proliferación de las resistencias. El uso irrespon-

sable de los antibióticos por parte de pacientes que se automedican, profesionales clínicos que recurren a ellos sin necesidad de hacerlo o la industria ganadera han acelerado este proceso en los últimos años [2].

Fig. 1: Estructura de la teixobactina [3]



Además, en esta carrera armamentística las bacterias cuentan con un as bajo la manga más: a través de procesos de transferencia horizontal de genes, como la transformación o la conjugación, bacterias que no están directamente relacionadas o que pertenecen a especies diferentes pueden intercambiar material genético [2]. Esto ha permitido que se desarrollen cepas que presentan mecanismos de resistencia contra múltiples antibióticos a la vez: son las cepas multirresistentes, o “superbacterias”, como se las llama coloquialmente. Suelen surgir en entornos donde la presión selectiva es especialmente fuerte, como en hospitales. Son la causa de las infecciones nosocomiales (aquellas que se dan en entornos hospitalarios) intratables, duraderas y virulentas que cada vez son más frecuentes y responsables de cada vez más muertes [2]. Se han llegado a detectar bacterias resistentes a todo nuestro arsenal antibacteriano [2].

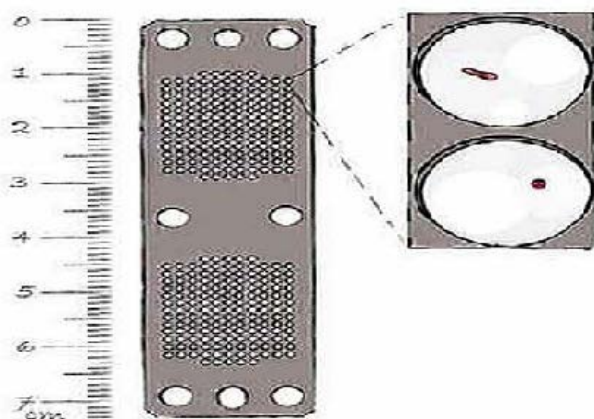
Estas cepas multirresistentes constituyen a día de hoy una

sería amenaza contra la salud pública del mundo entero [2]. Sin herramientas nuevas con las que hacerles frente, encontrar nuevos antibióticos (u otras maneras creativas de combatir la resistencia) se ha convertido en una prioridad para las autoridades en salud pública de todo el planeta. Sin embargo, la baja rentabilidad de las investigaciones sobre este tipo de fármacos y las dificultades antes expuestas para encontrar un punto de partida desde el que buscar nuevas y prometedoras sustancias parecen ser dos obstáculos difíciles de salvar [1].

2. EL ICHIP Y LA TEIXOBACTINA

Con la reciente llegada de la era genómica, el análisis del metagenoma (el conjunto de todos los genomas de los microorganismos que pueblan un entorno) del suelo reveló que el 99% de los microorganismos que viven allí no son cultivables en los medios habituales de laboratorio [3]. Solo pueden crecer en su medio natural, donde existen los factores de crecimiento y las condiciones adecuadas para su proliferación. Con la intención de poder cultivar y conocer mejor esta “materia oscura” microbiana se desarrolló el iChip, un dispositivo de plástico atravesado por una serie de diminutos poros [4]. Estos poros se llenan de agar fundido y mezclado con una dilución de material del suelo, que permite que en ese poro crezca únicamente una bacteria (Fig.2). El iChip se introduce de nuevo en el suelo y se deja incubar, de manera que los microorganismos del suelo son “engañados”, recibiendo los factores de crecimiento de su medio natural y creciendo en el iChip [4].

Fig. 2: Esquema del iChip [3].



Esta nueva técnica de cultivo ha resucitado la búsqueda de nuevos compuestos antimicrobianos en la naturaleza. Con la esperanza de encontrar antibióticos nunca antes caracterizados se empleó el iChip para identificar y aislar nuevas especies de bacterias del suelo, y evaluar si alguna de ellas presentaba actividad antibiótica. Se encontró una muy prometedora bacteria gramnegativa: *Eleftheria terrae*. Esta especie produce de manera natural una sustancia

llamada teixobactina que presenta una muy potente actividad antibacteriana [3].

La teixobactina es un depsipéptido (un péptido en el que al menos uno de los enlaces amida es sustituido por un éster) corto, compuesto por una serie de aminoácidos poco frecuentes y no proteínogénicos: N-metilfenilalanina, enduracididina, y otros D-aminoácidos (Fig.1). Su ruta biosintética consta de dos genes: *txo1* y *txo2*. Presenta una acción antibiótica muy potente, incluso a bajas concentraciones, contra bacterias grampositivas. No sucede así con gramnegativas. Esta diferente eficacia se debe al mecanismo de acción de la teixobactina [3].

La teixobactina actúa uniéndose a precursores lipídicos de la pared bacteriana, en concreto al undecaprenil pirofosfato y a los lípidos I y II, impidiendo que formen peptidoglicano, un componente mayoritario de la pared de grampositivas. En gramnegativas el peptidoglicano es un componente de menor importancia, lo que unido a la presencia de una membrana externa de permeabilidad selectiva que rodea a la exigua capa de peptidoglicano, explica la escasa eficacia de la teixobactina en este tipo de bacterias. [1][3]

Aún no ha finalizado ningún estudio clínico en humanos, pero la teixobactina se ha probado en modelos murinos de septicemia con muy buenos resultados: ratones infectados con MRSA (*S. aureus* resistente a la meticilina, una de las “superbacterias” más estudiadas) sobrevivieron a la infección con una dosis mucho menor a la que se necesita de vancomicina (el antibiótico usado normalmente contra MRSA) para conseguir el mismo efecto, y con muy poca toxicidad [3].

Las cepas bacterianas sensibles a la teixobactina, además, no han dado señales de estar desarrollando ningún tipo de resistencia [3]. Esto se debe a que la diana de la teixobactina es un lípido, un elemento estructural básico y vital para la célula, altamente conservado en la evolución, cuyo metabolismo involucra a varios genes. Modificar la estructura de los lípidos para hacerlos “invisibles” a la teixobactina requeriría que surgieran espontáneamente mutaciones en más de un gen de la misma ruta metabólica, lo cual, por improbable, puede llevar un tiempo considerable. Sin embargo esto no es garantía de que no surjan nunca cepas resistentes. Se detectaron cepas resistentes a la vancomicina, un antibiótico con un mecanismo de acción similar a la teixobactina, 30 años después de su introducción a la clínica [4].

3. SÍNTESIS QUÍMICA Y ANÁLOGOS

El siguiente paso hacia la introducción de la teixobactina en la práctica médica cotidiana es su producción a gran escala. En su síntesis en laboratorio se presenta una dificultad: uno de los aminoácidos que constituyen el polipéptido, la enduracididina, es muy inusual y no está disponible comercialmente [6]. Esto encarece y dificulta enormemente la síntesis de la teixobactina. Por ello, en los

primeros abordajes al problema se ha optado por sintetizar un análogo de la teixobactina, en el que se sustituye la enduracididina por la más frecuente arginina, puesto que ambos presentan un grupo guanidino, aunque este es lineal en el caso de la arginina y cíclico en el caso de la enduracididina (Fig.3) [5], [6]. La síntesis se desarrolla en un medio sólido, la resina Wang, usada con frecuencia para la síntesis de péptidos [6].

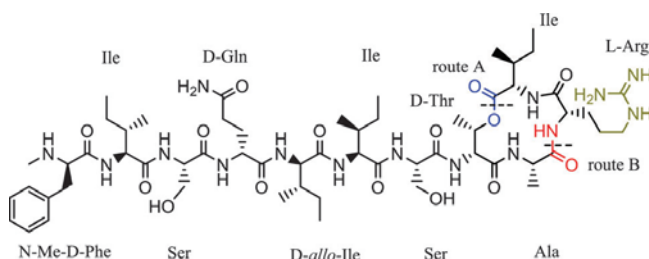


Fig. 3: Análogo obtenido. En verde el resto de arginina [6].

El procedimiento tiene un rendimiento del 22%, y requiere un único paso de purificación. Los análogos obtenidos presentan un comportamiento semejante solo si mantienen la quiralidad de sus centros estereogénicos, lo que demuestra que la estereoquímica de la teixobactina es vital para su actividad. [6]

5. CONCLUSIONES

Si bien aún no se ha trasladado a la clínica, las cualidades tanto *in vitro* como *in vivo* de la teixobactina resultan muy prometedoras como antibiótico, lo cual supone un rayo de esperanza en el lúgubre panorama que pintan las bacterias multirresistentes. Gracias a la química sintética, y como resultado de un esfuerzo multidisciplinar, se pueden obtener derivados de la teixobactina que amplíen el arsenal antibacteriano disponible para hacer frente a los futuros retos de la salud pública mundial.

Sin embargo, lo más relevante del descubrimiento de la teixobactina no es, probablemente, la sustancia en sí, sino el nuevo paradigma que el iChip trae al mundo de la búsqueda de productos naturales de interés. Supone un retorno a la naturaleza, una mirada más concienzuda a la diversidad biológica que nos rodea. Quizá gracias al iChip se encuentren no solo nuevos antibióticos, (puede que alguno efectivo contra bacterias gramnegativas) sino nuevas sustancias que se empleen como antitumorales, o nuevas especies de microorganismos que nos obliguen a reescribir la historia de la evolución. El iChip es, verdaderamente, una herramienta con mucho potencial.

REFERENCIAS

[1] G. Wright, "An irresistible newcomer," *Nature*, vol. 517, no. 7535, pp. 442-443, 2015.

[2] G. Report, "Antimicrobial resistance.," *Bull. World Health Organ.*, vol. 61, no. 3, pp. 383-94, 2014.

[3] L. L. Ling, T. Schneider, A. J. Peoples, A. L. Spoering, I. Engels, B. P. Conlon, A. Mueller, D. E. Hughes, S. Epstein, M. Jones, L. Lazarides, V. a Steadman, D. R. Cohen, C. R. Felix, K. A. Fetterman, W. P. Millett, A. G. Nitti, A. M. Zullo, C. Chen, and K. Lewis, "A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance," *Nature*, vol. 517, no. 7535, pp. 455-459, 2015.

[4] R. T. Sherpa, C. J. Reese, and H. M. Aliabadi, "Application of iChip to grow uncultivable microorganisms and its impact on antibiotic discovery," *J. Pharm. Pharm. Sci.*, vol. 18, no. 3, pp. 303-315, 2015.

[5] Y. E. Jad, G. A. Acosta, T. Naicker, M. Ramtahal, A. El-Faham, T. Govender, H. G. Kruger, B. G. De La Torre, and F. Albericio, "Synthesis and Biological Evaluation of a Teixobactin Analogue," *Org. Lett.*, vol. 17, no. 24, pp. 6182-6185, 2015.

[6] A. Parmar, A. Iyer, C. S. Vincent, D. Van Lysebetten, S. H. Prior, A. Madder, E. J. Taylor, and I. Singh, "Efficient total syntheses and biological activities of two teixobactin analogues," *Chem. Commun.*, vol. 52, no. 36, pp. 6060-6063, 2016.



Juan Morillas Viñuales estudia primero de Biotecnología en la Facultad de Ciencias Experimentales de la Universidad Pablo de Olavide. Le interesa la divulgación científica, y es un apasionado de la ciencia y la tecnología.