

Hot Science



Zosurabalpina: un potencial antibiótico contra una súper bacteria

Zosurabalin: a potential super antibiotic against a super bacteria

Andrea Monserrat Negrete Paz^{1*}

Gerardo Vázquez Marrufo²

Ma. Soledad Vázquez Garcidueñas¹

Resumen

La utilización de los antibióticos a partir del descubrimiento de la penicilina ha sido uno de los avances médicos más importantes de la humanidad. Sin embargo, las bacterias han desarrollado estrategias para evadirlos, convirtiéndose en “súper bacterias”. Entre ellas se encuentra *Acinetobacter baumannii*, un microorganismo oportunista considerado de prioridad crítica para la salud pública. Recientemente, un grupo de científicos han desarrollado un nuevo antibiótico para combatirla, la zosurabalpina. ¿Qué se sabe del potencial y novedoso súper antibiótico? Averigüémoslo juntos.

Palabras clave: *Acinetobacter baumannii*, zosurabalpina, antibiótico.

Summary

The use of antibiotics since the discovery of penicillin has been one of the most important medical advances in humanity. However, bacteria have developed strategies to evade them, becoming “super bacteria” resistant to them. Among them is *Acinetobacter baumannii*, an opportunistic microorganism considered of critical priority for public health. From a pessimistic point of view, we are losing the battle against super bacteria like *A. baumannii*; however, recently, a group of scientists has developed a new antibiotic to combat it, zosurabalin. What is known about the potential and novel super antibiotic? Let’s find out together.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, zosurabalin, antibiotic.

¹División de Estudios de Posgrado, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”, Laboratorio de Genética Molecular Microbiana, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Michoacán, México.

²Centro Multidisciplinario de Estudios en Biotecnología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Laboratorio de Conservación y Biotecnología Microbiana, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Michoacán, México.

*Autor para la correspondencia:
andrea.negrete@umich.mx

Los antibióticos, son moléculas orgánicas naturales o sintéticas capaces de matar a una bacteria, o bien imposibilitar o retardar su crecimiento [1]. Éstos suelen ser considerados como uno de los avances terapéuticos más destacados en la historia de la medicina y son utilizados para el tratamiento de diversas enfermedades, desde la faringitis bacteriana, hasta afecciones tan serias como la meningitis. En general, la mayoría de las especies bacterianas coexisten de manera pacífica con nosotros, pero algunas de ellas buscan sobrevivir a expensas del ser humano. La capacidad natural de nuestro cuerpo para resistir la infección bacteriana se basa en las herramientas celulares y moleculares para combatirlas con las que cuenta nuestro sistema inmune, como los leucocitos y los anticuerpos. Sin embargo, desde mediados del siglo pasado contamos con aliados químicos, tanto naturales como sintéticos, que contribuyen a eliminar a las bacterias sin dañar los tejidos del cuerpo humano. Estos compañeros de batalla son conocidos como antibióticos [2]. Aunque han estado a nuestra disposición desde tiempos

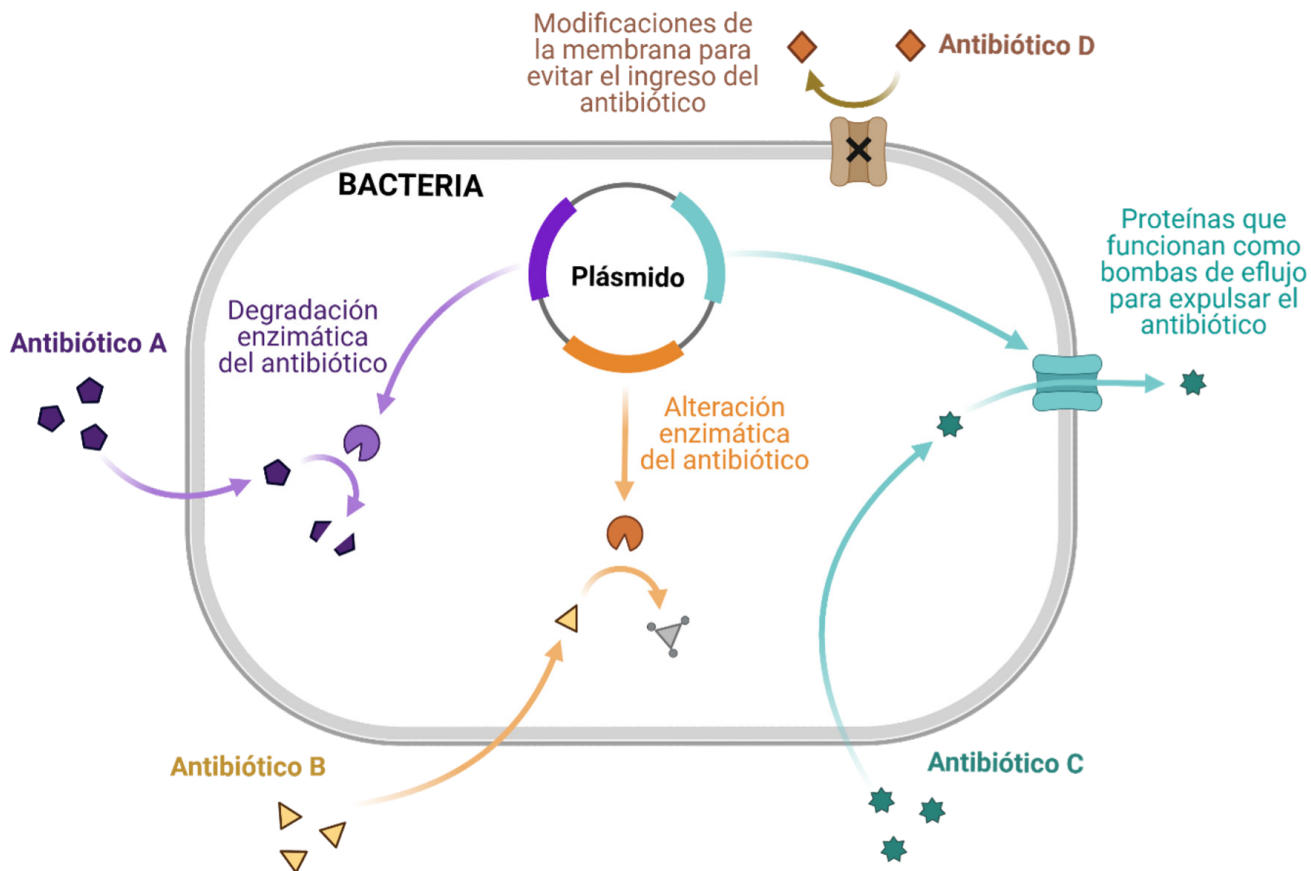


Figura 1. Principales mecanismos de resistencia a los antibióticos empleados por las bacterias. Se incluye la degradación del antibiótico con enzimas bacterianas, los cambios en la permeabilidad de la membrana para impedir que el antibiótico entre a la célula, la modificación del antibiótico para impedir que esté activo y la expulsión del antibiótico mediante proteínas de membrana (bombas de eflujo). No se muestra la modificación del “blanco” del antibiótico, como otro mecanismo de resistencia adicional. Varios de los genes que responsables de estos mecanismos se encuentran en plásmidos y no en el cromosoma bacteriano, omitido de la figura. Imagen creada con Biorender.com.

remotos, mediante el uso de remedios tradicionales basados en plantas y otros organismos, las bacterias han desarrollado mecanismos de defensa contra estos compuestos, como la expulsión del antibiótico al exterior de la célula mediante proteínas de membrana que funcionan como “bombas” de eflujo, la destrucción o alteración del antibiótico mediante enzimas, y la modificación del sitio de unión del antibiótico [3]. Un mecanismo relevante en el descubrimiento que aquí se describe, es la modificación de la membrana bacteriana para evitar el ingreso del antibiótico. Todos éstos mecanismos le permiten a las bacterias sobrevivir a la presencia de un antibiótico, una vez que han sido administrados a un paciente enfermo (Ver Figura 1). Es común que la capacidad para producir las enzimas o bombas de eflujo esté determinada en una molécula de ADN extra-cromosomal denominada plásmido, que puede ser transferida a otras bacterias.

El camino recorrido

El siglo XX marcó el inicio de la era de los antibióticos. La idea surgió cuando el médico alemán Paul Ehrlich notó que la anilina, un tinte azul, coloreaba diferencialmente distintos tipos de células. Esto lo llevó a concebir la posibilidad de una sustancia química que, al ser administrada a una persona enferma, pudiera atacar a los microorganismos sin dañar los tejidos propios, algo así como una “bala mágica” [4]. Con base en este concepto, en el laboratorio de Ehrlich el investigador japonés Saha-chiro Hata identificó la Arsfenammina, el primer antibiótico sintético del tipo sulfonamida usado terapéuticamente en 1910 y al que posteriormente se le conoció como Salvarsan [2]. Este hecho y otros más, como el establecimiento de los postulados de Koch - que determinan las condiciones para que un organismo sea considerado la causa de una enfermedad - o el descubrimiento de la penicilina por Alexander



El uso inadecuado de los antibióticos ha generado resistencia en las bacterias patógenas

Fleming, se consideran pautas que dieron origen a la era de los antibióticos. Después de las primeras sulfonamidas sintéticas, el descubrimiento de la penicilina y su introducción en el tratamiento de infecciones bacterianas en 1941 marcó el descubrimiento de otros antibióticos provenientes de microorganismos aislados de muestras de suelo, como la estreptomina y la cefalosporina C [4]. Durante décadas se observó una producción continua de nuevas moléculas en respuesta a la creciente resistencia de las bacterias a los antibióticos empleados en la terapia contra infecciones bacterianas. Sin embargo, el ritmo de descubrimiento de nuevos antibióticos se ha ralentizado drásticamente en los últimos años, como consecuencia de esto, y aunado al uso indiscriminado e incorrecto de estas sustancias, han aparecido súper bacterias, microorganismos que presentan resistencia a prácticamente todos los antibióticos conocidos con los que se puede tratar una infección.

Bacterias gram negativas: un dolor de cabeza

Dentro de estas súper bacterias, las denominadas gram negativas, caracterizadas por presentar una pared celular y una membrana externa, presentan un desafío considerable para los antibióticos existentes, ya que la membrana celular que rodea la célula bloquea la entrada de la mayoría de los antibióticos. La naturaleza impenetrable de la membrana exter-

na se debe a la presencia abundante de un glicolípi-do (un carbohidrato unido a un lípido) conocido como lipopolisacárido [5]. Como se mencionó anteriormente, la permeabilidad de esta barrera tiene un gran impacto en la susceptibilidad a los antibióticos, que hasta la fecha están dirigidos principalmente a intervenir en procesos intracelulares. Los antibióticos hidrofílicos -que no pueden atravesar la membrana-, como la amoxi-

cilina, utilizan proteínas formadoras de poros para acceder al interior de la célula, mientras que los antibióticos hidrofóbicos como la eritromicina difunden a través de la membrana celular [3]. La existencia de bacterias que basan su resistencia a los antibióticos en modificaciones de la composición lipídica o proteica de la membrana externa muestran la relevancia de esta barrera en la sensibilidad a los antibióticos en bacterias gram negativas.

Acinetobacter baumannii es una bacteria gram negativa oportunista de importancia en el ambiente hospitalario, ya que causa enfermedad cuando nuestras defensas están disminuidas, siendo responsable de una amplia gama de cuadros clínicos que incluyen neumonía, meningitis, infecciones del tracto urinario, peritonitis e infecciones de piel y tejidos blandos. Con el paso del tiempo, este microorganismo ha adquirido resistencia a varios grupos de antibióticos utilizados para su tratamiento, como los carbapenémicos, una familia de antibióticos de amplio espectro [6]. A esta capacidad se le conoce como multifármaco resistencia, y es un importante problema de salud pública ya que tiene como consecuencias enfermedades prolongadas, discapacidad y muerte, además de ocasionar un aumento en el costo de la atención médica [6]. Es por esto que *A. baumannii* se encuentra clasificada como patógeno crítico de Prioridad 1 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y es considerada como una

amenaza de combate urgente por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), razón por la cual se la ha dado la denominación de súper bacteria [7].

Zosurabalpina, ¿un súper antibiótico?

Aunque no se ha generado ninguna nueva clase de antibióticos con actividad contra *A. baumannii* en los últimos 50 años, un artículo reciente publicado en la revista *Nature* ha confirmado que la zosurabalpina puede ser útil

en el tratamiento contra las infecciones causadas por este microorganismo [8]. Para desarrollar el nuevo antibiótico, los investigadores recurrieron a una clase de moléculas llamadas péptidos macrocíclicos, los cuales están constituidos por cadenas de aminoácidos con una conformación espacial muy particular. Estudios anteriores sobre estos compuestos habían revelado una actividad antibiótica limitada [9], pero un análisis de más de 45,000 de ellos mediante detección fenotípica de célula com-

La zosurabalpina inhibe el transporte del lipopolisacárido de la membrana interna a la membrana externa de la célula bacteriana

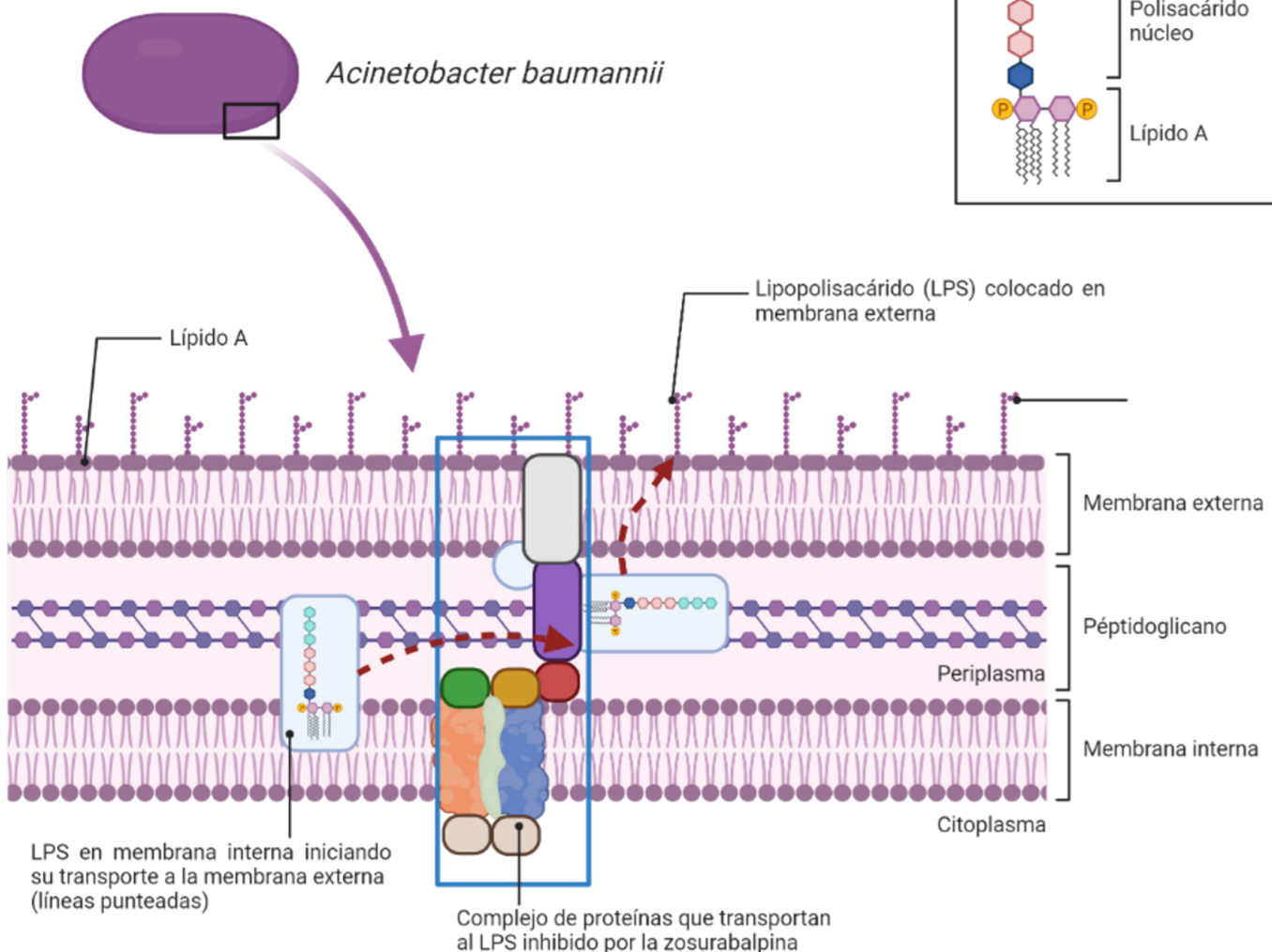


Figura 2. Mecanismo de acción de la zosurabalpina contra *Acinetobacter baumannii*. Se muestra un diagrama similar al publicado en el artículo original (referencia 8). El lipopolisacárido (LPS, recuadro negro) es un componente importante de la membrana externa de la bacteria. El LPS es transportado desde la membrana interna hasta la membrana externa (flechas rojas) por un complejo de proteínas especializadas en dicha función (recuadro azul). La zosurabalpina actúa inhibiendo a ese complejo de proteínas, impidiendo que el LPS llegue a la membrana externa. Imagen creada con Biorender.com.


pleta demostró que uno era capaz de tratar selectivamente las infecciones causadas por *A. baumannii*, la zosurabalpina. En la detección fenotípica, las moléculas a estudiar, se añaden a células humanas cultivadas en el laboratorio e infectadas con bacterias. Aquellas moléculas que matan o detienen el crecimiento de la bacteria, pero no afectan la supervivencia o el crecimiento de las células del cuerpo humano en cultivo, se podrían convertir en antibióticos. Al identificar a la zosurabalpina como un probable antibiótico contra *A. baumannii*, los investigadores realizaron modificaciones a la estructura del péptido original y probaron el fármaco resultante en modelos de ratones con neumonía, heridas en el muslo y sepsis. En este ensayo se observó la eliminación de la infección en los tres grupos de animales infectados, mejorando

la tasa de supervivencia en los que presentaban sepsis, la variante más letal de la infección. Un aspecto adicional interesante derivado de la investigación, es el hecho de que el mecanismo de acción de la zosurabalpina también es novedoso (Ver Figura 2), ya que inhibe el transporte del lipopolisacárido a través de la membrana celular externa, al actuar sobre las proteínas implicadas en su transporte [8]. El bloqueo del transporte de lipopolisacárido a la superficie de la bacteria, donde normalmente formarían su membrana externa, ocasiona que se acumule a niveles tóxicos dentro del microorganismo, provocando su muerte. La acumulación tóxica de intermediarios de la síntesis de lipopolisacárido ocurre cuando el transporte se inicia, pero no puede completarse, debido a la ausencia de las proteínas involucradas. Ahora bien, aunque



la pérdida del lipopolisacárido en *A. baumannii* proporciona un mecanismo para escapar de la susceptibilidad al fármaco, su ausencia disminuye significativamente la virulencia de la bacteria.

¿Cuándo se podrá utilizar la zosurabalpina en el tratamiento de infecciones por *A. baumannii*?

Para determinar la seguridad de los antibióticos de uso humano, se llevan a cabo los denominados estudios clínicos, que evalúan la eficacia y tolerabilidad de los fármacos en pacientes. Un medicamento en investigación como la zosurabalpina debe completar 4 fases clínicas. En la fase 1 se administra por primera vez el antibiótico a un ser humano, para determinar qué tan seguro es su uso, se obtiene información farmacocinética (cómo se comporta el antibiótico dentro de nuestro cuerpo) y se determinan los niveles de dosis segura. En la fase 2 se evalúa la eficacia y seguridad del medicamento con más pacientes que en el ensayo de fase 1, y generalmente se requieren dos grupos de pacientes, a uno de los dos grupos se les administra el antibiótico experimental, mientras que el otro grupo recibe un placebo (una sustancia sin actividad farmacológica) con el objetivo de comparar los resultados. En la fase 3 se compara la eficacia terapéutica del antibiótico con un tratamiento de referencia, es decir con un medicamento que ya se utilice para combatir la infección. Una vez que el antibiótico experimental completó estas 3 fases, es aprobado por la autoridad correspondiente y comienza la fase 4, en la que se busca ampliar el conocimiento sobre el fármaco en el “mundo real” [10]. Actualmente, la zosurabalpina se encuentra bajo estudio clínico fase 1 es decir, se está averiguando si este nuevo tratamiento es seguro y qué efectos secundarios puede ocasionar en el paciente. Y aunque todavía tiene algunas pruebas que superar, el descubrimiento de la zosurabalpina es un buen punto de partida para el inicio del estudio de esta nueva clase de antibióticos, que pueden ser un gran aliado en nuestra batalla contra las súper bacterias. 

Referencias

- [1] Bentley, R., & Bennett, J. W. (2003). What is an antibiotic? Revisited. *Advances in Applied Microbiology*, 52, 303-332. [https://doi.org/10.1016/S0065-2164\(03\)01012-8](https://doi.org/10.1016/S0065-2164(03)01012-8)
- [2] Zaffiri, L., Gardner, J., Toledo-Pereyra, L. H. (2012). History of antibiotics. From salvarsan to cephalosporins. *Journal of Investigative Surgery*, 25(2), 67-77. <https://doi.org/10.3109/08941939.2012.664099>
- [3] Calvo, J., & Martinez-Martinez, L. (2009). Antimicrobial mechanisms of action. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 27(1), 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.11.001>
- [4] Aminov, R. I. (2010). A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Frontiers in Microbiology*, 1, 134. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2010.00134>
- [5] Oliveira, J., & Reygaert, W. C. (2023). Gram-Negative Bacteria. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538213/>
- [6] Nguyen, M., Joshi, S. G. (2021). Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*, and their importance in hospital-acquired infections: a scientific review. *Journal of Applied Microbiology*, 131(6), 2715-2738. <https://doi.org/10.1111/jam.15130>
- [7] Havenga, B., Ndlovu, T., Clements, T., Reyneke, B., Waso, M., & Khan, W. (2019). Exploring the antimicrobial resistance profiles of WHO critical priority list bacterial strains. *BMC Microbiology*, 19, 1-16. <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1687-0>
- [8] Pahil, K. S., Gilman, M. S. A., Baidin, V., Clairfeuille, T., Mattei, P., Bieniossek, C., Dey, F., Kahne, D. (2024). A new antibiotic traps lipopolysaccharide in its intermembrane transporter. *Nature*, 1-6. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06799-7>
- [9] Zampaloni, C., Mattei, P., Bleicher, K., Winther, L., Thäte, C., Bucher, C., Adam, J. M., Alanine, A., Amrein, K. E., Baidin, V., Bieniossek, C., Bissantz, C., Boess, F., Cantrill, C., Clairfeuille, T., Dey, F., Di Giorgio, P., du Castel, P., Dylus, D., Dzygiel, P., Bradley, K. A. (2024). A novel antibiotic class targeting the lipopolysaccharide transporter. *Nature*, 625(7995), 566-571. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06873-0>
- [10] Lipsky, M. S., & Sharp, L. K. (2001). From idea to market: the drug approval process. *The Journal of the American Board of Family Practice*, 14(5), 362-367. PMID: 11572541