

## Proteínas antibióticas en secreciones de anfibios y en venenos de abejas, arañas y alacranes

**Dr. Alexis J. Rodríguez Solís y Dra. Elba C. Villegas Villarreal**  
Investigadores del Centro de Investigación en Biotecnología, Universidad Autónoma del Estado de Morelos

**Dr. Gerardo A. Corzo Burguete**  
Investigador del Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México  
Miembro de la Academia de Ciencias de Morelos

El desarrollo de la tecnología de los antibióticos dio inicio en la década de 1940 con la producción de la penicilina a gran escala gracias a los trabajos del australiano Howard W. Florey y el alemán Ernst B. Chain. Inspirados en los reportes del escocés Alexander Fleming, ellos lograron aislar, purificar y caracterizar este compuesto a partir de cultivos de *Penicillium notatum* y *Penicillium chrysogenum*, hongos muy conocidos y muy abundantes en suelos que con frecuencia contaminan nuestros alimentos; los conocemos como mohos. El uso de la penicilina y otros antibióticos descubiertos subsecuentemente revolucionó la medicina y ha salvado un incontable número de vidas. Hoy en día, son esenciales para el tratamiento de enfermedades infecciosas ocasionadas por bacterias, hongos y parásitos, presentado además, un alto impacto en la medicina veterinaria y en la agricultura. Sin embargo, su aplicación desmedida ha generado una fuerte presión selectiva sobre los microorganismos, propiciando la aparición, sobrevivencia y propagación de múltiples cepas resistentes, no solo de especies patógenas, sino también de especies comensales. Es para controlar esta peligrosa evolución, entre otras razones, que ahora se exige receta médica para permitir la compra de éstos y muchos otros tipos de antibióticos.

El costo de los tratamientos médicos para pacientes con infecciones ocasionadas por bacterias resistentes se incrementan por requerir mayor número de análisis clínicos, estadías más largas de convalecencia, mayores concentraciones de antibióticos de primera línea que por supuesto son más caros, o el uso de agentes antimicrobianos de segunda línea, los cuales pueden llevar a efectos adversos para el paciente. Aunque las bacterias más resistentes puedan ser inhibidas o erradicadas mediante dosis suficientemente altas de antibióticos, los pacientes no serían capaces de tolerar las concentraciones correspondientes sin sufrir efectos tóxicos. Ante los múlti-



1. Estructura de un péptido antibiótico ilustrando su geometría alfa-helicoidal.

ples problemas generados por la continua aparición de nuevas cepas bacterianas patógenas con resistencia a antibióticos, la investigación farmacológica se ha encaminado en los últimos años hacia la obtención de agentes antimicrobianos con propiedades o mecanismos de acción diferentes a los convencionales.

Un tipo de antibiótico novedoso en la medicina, aunque en realidad es ancestral, habiendo aparecido en la naturaleza hace millones de años, está formado por moléculas de naturaleza proteica pequeñas denominadas péptidos, las cuales tienen una estructura llamada *alfa-helicoidal*, ilustrada

en la figura 1. Estas moléculas tienen además propiedades *anfipáticas*, es decir, se pueden disolver en medios acuosos como el agua y en medios no acuosos como los aceites. Esta propiedad les permite adoptar estructuras desordenadas en medios acuosos, adquiriendo una conformación helicoidal (figura 1) justo antes de interaccionar con las *membranas lipídicas* (aceitosas) de las bacterias. Estos péptidos antimicrobianos son producidos por organismos que van desde los insectos hasta los humanos, y de manera general, poseen un amplio y potente espectro de actividad, ya que pueden permear células de

bacterias, hongos, levaduras, e inclusive virus (ver figura 2). Sin embargo, su espectro de acción es variable a través de ellos y algunos tienen el inconveniente de penetrar células animales como las nuestras.

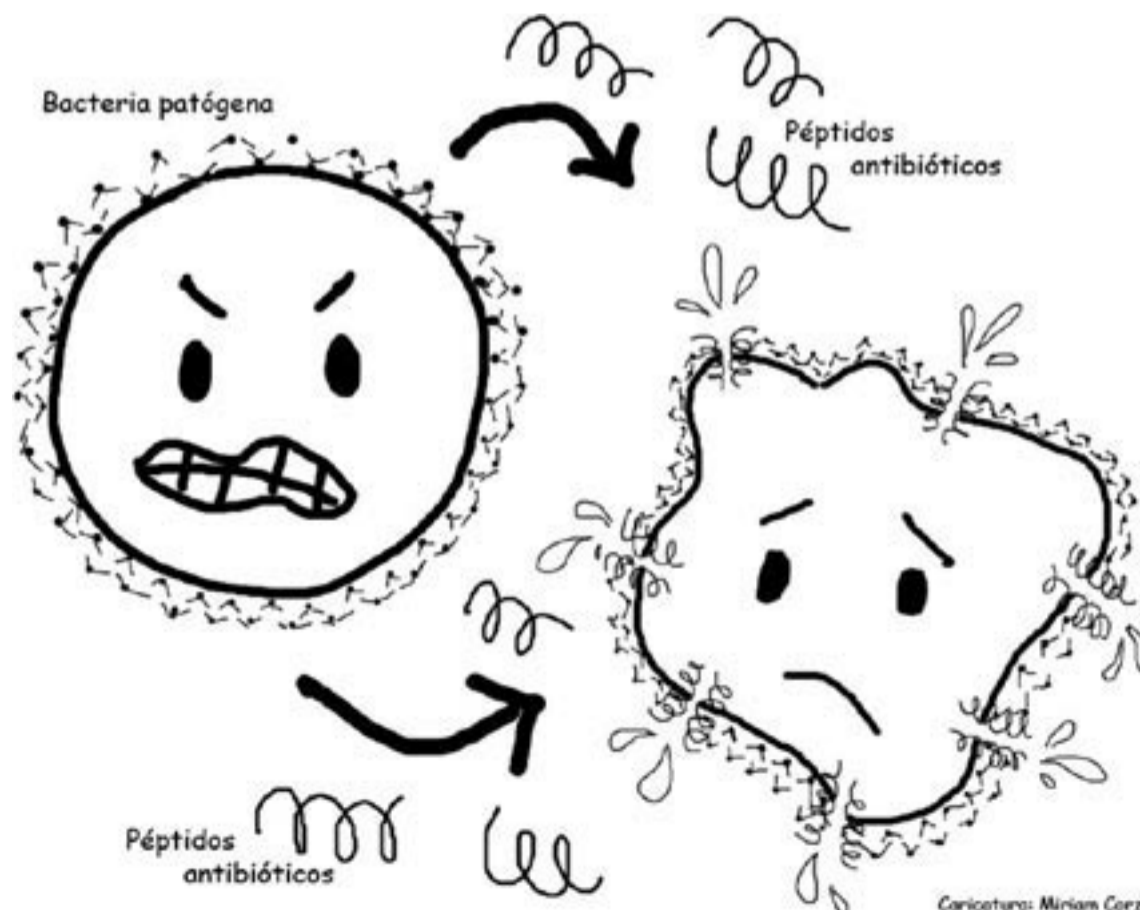
Los venenos de alacranes y arañas contienen diferentes componentes proteicos, tales como neurotoxinas y enzimas, y se ha descubierto que también contienen estos péptidos antibióticos. Todos estos componentes actúan como herramientas de defensa contra los predadores de estos arácnidos, o bien, para capturar a sus presas, y los péptidos antibióticos contribuyen a potenciar la actividad tóxica de sus venenos. Sin embargo, estos péptidos antimicrobianos han podido aislarse y así se ha podido observar su efecto microbicida sobre bacterias resistentes a antibióticos, inclusive sobre el temido *Mycobacterium tuberculosis* (abreviado como MTB) causante de la tuberculosis.

En nuestro grupo de trabajo hemos identificado y caracterizado diferentes péptidos antibióticos provenientes del veneno de arácnidos. Estos péptidos actúan preferentemente sobre bacterias y se han evaluado solos y en combinación con antibióticos comerciales, actuando contra bacterias

patógenas como *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, las cuales se encuentran frecuentemente en infecciones como las del pie diabético y de úlceras varicosas, principales complicaciones de la Diabetes mellitus tipo II y que suelen conducir a amputaciones del miembro infectado, e inclusive a la muerte de los pacientes cuando no cuidan su alimentación e higiene o cuando los tratamientos con antibióticos son inefectivos, fenómeno que se agrava por la presencia de bacterias multirresistentes. Este tipo de péptidos antibióticos han presentado actividades antibióticas contra cepas bacterianas con resistencias hasta a 12 diferentes tipos de antibióticos comerciales. Por otro lado, MTB es uno de los microorganismos más peligrosos y de mayor atención a nivel mundial debido a la alta morbilidad y mortalidad que provoca.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud publicados en 2013 dentro de su reporte número 18 sobre tuberculosis, en el año 2012 se reportaron alrededor de 8.6 millones de casos a nivel mundial. De éstos, 1.3 millones culminaron en la muerte de los pacientes, entre los cuales se contaban 320,000 personas VIH positivas. El tratamiento de la tuberculosis se basa principalmente en el uso de antibióticos como la *Isoniacida* y la *Rifampicina*. Sin embargo, la presencia de cepas con resistencia a estos antibióticos conduce con frecuencia al fracaso de este tratamiento. Se estima que de las infecciones reportadas en el 2012, en más de 450,000 estaban presentes bacterias MTB resistentes que fueron responsables de 170,000 muertes. Los péptidos antibióticos, así como variantes diseñadas y generadas a partir de su estructura, con poca actividad antibiótica sobre células animales pero con actividad bactericida, han demostrado tener efectos antibióticos contra cepas de MTB resistentes a Isoniacida y Rifampicina.

Los péptidos antimicrobianos provenientes de arañas y alacranes, así como los existentes en secreciones de anfibios y peces, venenos de abejas y en muchos otros animales, tienen un gran potencial para el tratamiento de infecciones generadas por microorganismos con múltiples resistencias a la acción de los antibióticos que usamos comúnmente, principalmente en complicaciones derivadas de enfermedades crónicas degenerativas como la Diabetes mellitus tipo II y en el tratamiento de la tuberculosis.



2. Caricatura que ilustra dos células patógenas, una de las cuales es atacada por péptidos antibióticos de forma helicoidal. Siendo anfipáticas, pueden introducirse en la membrana celular, de carácter aceitoso, con la misma facilidad con la que se hallan en el medio extracelular, de carácter acuoso, produciendo poros en la pared celular o penetrando al interior de la célula para hacer daños adicionales. (Dibujo de Miriam Corzo).

Para actividades recientes de la Academia y artículos anteriores puede consultar: [www.acmor.org.mx](http://www.acmor.org.mx)