

22 DE ABRIL DE 05

Investigadores mejoran su comprensión de la resistencia a antibióticos

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes que estudian el problema de la resistencia bacteriana a antibióticos ahora tienen una explicación detallada de la forma en la que el principal blanco de ataque de drogas evoluciona hasta que las bacterias se hacen resistentes a algunas de estas medicaciones. Los resultados ya están llevando a antibióticos experimentales nuevos que están siendo diseñados para evitar la resistencia, que es un problema de salud mundial importante.

El equipo de investigación, conducido por Thomas A. Steitz, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en la Universidad de Yale, y Peter B. Moore, profesor de química en Yale, publicó sus resultados en el número del 22 de abril de 2005, de la revista *Cell*.

Steitz y sus colegas estudiaron la base estructural de la resistencia de bacterias a un grupo de antibióticos que, a pesar de que químicamente son bastante diferentes, todos interfieren con la actividad de la fábrica productora de proteínas bacteriana de una forma bastante similar. Estudiaron los antibióticos MLS_BK, sigla que corresponde a un grupo de antibióticos que incluye a macrólidos, lincosamidas, estreptogramina B y ketólidos. Los antibióticos MLS_BK funcionan uniéndose al ARN, cerca del centro de la peptidiltransferasa_B, de la subunidad grande del ribosoma. El ribosoma es la máquina molecular responsable de traducir la información genética del ARN mensajero para formar largas cadenas de aminoácidos llamadas polipéptidos, que se utilizan para construir la maquinaria enzimática de la célula.

"Se está haciendo fundamental que comprendamos precisamente la base estructural de la resistencia y es aún más importante hacer algo al respecto."

- Thomas A. Steitz

“Estos antibióticos son clínicamente muy importantes y la resistencia a tales antibióticos es un problema de salud importante”, dijo Steitz. “Se está haciendo fundamental que comprendamos precisamente la base estructural de la resistencia y es aún más importante hacer algo al respecto”. Steitz citó, por ejemplo, la estadística reciente publicada en la revista *Nature*, que indica que en los hospitales de los Estados Unidos se ven unos dos millones de casos de infecciones resistentes a antibióticos por año; 90.000 pacientes mueren anualmente por tales infecciones.

En sus experimentos, Steitz y sus colegas utilizaron cristalografía de rayos X para hacer análisis estructurales de alta resolución de las subunidades ribosomales grandes que están unidas a varios antibióticos MLS_BK. Para realizar esta técnica analítica, se dirigen haces intensos de rayos X a través de cristales de proteínas. La estructura atómica de las proteínas se deduce analizando el patrón de difracción de los rayos X.

El grupo de Steitz utilizó subunidades ribosomales de la arqueobacteria primitiva *Haloarcula marismortui* (*Hma*), que se encuentra en el Mar Muerto. Eligieron a los ribosomas de *Hma* para sus estudios porque se cristalizan lo suficientemente bien como para producir datos estructurales de alta resolución, pero estos ribosomas, como los de eucariotas, son resistentes a la mayoría de los antibióticos MLS_BK.

Los investigadores analizaron la estructura de la eritromicina -que se encuentra entre los antibióticos macrólidos más extensamente prescritos- unida a una versión mutada del ribosoma de *Hma* que corresponde a una forma que se encuentra en bacterias patógenas. Sus estudios revelaron los detalles de la unión de la eritromicina a la forma mutante del ribosoma de *Hma* que no concuerdan con análisis similares de otros investigadores, según indica Steitz. Los estudios del grupo de Steitz produjeron nueva información sobre los principios químicos básicos de la unión del antibiótico al ribosoma, así como nuevos datos sobre la forma en la que la mutación confiere resistencia a drogas.

Steitz y sus colegas también analizaron la estructura de otros cinco antibióticos clínicamente importantes -azitromicina, telitromicina, clindamicina, y virginiamicina M y virginiamicina S- unidos a la subunidad ribosomal grande mutada. Steitz dijo que estos estudios proporcionaron detalles nuevos sobre la naturaleza de la resistencia a drogas que involucra a estos antibióticos. Además, los estudios de las dos formas de virginiamicina explican cómo las dos formas de ese antibiótico funcionan sinérgicamente para matar bacterias.

Finalmente, los investigadores utilizaron cristalografía de rayos X para explorar, a alta resolución, la base estructural de una mutación ribosomal particular denominada L22 que confiere resistencia a macrólidos tales como la eritromicina. En una paradoja aparente, dijo Steitz, esta mutación confiere resistencia, aún cuando el antibiótico todavía está unido al ribosoma mutante.

Los nuevos datos estructurales indican que la mutación L22 aumenta el tamaño de un “túnel” en el ribosoma, a través del cual la cadena peptídica creciente se mueve durante la síntesis. Este túnel es normalmente bloqueado por los antibióticos macrólidos. En la forma mutante, el túnel se ensancha, lo que podría explicar por qué los antibióticos macrólidos ya no son eficaces.

Según Steitz, ya se están aplicando estos conocimientos sobre los orígenes ribosomales de la resistencia a antibióticos al desarrollo de antibióticos nuevos. Una compañía que se encuentra a la vanguardia es Rib-X Pharmaceuticals, que fue fundada por Steitz y sus colegas de Yale.

“Cerca de la mitad de los antibióticos actuales atacan al ribosoma y la mayor parte de ellos atacan a la subunidad grande”, dijo. “Por lo tanto, tales avances podrían tener un impacto clínico significativo. La estrategia general de Rib-X para superar la resistencia es crear nuevos antibióticos híbridos que estén representados por distintas clases de antibióticos y que posean la habilidad de unirse para interactuar simultáneamente con sitios diferentes y próximos en el ribosoma”, dijo.

“La idea es tomar una parte de un antibiótico y atarla a otra. Por lo tanto, si surge resistencia debido a una mutación en un sitio, todavía existe otro sitio de unión que puede ser atacado. Es como las terapias de drogas múltiples para el VIH, en las cuales las drogas atacan varios sitios a la misma vez. Y si el virus muta para evitar los efectos de una droga, igual es atacado por otra. Sin embargo, en el caso de estos antibióticos, los sitios de unión están unidos en una molécula. Es como un tratamiento con muchas drogas, pero con un solo compuesto”, dijo.