



Hot Science

Antibióticos en peligro de extinción

Streptomyces: Fábrica de nuevas moléculas antimicrobianas

Fernanda Jocely Calderón de la Sancha

Doctorado en Biotecnología.
Universidad Autónoma Metropolitana.

jocely.cd@gmail.com

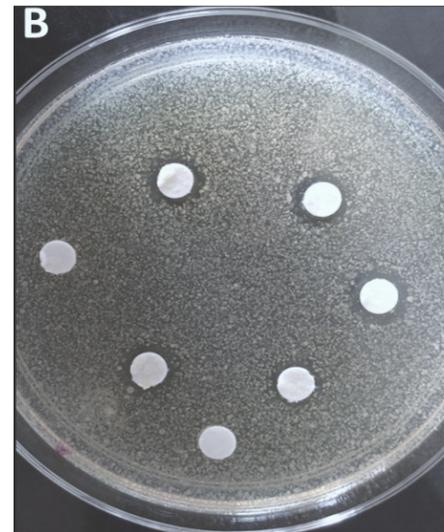


Figura 1. Grado de sensibilidad o resistencia, representado a través de zonas de inhibición del crecimiento bacteriano (halo).

A) Bacterias susceptibles a un antibiótico (presencia de halo); B) Bacterias resistentes al antibiótico (ausencia de halo).

Fuente: Elaboración propia.

La evolución se hace presente a nivel microbiológico y lo observamos a través del problema de resistencia antimicrobiana (RAM). Se trata de cambios genéticos que tienen los microorganismos que originalmente eran susceptibles a ciertos antibióticos y actualmente han adquirido la capacidad de reproducirse aun en presencia de estos (Fig. 1) [1]. La RAM ocurre de manera natural; sin embargo, las extraordinarias capacidades genéticas de los microorganismos se han beneficiado de factores sociales como la automedicación y el uso excesivo de antibióticos, provocando múltiples mecanismos de resistencia en los microorganismos patógenos (Fig. 2) [2].

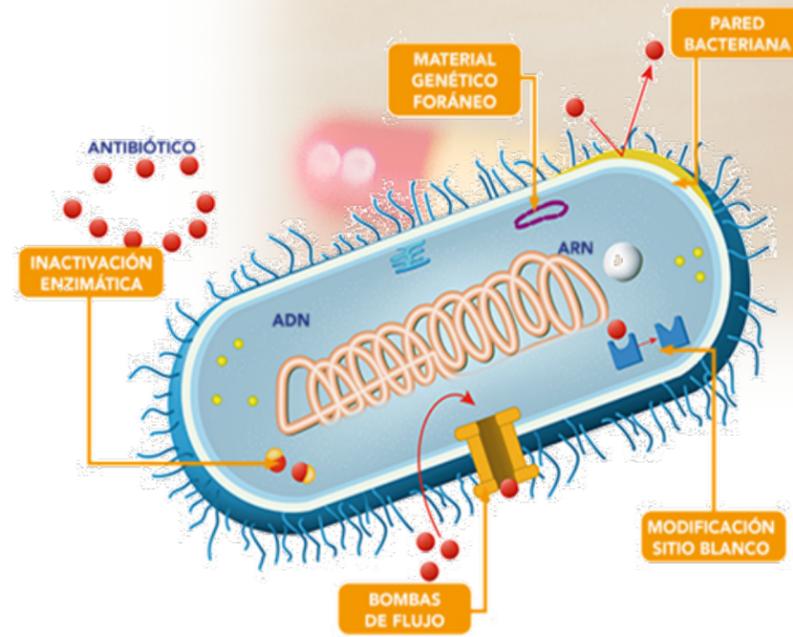


Figura 2. Mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos. Imagen tomada de https://viresa.com.mx/blog_resistencia_bacteriana.



Figura 3. Factores que influyen en la propagación de la resistencia a antibióticos. Fuente: Elaboración propia.

En la medicina humana, la automedicación, la interrupción de los tratamientos y el uso indiscriminado de antibióticos son factores que ponen al microorganismo patógeno en un ambiente propicio para lograr su adaptación y resistencia. El sector veterinario también se ve afectado por la RAM, al ser el hombre quien se encarga del suministro de antibióticos en animales.

Por su parte, en el sector agrícola, el uso descontrolado de productos químicos utilizados para combatir a bacterias fitopatógenas como *Xanthomonas campestris*, *Clavibacter michiganensis*, *Pseudomonas syringae*, entre otras, es otro un problema que ha provocado el aumento de la RAM.

Al mismo tiempo, el medio ambiente sufre las consecuencias provocadas por los sectores anteriormente mencionados, pues en el caso del ser humano, los antibióticos son desechados ya sea por su metabolismo incompleto o simplemente por el desecho incorrecto en aguas residuales; la consecuencia de la liberación de grandes cantidades de antibióticos en el ambiente provoca la adaptación de los microorganismos que se encuentran en ese entorno. Además, las aguas residuales contienen microorganismos resistentes que son desechados a través de actividades agrícolas y animales [3].

La Organización Mundial de la Salud (OMS) advierte que se acerca un periodo en el que las infecciones bacterianas ya no podrán tratarse con antibióticos convencionales y declara el problema de RAM como una de las 10 principales amenazas a las que se enfrenta el mundo [4,5].

De acuerdo con Ramanan Laxminarayan del Center for Disease Dynamics, Economics & Policy: "Evidentemente, nos estamos enfrentando con una pandemia silenciosa debido al aumento de microorganismos resistentes y la extinción de los antibióticos convencionales" [6].

El desafío actual es encontrar soluciones pertinentes para frenar el desarrollo de la resistencia a antibióticos, se podría lograr a través de una participación multisectorial, involucrando principalmente a:

- La **sociedad civil**, a través de la concientización sobre la problemática actual, sobre las consecuencias que están provocando acciones como la automedicación de antibióticos y/o la interrupción de tratamientos, además de que se deben implementar al máximo las medidas de higiene en la población en aras de evitar o reducir infecciones.
- El **sector político-económico**, para que impulse el desarrollo de proyectos para la

obtención de nuevas moléculas antimicrobianas que permitan hacer frente al problema.

- La **comunidad científica**, a través de la búsqueda y desarrollo de nuevas moléculas antimicrobianas que sustituyan o complementen a los antibióticos actuales.

La mayoría de los antibióticos utilizados actualmente en medicina, veterinaria y agricultura, se obtuvieron a partir de bacterias del género *Streptomyces* entre el año 1940 y 1962 [7].

Streptomyces es un género de bacterias aerobias, Gram-positivas, perteneciente al filo *Actinobacteria*; se encuentran en ambientes tanto terrestres como acuáticos. Además de su relevancia en la producción de antibióticos convencionales como estreptomycin, neomicina, kanamicina, kasugamicina, entre otros (Fig. 4) [8]; algunas especies también producen péptidos antimicrobianos (PAM), por ejemplo, ohmyungamicinas A y B, arilomicina A6 y slRPL19 [9, 10, 11]. Los PAM son otro tipo de moléculas antimicrobianas consideradas una alternativa para superar los desafíos relacionados con la RAM, debido a que tienen mecanismos de acción diferentes a los antibióticos convencionales [5]. Además, algunas especies producen enzimas de interés industrial (amilasas, proteasas, celulasas, quitinasas). Otras características interesantes que tienen son que juegan un papel importante en la promoción del crecimiento vegetal, la promoción de la sanidad vegetal y la degradación de residuos orgánicos [12]. Por estas razones las especies del género *Streptomyces* son consideradas fábricas de moléculas bioactivas de interés industrial.

La búsqueda de nuevos antibióticos ha revitalizado el campo de investigación de *Streptomyces* que, a pesar de que el índice de descubrimiento de antibióticos se redujo a partir del año 1980, actualmente existen herramientas como la Minería genómica que permite la predicción de grupos de genes biosintéticos de metabolitos secundarios (GGBms) silenciosos.

Estos son grupos de genes que se encuentran en el genoma del microorganismo, sin embargo, bajo condiciones de laboratorio (cultivo axénico) se mantienen inactivos debido a que el microorganismo no está en un ambiente que favorece su expresión [13, 14].

El análisis del genoma de *Streptomyces*

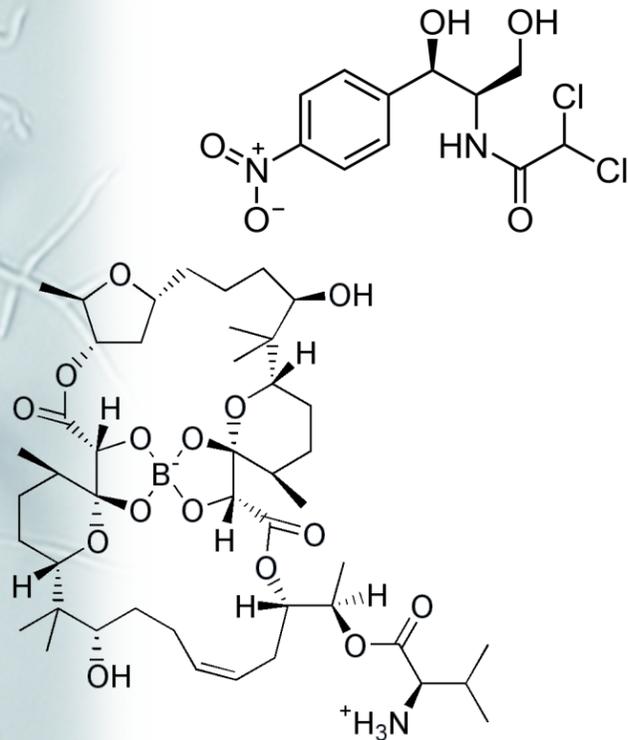


Figura 4. Ejemplos de antimicrobianos producidos por especies del género *Streptomyces*. Arriba, cloranfenicol, producido por *S. venezuelae*; abajo, boromicina, producida por *S. antibioticus*.

mediante minería genómica ha revelado que estos microorganismos contienen más de 30 GGBms. Sin embargo, la expresión de la mayoría de estos grupos de genes es críptica o silenciosa, encontrándose solo entre 2 y 3 metabolitos secundarios en condiciones de laboratorio. Esto sugiere que se necesitan ciertos métodos para acceder al potencial biosintético de nuevos antibióticos, por ejemplo, la modificación de condiciones de cultivo o nutrientes y/o la implementación de inductores químicos que activen el metabolismo secundario de los microorganismos [14].

Si bien, el descubrimiento de antibióticos ha ido en declive en las últimas décadas, las herramientas actuales nos ofrecen un panorama alentador. De esta manera, la identificación de GGBms silenciosos, los métodos para inducir para la expresión de estos, la purificación de los productos finales, y la caracterización física, química y funcional, forman una estrategia prometedora para la obtención de nuevos antimicrobianos. **BIO**

Referencias

- [1] Reygaert, W. C. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, 4(3), 482–501. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>
- [2] Davies, J., Davies, D. (2010). Origins and evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74(3), 417–433. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>.
- [3] Prestinaci, F., Pezzotti, P., y Pantosti, A. (2015). Antimicrobial resistance: A global multifaceted phenomenon. *Pathogens and Global Health* 109(7), 309–318. <https://doi.org/10.1179/2047773215Y.0000000030>
- [4] Organización Mundial de la Salud (2019). Antimicrobial resistance. Executive Board, 144. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/328113>
- [5] Büyükkiraz, E. M., y Kesmen, Z. (2022). Antimicrobial peptides (AMPs): A promising class of antimicrobial compounds. *Journal of Applied Microbiology*, 132(3), 1573–1596. <https://doi.org/10.1111/jam.15314>
- [6] Laxminarayan R. (2022). The overlooked pandemic of antimicrobial resistance. *The Lancet*. 399, 606–607. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00087-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00087-3).
- [7] Lee, N., Hwang, S., Kim, J., Cho, S., Palsson, B., y Cho, B. K. (2020). Mini review: Genome mining approaches for the identification of secondary metabolite biosynthetic gene clusters in *Streptomyces*. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 18, 1548–1556. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.06.024>
- [8] Procópio, R. E., Silva, I. R., Martins, M. K., Azevedo, J. L., & Araújo, J. M. (2012). Antibiotics produced by *Streptomyces*. The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases, 16(5), 466–471. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.08.014>
- [9] Um, S., Choi, T. J., Kim, H., Kim, B. Y., Kim, S. H., Lee, S. K., Oh, K. B., Shin, J., y Oh, D. C. (2013). Ohmyungamicins A and B: cytotoxic and antimicrobial cyclic peptides produced by *Streptomyces* sp. from a volcanic island. *The Journal of organic chemistry*, 78(24), 12321–12329.
- [10] Rao, M., Wei, W., Ge, M., Chen, D., y Sheng, X. (2013). A new antibacterial lipopeptide found by UPLC-MS from an actinomycete *Streptomyces* sp. HCCB10043. *Natural product research*, 27(23), 2190–2195. <https://doi.org/10.1080/14786419.2013.811666>
- [11] Calderón-de la Sancha, F.J., Carrasco-Navarro, U., Santander, G. Barrios-González J., y Mejía A.(2022). Novel antimicrobial activity of protein produced by *Streptomyces lividans* TK24 against the phytopathogen *Clavibacter michiganensis*. *Archives of Microbiology*, 204, 687. <https://doi.org/10.1007/s00203-022-03290-1>
- [12] Gopalakrishnan S, Srinivas V, Prasanna SL (2020) *Streptomyces*. Beneficial Microbes in Agro-Ecology. *Academic Press*, 55–71. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823414-3.00005-8>.
- [13] Lee, N., Hwang, S., Lee, Y., Cho, S., Palsson, B., y Cho, B. K. (2019). Synthetic biology tools for novel secondary metabolite discovery in *Streptomyces*. *Journal of Microbiology and Biotechnology* 29(5), 667–686. <https://doi.org/10.4014/jmb.1904.04015>
- [14] Onaka, H. (2017). Novel antibiotic screening methods to awaken silent or cryptic secondary metabolic pathways in actinomycetes. *Journal of Antibiotics*, 70(8), 865–870. <https://doi.org/10.1038/ja.2017.51>

Amano, S., Miyadob, S. y Shomura, T. (2017). *Streptomyces griseus* color enhanced scanning electron micrograph. *Actinomycetes Society of Japan*. Licencia Creative Commons: CC BY-SA 4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>