



El aumento del número de bacterias resistentes a diversos agentes antimicrobianos presenta un gran reto para los sistemas sanitarios del mundo. Parte de la solución podría ser el desarrollo de agentes nuevos como la plectasina, un péptido antimicrobiano descubierto por Novozymes que actualmente se está desarrollando.

El hongo
Pseudopeziza
nigrella.



Plectasina: un arma nueva contra la resistencia antimicrobiana

El descubrimiento de los agentes antimicrobianos (antibióticos y otros medicamentos) fue una de las principales hazañas científicas del siglo XX. De repente, se pudieron controlar muchas de las enfermedades anteriormente muy difundidas, incurables e incluso letales. Se salvó la vida de millones de personas y muchos científicos y médicos creían que se había conquistado gran número de enfermedades infecciosas.

Desafortunadamente, el desarrollo de los antibióticos fue acompañado del desarrollo de la resistencia de las bacterias a estos mismos medicamentos. Hoy día muchas bacterias son susceptibles a sólo uno o dos agentes. Como ejemplos notables se pueden mencionar *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Enterococci* resistentes a la vancomicina y *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente.

Presión selectiva

El mecanismo responsable de la resistencia a los antibióticos se denomina «presión selectiva». Cuando una población de bacterias se expone a un antibiótico, puede suceder que algunas de ellas sean portadoras de genes mutados que las hacen resistentes a este agente (esto ocurre a menudo en las poblaciones

bacterianas porque se reproducen exponencialmente y producen miles de millones de células hijas con genes mutados). Naturalmente, estos supervivientes se replican rápidamente, convirtiéndose en la cepa dominante. Además, pueden transferir sus genes resistentes a otros microbios. De esta forma, la resistencia a un solo agente puede difundirse rápidamente en una población bacteriana.

Hans-Henrik Kristensen, Gerente de Descubrimientos Antiinfecciosos de Novozymes, dice que los errores de la gente han exacerbado los problemas de la resistencia antimicrobiana. «El uso inapropiado de los antibióticos y el mal cumplimiento de los pacientes, es decir que se olvidan de tomar la medicina o no toman más cuando empiezan a sentirse mejor, crean condiciones idóneas para que los microbios proliferen y desarrollen resistencia en lugar de ser exterminados. Pero cuando se ha dicho esto, hay que decir también que el mayor contribuidor al desarrollo de la resistencia a los antibióticos es probablemente su uso excesivo por el sector agrícola.

Las bacterias multirresistentes constituyen ahora un gran problema entre las poblaciones de pacientes vulnerables como las personas hospitalizadas, pacientes inmunocomprometidos y ancianos.»

Prioridad renovada

El mundo entero ha tardado en darse cuenta de los problemas de la resistencia antimicrobiana y ahora se están haciendo esfuerzos nuevos para informar a las poblaciones sobre los peligros relacionados con el abuso de estos agentes. En el 2001, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó su primera estrategia global contra este problema. *La Estrategia mundial OMS de contención de la resistencia a los antimicrobianos* recomienda una serie de acciones que pueden tomar diferentes grupos como pacientes, médicos que recetan la medicina, directores de hospitales y gobiernos nacionales.

Péptidos antimicrobianos

La industria farmacéutica también ha empezado a acelerar el desarrollo de sustancias nuevas con perfiles de resistencia diferentes y -esperemos- mejores que los anteriores antibióticos. Uno de estos grupos de sustancias son los llamados péptidos antimicrobianos (PAM) y uno de los candidatos más prometedores, la plectasina, está bajo desarrollo en Novozymes.

Los PAM constituyen una clase extraordinaria de agentes antimicrobianos con modos de acción nuevos. Estas antiguas moléculas existen ampliamente en los animales, plantas y hongos, y representan uno de los primeros



mecanismos defensivos descubiertos. Sorprendentemente, las moléculas son bastante pequeñas, comprendiendo sólo 6-60 aminoácidos.

Según Hans-Henrik Kristensen, los PAM tienen varias propiedades que los convierten en una oportunidad muy interesante para el desarrollo clínico, p.ej.:

- Rápido inicio de la acción
- Baja toxicidad contra las células mamíferas
- Efecto sinérgico en combinación con otros antibióticos

«Sin embargo, una de las cosas más interesantes de los PAM es que muestran pocos de los mecanismos de resistencia poseídos por otros antibióticos. Esto quiere decir que poseen el potencial para tratar condiciones causadas por organismos como MRSA, p.ej. septicemia y pulmonía, contra las que los antibióticos tradicionales tienen una eficiencia muy inferior,» dice Hans-Henrik Kristensen.

Plectasina

La plectasina fue descubierta por Novozymes en el 2002. Procede del hongo *Pseudoplectanina nigrella* que crece en los suelos sombreados de los pinares del norte de Europa. Fue aislada de otras proteínas secretadas por el hongo mediante procedimientos de selección establecidos por Novozymes para la utilización en sus áreas de negocio más tradicionales como las industrias de detergentes y cervecera.

«Una de las razones por las que Novozymes ha podido hacer tan grandes progresos con su programa de PAM, es que ha sido posible transferir muchas de las competencias clave internas

a este campo,» explica Søren Kjærulff, Director de Péptidos Antimicrobianos de Novozymes.

«Estas competencias incluyen el diseño de proteínas así como el desarrollo y mejora de cepas y, fundamentalmente, incluirán nuestra capacidad para elaborar proteínas a gran escala, lo cual será crítico para producir estas sustancias comercialmente,» añade él.

Propiedades extraordinarias

En comparación con otros muchos PAM, la plectasina posee unas propiedades extraordinarias que la hace especialmente interesante. Los ensayos preclínicos han mostrado que la plectasina tiene un buen perfil de seguridad y alta especificidad y que no tiene influencia negativa sobre otras células como los glóbulos rojos de la sangre. Esto significa que puede administrarse en dosis grandes con poca o ninguna reacción adversa. Además, los ensayos preliminares han mostrado que no existe resistencia cruzada con otros antibióticos como la penicilina, eritromicina o cloramfenicol.

De hecho, los resultados de ensayos en animales han sido tan alentadores que se publicaron recientemente en la revista científica de alto prestigio, *Nature*, lo cual ha sido un gran orgullo para los científicos que trabajan en el proyecto.

Los datos presentados en el artículo de *Nature* muestran la actividad de la plectasina contra *Streptococcus pneumoniae*, una bacteria responsable de varias enfermedades de la comunidad, incluyendo pulmonía, septicemia y otitis media. Los resultados muestran que la plectasina extermina *S. pneumoniae* con el mismo efecto que la penicilina y vancomici-

na. Sin embargo, lo más importante es que el mecanismo de acción, que todavía se está investigando, parece ser diferente del de estos antibióticos tradicionales. Esto quiere decir que los mecanismos que utilizan las bacterias para desarrollar resistencia contra estos antibióticos, no servirán contra la plectasina.

Los pasos siguientes

Según Søren Kjærulff, el producto se encuentra todavía en la fase de ensayo preclínico donde permanecerá durante varios años antes de que el producto final pueda comercializarse.

«Preveamos que la mayor parte de la investigación futura y la comercialización potencial se realizarán junto con un colaborador,» dice Søren Kjærulff.

No obstante, el desarrollo de los PAM, y especialmente la plectasina, es interesante en una situación en la que la resistencia amenaza el uso de muchos antibióticos convencionales. Tal como decían elocuentemente los autores del artículo de *Nature* en su conclusión: «La 'Época de los Antibióticos' nació hace casi 80 años cuando, por casualidad, una espora de *Penicillium* llegó a parar en un plato de Petri donde exterminó las colonias de estafilococos cercanas. Tal vez su duración puede extenderse mediante los péptidos antimicrobianos como la plectasina producida por otro hongo.» ●

MÁS INFORMACIÓN

hahk@novozymes.com
lhdj@novozymes.com
snk@novozymes.com