



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA
Departamento Química-Física

DESARROLLO DE ANTIBIÓTICOS A PARTIR DE ACTINOBACTERIAS DEL MEDIO MARINO

TRABAJO FIN DE GRADO

Alumno: Anaís Sánchez Egea

Tutor: Jaime Oviedo López



TRABAJO FIN DE GRADO

Revisión bibliográfica

DESARROLLO DE ANTIBIÓTICOS A PARTIR DE ACTINOBACTERIAS DEL MEDIO MARINO

Anaís Sánchez Egea

Sevilla, febrero 2019

Facultad de Farmacia. Grado en Farmacia

Universidad de Sevilla

Departamento de Química-Física

Tutor: Jaime Oviedo López

RESUMEN

Durante la historia de la humanidad las enfermedades infecciosas han supuesto un problema social bastante importante y por lo tanto se han ido buscando alternativas y soluciones para paliar dichas enfermedades. Surgía así el concepto de antibiótico, fue a partir de este, cuando se impulsó el descubrimiento y análisis de microorganismos presentes en el suelo capaces de neutralizar bacterias patógenas. Además de estos antibióticos naturales también se desarrollaron productos semisintéticos con nuevas propiedades.

Desde entonces se ha explotado bastante este nicho ecológico del suelo y antibióticos sintéticos, que asociado a un uso abusivo y mal uso de los mismos han aparecido resistencias microbianas, siendo unas de las mayores alertas sanitarias del momento y la principal preocupación de la OMS, ya que será causa principal de muerte en la población. Las bacterias tal y como las conocemos actualmente están en continuo cambio de adaptación al medio, desarrollando resistencia a los diferentes antibióticos encontrados hasta el momento, son conocidas como superbacterias

Debido a todo ello, y la preocupación existente se ha explorado otros ecosistemas para la obtención de antibióticos eficaces frente a las enfermedades, entre los que cabe destacar y en el que nos centramos en dicho trabajo es el fondo marino, donde se está explorando e investigando la obtención de antibióticos a partir de actinobacterias encontradas en hongos, corales, algas, esponjas, crustáceos, equinodermos...

Uno de los hechos más relevantes en el fondo marino, ha sido el descubrimiento de la antracimicina en 2013, a través de las actinobacterias, que además de su actividad antibacteriana pueden usarse como antiinflamatorios, citotóxicos, anticancerígenos, antitumorales, antipalúdico y antiparasitario. Además del descubrimiento del fármaco ya aprobado Synercid®, que es una combinación de dos estreptograminas aisladas de un actinomiceto de origen marino.

Palabras clave. Actividad antimicrobiana, resistencia, actinobacterias, fondo marino

INDICE

Paginas

1. Introducción.....	4-16
1.1 Cronología de aparición de antibióticos.....	4-5
1.2 El suelo como productor de antibióticos.....	5-7
1.3 Antibióticos semisintéticos.....	7
1.4 Resistencia bacteriana. Aspectos generales.....	7-16
2. Objetivos.....	16
3. Metodología.....	16-17
4. Resultados y discusión.....	17-30
4.1 Actinobacterias.....	18-19
4.1.1 Compuestos antibacterianos a partir de organismos marinos en forma libre..	19-24
4.1.2 Compuestos antibacterianos a partir de organismos marinos simbióticos.....	25-26
4.2 Compuestos marinos más relevantes.....	26-30
5. Conclusiones.....	31
6. Bibliografía.....	32-37

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas han ido apareciendo a lo largo de la historia sin cesar siendo la principal causa de muerte en el mundo. La búsqueda de soluciones para dicho problema social, ha llevado a descubrir sustancias capaces de tratar estas enfermedades, desde la búsqueda de antibióticos a partir del suelo y los desarrollados de forma sintética, provocando en los últimos años, agotamiento de estas fuentes. En este camino, las resistencias bacterianas se han convertido en un problema, apareciendo las conocidas superbacterias, convirtiendo a los antibióticos en ineficaces. Debido a la escasez de fuentes y al aumento de resistencias se ha pensado en otras alternativas de búsqueda de nuevos compuestos antibacterianos, como son las fuentes marinas; a partir de actinobacterias obtenidas de organismos marinos han aparecido nuevos compuestos antibacterianos, y por lo tanto una alternativa para combatir dichos microorganismos.

1.1 Cronología de aparición de antibióticos

A lo largo de la historia, desde el descubrimiento y colonización de nuevas poblaciones hasta la pobreza, guerras y hambrunas, han ido apareciendo enfermedades infecciosas causadas por microorganismos, siendo la principal causa de muerte en el mundo con alto porcentaje de mortalidad en infecciones graves que actualmente se curan en su mayoría. (Cabezas,2015).

Se han ido buscando sustancias capaces de tratar enfermedades infecciosas. Sin tener conocimiento siquiera de la etiología bacteriana se sabía que algunas sustancias actuaban en el organismo y hacían desaparecer la enfermedad. Se habló de una sustancia capaz de destruir la enfermedad sin dañar los tejidos sanos adyacentes (Schwartz, 2004).

El término antibiótico se ha utilizado para denominar las sustancias producidas por microorganismos (hongos, bacterias o actinomicetos) o las sintetizadas químicamente (sulfas, quinolonas) que poseen la capacidad de destruir, impedir o retardar la multiplicación de los microorganismos (OPS, 2004).

Se puede decir que la historia de los antibióticos como tal comienza en 1928, en el hospital St. Mary de Londres, cuando Alexander Fleming trabajaba cultivando varios tipos de gérmenes causantes de “infecciones supuradas”. En el curso de su investigación, la observación de contaminación accidental de unas de sus cámaras de cultivo con un hongo *Penicillium notatum*, evitaba que las colonias de *Staphylococcus aureus* crecieran, condujo luego de varios años a la obtención de la penicilina (Errecalde, 2015).

Dos años más tarde, Gerhard Domagk trabajaba con colorantes químicos cuando notó que una de las sustancias, el Prontosil, presentaba efectos antibacterianos sobre los estreptococos cuando era

administrada en animales enfermos. Después se descubrió que la asociación del residuo de sulfamida al colorante presentaba propiedades antibióticas (Edwards, 1980).

Otro hecho fue, cuando Guisepe Brotzu aisló el hongo *Cephalosporium acremonium*. Se comprobó que tenía efecto contra *Salmonella typhi*, pero hasta 1964 no se consiguió aislar el compuesto antibiótico activo, cefalosporina, para introducirlo en la terapéutica del momento (Marshall y Blair, 1999).

1.2 El suelo como productor de antibióticos

Después de la Segunda Guerra Mundial, la investigación dirigida al descubrimiento de antibiótico se disparó, y fue en este periodo cuando se observó el potencial de los microorganismos presentes en el suelo como fuente de medicamentos, ya que se descubrió algunas propiedades antibacterianas contra bacterias patógenas. El suelo fue el lugar más indicado para seguir con la búsqueda de antimicrobianos (Muñoz, A., 2017). Fue el caso de Selman Waksman y René Dubós que fueron los primeros en buscar en el suelo sustancias que antagonizaban el crecimiento de bacterias, *Bacillus brevis*, el cual producía una sustancia que inhibía el crecimiento de bacterias gram positivas, fue aislado del suelo productor de un antibiótico por René Dubós. Fue llamada gramicidina que a pesar de su toxicidad por vía sistémica consiguió su lugar en la terapéutica como agente de uso tópico. A su vez, Waksman aisló microorganismos potencialmente productores de efectos antibióticos a partir de una revisión de muestras de suelo. Entre ellos se encontraba un exponente de la familia de los actinomicetos, *Streptomyces griseus*, el cual producía una sustancia antibiótica a la que se le llamo “estreptomycin”, se demostró que era una sustancia potente contra infecciones urinarias, tularémica e incluso la tuberculosis (Zetterstrom, 2007). Con esto aparece una nueva familia de antibióticos, los aminoglucosidos, aun siendo más tóxicos que la penicilina, se encuentran dentro del arsenal terapéuticos en nuestros días.

Una muestra de suelo venezolano, tomada por Yale Paul Burkholder, en 1947, demostró contener una sustancia novedosa que inhibía el crecimiento de bacterias gram positivas y gram negativas, la cloromicetina o cloranfenicol. Se vio también que esta sustancia era útil en el tratamiento de enfermedades producidas por *Rickettsias* dando lugar a antibióticos de “amplio espectro”. Debido a la toxicidad de esta sustancia se limitó su uso y difusión, y fueron necesarias nuevas búsquedas. (Belloso, 2009).

Al mismo tiempo, Benjamin Duggar estudiaba un microorganismo productor de una sustancia antibiótica de color dorado que llamo aureomicina, hoy conocida como clortetraciclina. Esta sustancia tenía un espectro de acción similar y menos toxicidad que el cloranfenicol (Belloso,2009).

La eritromicina es el primer representante de los antibióticos del grupo de los macrólidos. En 1952 fue aislada de una muestra de suelo a partir de una cepa de *Streptomyces erythreus* por parte de Mc Guire. Se mostraron sus propiedades físicas, químicas y antibacterianas. Se demostró su eficacia en infecciones comunes en las vías respiratorias frente a gram positivas y algunas gram negativas e incluye actinomicetos, treponemas, micoplasmas, clamidias y rickettsias. Este antibiótico podría ser usado como sustituto de la penicilina en algunos casos (Álvarez y García, 2002).

Científicos descubrieron un nuevo actinomiceto, *Streptomyces orientalis*, que se aisló en muestras de suelo hacia 1955, este compuesto fue llamado vancomicina. Este se desarrolló como un antimicrobiano activo frente a gram positivos y, sobre todo, frente a estafilococos productores de β -lactamasa, pero el desarrollo de los nuevos antibióticos con menos efectos indeseables limitó su uso a los casos de alergia a los β -lactámicos. La aparición en los años 80, de las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina y el aumento en el número de pacientes susceptibles de presentar infecciones por microorganismos gram positivos, favoreció de nuevo el uso de la vancomicina, en estos momentos con menor desarrollo de reacciones alérgicas, toxicidad ótica y renal. (Núñez et al.,2006).

Los antibióticos producidos por las bacterias del suelo sirvieron como modelo para el diseño de nuevas estructuras químicas con actividades semejantes. A día de hoy, alrededor de la mitad de todos los antibióticos de uso clínico se derivan de los actinomicetos (Muñoz, 2017). El 10-15% derivan de bacterias no filamentosas y alrededor del 20% de hongos filamentosos (Demain,2014).

Algunos posibles enfoques para aprovechar la novedosa diversidad antimicrobiana es la exploración de nichos ecológicos distintos del suelo, como el ambiente marino, que cogen péptidos y compuestos antimicrobianos de animales y plantas (Hancock y Sahl,2006). De manera que imite los lipopéptidos naturales de hongos y bacterias (Makovitzki et al., 2006).

La mayoría de investigaciones sobre la producción de compuestos bioactivos a partir de fuentes marinas se han desarrollado con el objetivo de identificar nuevos metabolitos y enzimas para aplicaciones farmacológicas (Betancur, 2018). A partir de las actinobacterias aisladas de organismos marinos se han aislado y caracterizado diversos tipos de compuestos como péptidos, aminoglucósidos, saponinas y polienos con estructura químicas novedosas, las cuales se han convertido en prototipos para el desarrollo de compuestos con aplicaciones en la industria farmacéutica (Betancur, 2018).

A los organismos marinos se les puede encontrar de forma libre, en organizaciones simbióticas con invertebrados, desarrollando adaptaciones especializadas, estables y específicas al microambiente creado por el organismo hospedador (Betancur, 2018). Dentro de los organismos

en forma libre se encuentran bacterias, hongos, animales invertebrados y algas, y también existen organizaciones simbióticas como bacteria-hongo y esponja-hongo.

Por último, un hecho importante hacia 2013, fue el descubrimiento de la antracimicina que abre la puerta a una familia totalmente nueva de antibióticos. Este compuesto era hasta entonces desconocido en una actinobacteria aislada del medio marino. Dentro de los antibióticos ya aprobados encontramos Synercid, como resultado de dos estreptograminas aisladas de un actinomiceto de origen marino.

1.3 Antibióticos semisintéticos

Al principio todos los antibióticos se obtuvieron a partir de organismos vivos, biosíntesis, aun usándose para la fabricación de estos. Verdaderamente son los organismos los que fabrican el antibiótico. (Rivera, 2010).

Con el descubrimiento de antibióticos naturales y después de la introducción de la penicilina en la terapéutica, se comenzó a pensar en desarrollar productos semisintéticos con nuevas propiedades a partir de la modificación química de la cadena lateral de la penicilina G original. Gracias al aislamiento del núcleo químico 6-aminopenicilánico (6-APA) y la incorporación de distintas cadenas laterales, se inició el camino de las penicilinas semisintéticas de la meticilina (1960) y la ampicilina (1961) (Rolinson, 1998).

Similar fue el desarrollo de las cefalosporinas a partir del núcleo químico 7-ACA. El siguiente tipo de antibiótico que llegó al mercado fue la trimetoprima en 1970. Este combinado con sulfametoxazol fue un avance terapéutico por su mecanismo de acción que involucraba la inhibición secuencial de una vía metabólica vital para las bacterias y su estructura le permitía profundizarse en los tejidos para el tratamiento eficaz de infecciones profundas (Norris, 1988).

Posteriormente se desarrollaron las fluoroquinolonas a partir del ácido nalidíxico, estas resultaron ser una familia muy difundida por su baja toxicidad, sus cualidades farmacocinéticas y acción bactericida sobre un gran número de patógenos (Norris, 1988).

1.4 Resistencia antibacteriana. Aspectos generales

En este apartado hablaré sobre el problema que supone el mal uso y abuso de los antibióticos apareciendo así la resistencia bacteriana, como la presencia de superbacterias tales como *Staphylococcus aureus*. También, de los principales mecanismos de transferencia genética de esa resistencia entre bacterias y, por último, acerca de los mecanismos de las bacterias, al volverse resistente, contra los antibióticos.

El descubrimiento de los antibióticos a mediados de los años treinta supuso un gran avance para la curación de enfermedades infecciosas, como la neumonía, la fiebre tifoidea, la sífilis y la tuberculosis, entre otras (Torrades, 2001).

Pero, aunque los antibióticos parecían ser la solución a muchas de las infecciones bacterianas que hasta entonces eran causa de complicaciones graves e incluso la muerte, actualmente siguen siendo un problema. Parece que las bacterias han evolucionado igual que los antibióticos y estamos ante un nuevo ejemplo de teoría darwiniana, donde sobreviven los más aptos; es decir, las bacterias han sabido adaptarse e incluso superar la barrera de los antibióticos (Torrades, 2001).

Las bacterias han sufrido cambios que hacen que los medicamentos usados para curar infecciones dejen de ser eficaces, a esto se le llama resistencia a los antimicrobianos (OMS,2017).

Esta resistencia se ve acelerada por el abuso y mal uso de los antimicrobianos aumentando así no sólo la morbilidad y mortalidad en humanos, sino que también aumenta las estancias hospitalarias y los costes sanitarios.

En la figura 1 observamos un mayor número de muertes por la resistencia antimicrobiana en comparación con las muertes causadas por otras enfermedades importantes en 2050 (OMS,2014).

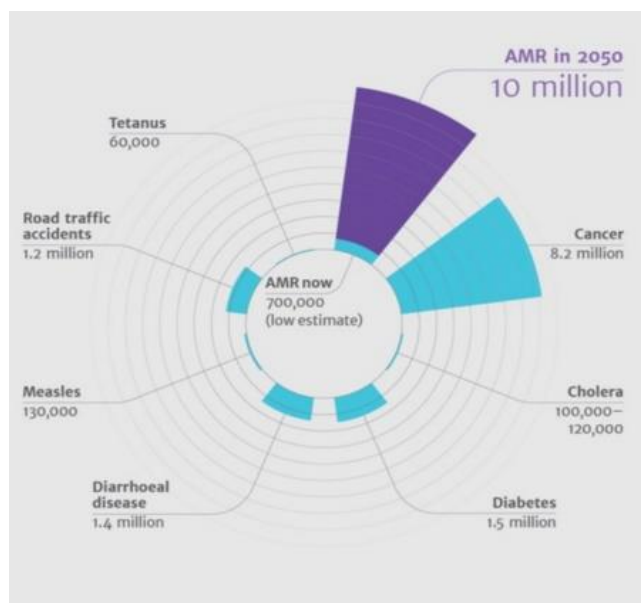


Figura 1. Muertes estimadas sobre el 2050

Como consecuencia nos puede llevar a un grave problema de salud, una mala indicación, mala prescripción, automedicación, suspensión de tratamiento, puede provocar (Cachorro,2016):

- Fracaso terapéutico
- Desarrollo de resistencias bacterianas
- Enmascaramiento de procesos infecciosos

- Cronicidad: al no erradicar un mínimo número de bacterias persisten algunas con patogenicidad aguda
- Recidiva: las cepas supervivientes, sean resistentes o sensibles, inician una nueva proliferación que provocará recaída o reinfección
- Efectos adversos debido a la acción del medicamento

Hoy en día consideramos la resistencia antimicrobiana como un fenómeno natural que supone una de las mayores amenazas para la salud pública mundial.

El consumo total de antibióticos en el ámbito de la salud humana se redujo en España un 4,34% entre los años 2016-2017 según los datos estimados recogidos en el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos, conocido como PRAN. El cálculo global del consumo incluye los antibióticos utilizados en Atención Primaria y hospitales. En el ámbito de Atención Primaria se registró una bajada de consumo del 4.78% mientras que, en el ámbito hospitalario, se observó un ligero incremento del 2.74% (Figura 2). España continúa entre los países que más antibióticos consumen de la Unión Europea, con 32.05 Dosis Diaria Definidas por cada mil habitantes y día (DHD) frente a 21.9 de la media (AEMPS, 2018).

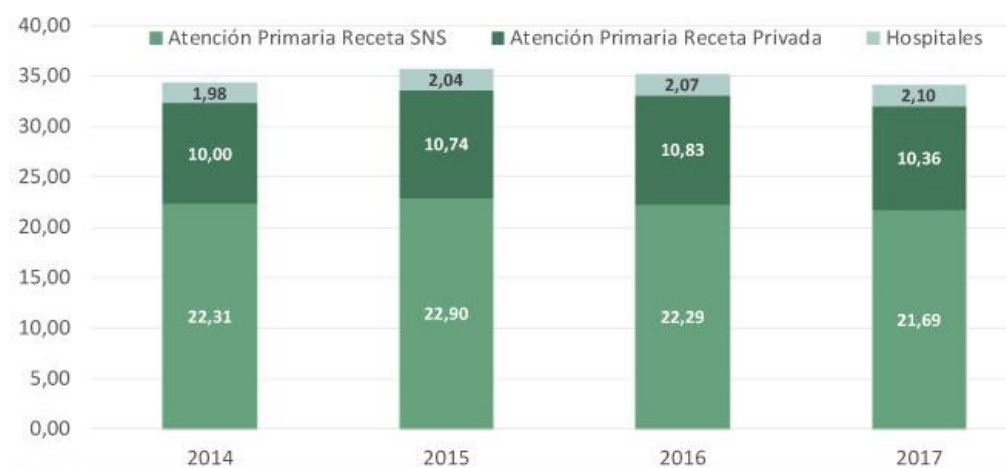


Figura 2. Consumo de antibióticos en España. Dosis diarias definidas por cada mil habitantes/día

Como consecuencia de todo lo anterior, la OMS en 2017 hizo pública la primera lista de 'patógenos prioritarios' resistentes a los antibióticos, en la que se incluyen las 12 familias de bacterias más peligrosas en la vida humana. Como parte de la actividad de la OMS, se ha elaborado esta lista para tratar de guiar y promover la investigación y desarrollo (I+D) de nuevos antibióticos, para combatir el elevado problema mundial de la resistencia a antimicrobianos (OMS, 2017).

Dentro de esta lista destacan particularmente la gran amenaza que suponen las bacterias gram negativas resistentes a antibióticos. Se van a hacer farmacorresistentes gracias a las membranas externas de estas bacterias que supone una barrera de protección que impide o dificulta la actividad de los agentes antimicrobianos (Salton y Kim, 1996).

La lista de la OMS se divide según la urgencia en que se necesitan los nuevos antibióticos, en: prioridad crítica, alta o media (Figura 3).

- **Prioridad crítica:** engloba las bacterias multirresistente que son especialmente peligrosas en hospitales, residencias de ancianos... Pueden provocar infecciones graves y a veces letales, como infecciones sanguíneas y neumonías. Entre ellas se incluyen: Actinobacter, Pseudomonas y varias enterobacterias como Klebsiella, E.Coli, Serratia y Proteus. Todas ellas son resistentes a carbapenémicos y cefalosporinas.
- **Prioridad alta-media:** engloban bacterias que exhiben una farmacorresistencia creciente y provocan enfermedades comunes como la gonorrea o intoxicaciones alimentarias por Salmonella.

Prioridad	Microorganismo	Resistencia a antimicrobianos
1. Crítica	Actinobacter baumannii	Resistente a carbapenémicos
	Pseudomonas aeruginosa	Resistente a carbapenémicos
	Enterobacteriacear	Resistente a carbapenémicos
2. Elevada	Enterococcus faecium	Resistente a vancomicina
	Staphylococcus aureus	Resisistente a meticilina
	Helicobacter pylori	Resistente a claritromicina
	Campylobacter spp.	Resistente a fluorquinolonas
	Salmonellae	Resistente a fluorquinolonas
	Neisseria gonorrhoeae	Resistente a cefalosporina y fluorquinolonas
3. Media	Streptococcus pneumoniae	Sin sensibilidad a la penicilina
	Haemophilus influenzae	Resistente a ampicilina
	Shigella spp.	Resistente a fluoroquinolonas

Figura 3. Lista OMS de patógenos prioritarios para la I+D de nuevos antibióticos

Las bacterias gram negativas fueron las primeras en presentar resistencia y después las gram positivas, así en los últimos años la proporción de aislamiento de Straphylococcus aureus resistente a meticilina (MRSA) ha incrementado (Maguiña-Vargas et al., 2006).

Para retrasar el avance del problema no solo basta con aumentar la I+D, sino que para luchar contra la resistencia tiene que haber también una mejor prevención de las infecciones y un uso apropiado de los antibióticos existentes en la medicina humana y veterinaria, así como un uso racional de cualquier nuevo antibiótico que se desarrolle en el futuro. (OMS,2017).

Desde hace décadas, científicos investigan por qué, cómo y cuándo las bacterias captan ADN de otras bacterias resistentes a los antibióticos, y se hacen así resistentes también, más adelante se desarrolla estos mecanismos de transferencia de resistencia de una bacteria a otra. Se habla entonces de las superbacterias, estas son cepas bacterianas capaces de mutar su ADN a lo largo de las generaciones para hacerse resistente a los antibióticos más comunes. Estas bacterias se ajustan a los fármacos diseñados para matarlas, y para garantizar su supervivencia, cambian. Por ello, algunas veces, los fármacos para infecciones bacterianas no tienen ninguna eficacia (Sabaté, 2015).

Durante varios años se ha reportado brotes por *Staphylococcus aureus* en hospitales, clínicas y también se ha adquirido en la comunidad, siendo una de las principales causas de infección bacteriana. Fue necesaria la creación de un nuevo antibiótico, la meticilina, como tratamiento de las infecciones para esa bacteria, pero a los pocos meses se reportó las primeras cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA). Pasó a considerarse una superbacteria (Cervantes,2014).

Staphylococcus aureus se trata de una bacteria gram positiva y oportunista que forma parte de la flora comensal normal de los seres humanos y el ganado, colonizando 30-50% de la población humana. Es una de las principales causas de enfermedad mortal que incluye infección de la piel y tracto respiratorio (Figura 4) (Graveland et al., 2011).

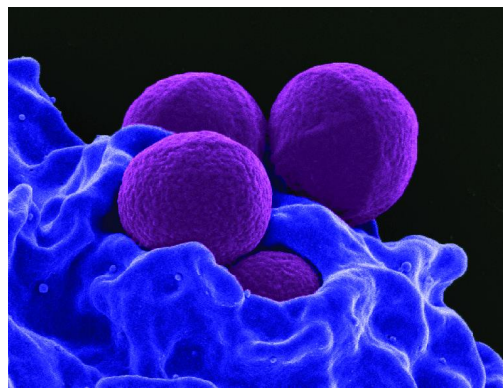


Figura 4. Micrografía electrónica de barrido de un neutrófilo humano ingiriendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

Varios brotes de MRSA llevaron a su clasificación en dos tipos: en MRSA asociado a la atención médica causante de las infecciones nosocomiales y MRSA asociado a la salud infectando a personas fuera del ámbito hospitalario. Siendo esta última cepa más transmisible y virulenta con nuevos mecanismos de virulencia (Cwengile et al., 2018).

Esta bacteria ha conseguido resistencia adquirida a los β -lactámicos y además ha creado resistencia a casi todas las clases de antibióticos de uso en la clínica actual como son los

aminoglucósidos, fluoroquinolonas, macrólidos y tetraciclinas (Vuong et al, 2016). Por si fuera poco, se han objetivado ya algunos casos de infecciones resistentes a vancomicina, fármaco de elección para el MRSA (Vancomycin-resistant, 2004).

Por esto se han aprobado otros agentes para combatir esta multirresistencia como son daftomicina, linezolid, y ceftarolina. Aunque también pueden observarse resistencia a estos antibióticos. También, a partir de fuentes marinas se aíslan metabolitos con actividad antibacteriana frente a las cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. El compuesto más importante es la antracimicina, con actividad antibacteriana contra MRSA, abriendo puerta a una familia totalmente nueva de antibióticos

► Mecanismos de transferencia de la resistencia

Como hemos dicho antes, las bacterias captan ADN para hacerse resistentes a antibióticos, de manera que pueden crear esas resistencias como resultado de mutaciones cromosomales e intercambio horizontal de genes de otras bacterias o fagos (Figura 5) e incluso de forma natural. Dichas mutaciones varían según el antibiótico y bacteria y se dan con mayor frecuencia en bacterias deficientes en el sistema de reparación del ADN (Oliver et al., 2000).

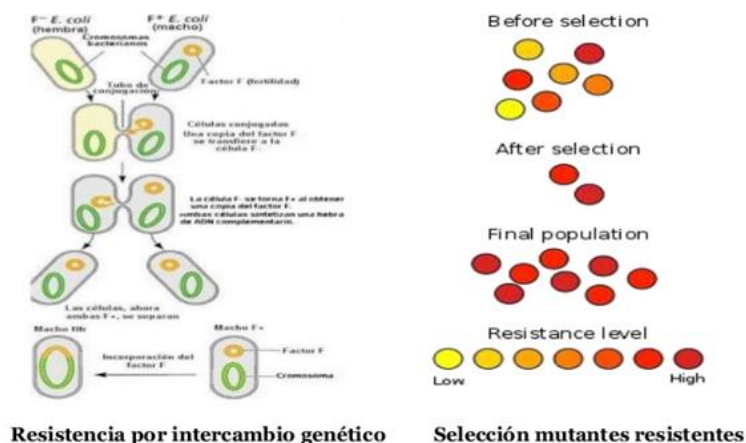


Figura 5. Tipos de transferencia de resistencia

A la vez que se han ido creando antimicrobianos han ido presentando diferentes tipos de modificaciones y/o adaptaciones, tanto genéticas como estructurales, que los han ido haciendo resistentes. A través de los siguientes mecanismos se transmite esa resistencia, mediante intercambio genético (Figura 6) (Calderón y Aguilar, 2016):

- **Conjugación**
Es el intercambio de material genético entre dos bacterias (donante y receptor), a través de una hembra sexual o contacto físico entre ambas.
- **Transformación**
Es la transferencia o incorporación por una bacteria de ADN libre extracelular procedentes de la lisis de otras bacterias.
- **Transducción**
Mediante un bacteriófago se transmite ADN cromosómico o plasmídico de una bacteria a otra.
- **Transposición**
Movimiento de una sección de ADN que puede contener genes para la resistencia a diferentes antibióticos y otros genes unidos en quipo para la expresión de un promotor.

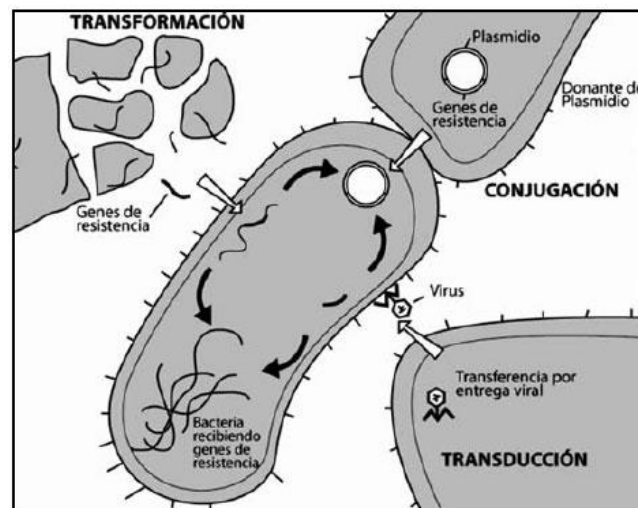


Figura 6. Esquema de transferencia horizontal de genes

Recientemente han aparecido nuevos mecanismos de transferencia, por primera vez se ha obtenido la imagen en la que una bacteria deriva en superbacteria. Este caso se presenta en junio de 2018 cuando se observa las bacterias *Vibrio Cholerae*. A través del pili que poseen, se une a una bacteria muerta para después engullirla y coger todo el material genético de ella incorporando en su genoma genes de resistencias que tuviera la bacteria muerta (Ellison et al.2018).

Vibrio Cholerae emite un pili que devora bacterias muertas y capta su ADN, de esta manera llega a un estado de superbacteria. Es en definitiva un tipo de interacción de ADN nunca visto antes (Figura 7) (Dalia,2018).

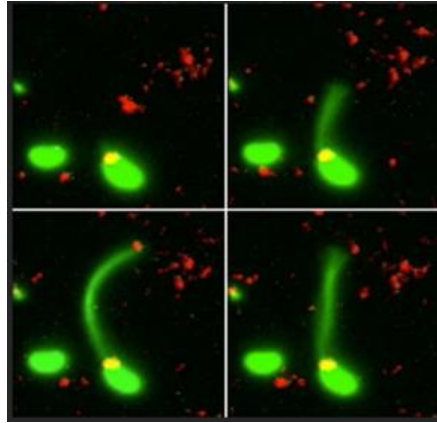


Figura 7. Representación *Vibrio cholerae* se convierte en superbacteria

En octubre de 2018, investigadores de la universidad de Glaslow y de la National University of Singapore hallaron un mecanismo de transferencia genética de las bacterias hasta ahora desconocido, la transducción lateral. Este proceso consiste en la transferencia de genes de una bacteria a otra considerando que todas las secciones del cromosoma bacteriano se movilizan al mismo tiempo, de ahí a que las bacterias se transformen en superbacterias rápidamente (Penadés et al., 2018).

Este hallazgo se centró en la bacteria *Staphylococcus aureus*, los científicos pudieron demostrar que este nuevo método natural de transducción es mucho más eficiente que la transducción generalizada, el método más eficaz hasta ahora desconocido. Los investigadores creen que también ocurre en otras bacterias además de *Staphylococcus aureus*. El coautor de este hallazgo, Jose R. Penadés destaca: “Esta nueva forma de evolución genética de las bacterias que hemos descrito por primera vez, podría ser hasta diez mil veces más rápida y eficiente que los mecanismos hasta ahora conocidos”. También señala que la transducción lateral supone un verdadero punto de inflexión en nuestra comprensión del proceso de evolución bacteriana (Figura 8) (Penadés et al., 2018).

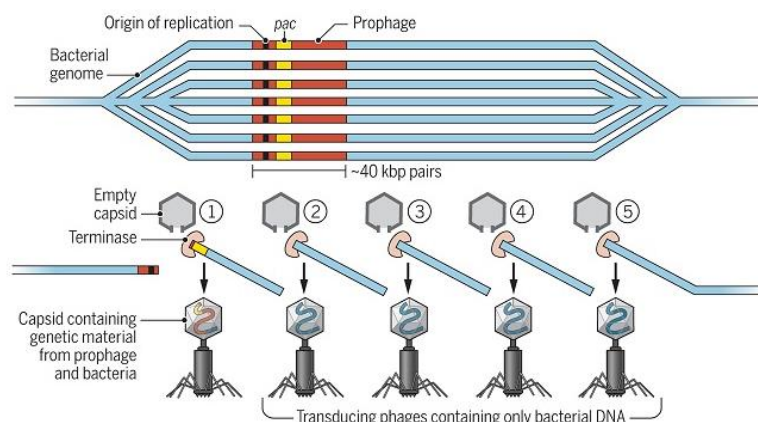


Figura 8. Transferencia lateral de los genes bacterianos por fagos

► Mecanismos bacterianos contra los antibióticos

Las bacterias se vuelven resistentes a los antibióticos que se usan contra ellas, de manera que son ineficaces. Los principales mecanismos que llevan a cabo las bacterias son los siguientes (Figura 9) (Calderón y Aguilar, 2016):

- Bombas de eflujo o expulsión del antibiótico del interior de la célula bacteriana.
La bacteria posee bombas de expulsión dependientes de energía, de manera que el antimicrobiano es expulsado al exterior de la célula, no hay modificaciones ni acción antimicrobiana. Se puede eliminar uno o varios antibióticos.
- Actividad de las enzimas hidrolíticas.
Es el mecanismo más común de resistencia adquirida. A través de estas enzimas se modifica o inactiva el antibiótico. Las más comunes son las β -lactamasas que actúan inactivando el antibiótico al hidrolizar el anillo β -lactámico de la molécula.
- Bloqueo de la penetración del antibacteriano mediante modificación del sitio activo.
La alteración o modificación del sitio de unión del antimicrobiano genera pérdida de la afinidad e impiden ejercer su acción.
- Alteración o disminución de permeabilidad de la membrana celular bacteriana.
Los cambios en el diámetro y/o número de porinas puede bloquear el ingreso del antimicrobiano a la bacteria, no puede penetrar la superficie ni llegar al núcleo celular.
- Biofilms.
Las bacterias que forman biofilms están protegidas de la luz ultravioleta, la deshidratación, la acción de los antibióticos, los mecanismos de defensa del organismo como la fagocitosis. La resistencia antimicrobiana dentro de estos biofilms se debe a diversos mecanismos que pueden actuar de forma sinérgica
- Sobre-expresión del sitio blanco.
Sólo se ha descrito en aislados clínicos de micobacterias. El mecanismo puede ser la duplicación génica a las mutaciones de los promotores implicados en la transcripción de estos genes.

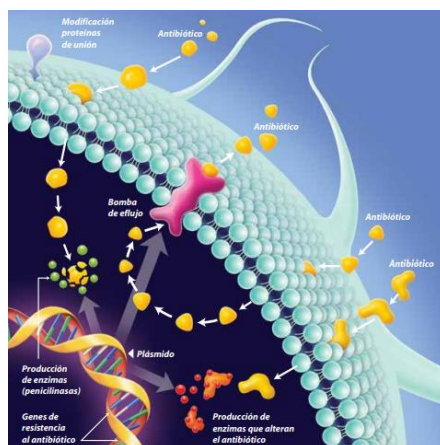


Figura 9. Esquema de los mecanismos de resistencia a antibióticos

Las bacterias desarrollan unos mecanismos que inactivan la acción de los antibióticos, aumentando la mortalidad y generando resultados negativos en el tratamiento infeccioso (Chaverri et al., 2014).

2. OBJETIVOS

De acuerdo a lo anterior comentado, el objetivo de este trabajo se basa en:

- La búsqueda de nuevos compuestos antibacterianos a partir de actinobacterias que se encuentran en organismos marinos.
- Obtención de moléculas antibacterianas tanto de organismos marinos en forma libre como los que se encuentran en asociaciones simbióticas.
- Por último, se detalla algunos compuestos marinos más relevantes en los últimos años.

3. METODOLOGÍA

Para elaborar esta revisión bibliográfica me he basado en la recopilación de artículos científicos, analizando y seleccionando la información necesaria para llegar a los objetivos.

Gracias al Portal Web de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla y a sus herramientas de búsqueda se ha utilizado como fuentes de información: revistas científicas, sitios web de organismos oficiales, base de datos, etc. Para la búsqueda de este trabajo se ha utilizado:

- PubMed: proyecto desarrollado por la National Center for Biotechnology Information (NCBI) en la National Library of Medicine (NLM) que permite el acceso a base de datos
- Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Organización Panamericana de Salud (OPS).
- Elsevier: editorial de libros de medicina y científicos del mundo.

- Google Académico: buscador de Google enfocado y especializado en la búsqueda de contenido y literatura científico-académica.
- ScienceDirect
- Web of Science: servicio en línea de información científica.

Palabras claves empleadas: `bacterium`, `antibiotics`, `multiresistance`, `compound marine`, `actinobacter`, `antimicrobial activity`.

Con el objetivo de obtener una información actualizada, la búsqueda bibliográfica se ha limitado mayormente a títulos publicados entre 2004 y 2018 ya que la investigación de nuevos antibióticos está en auge

Por último, las figuras y tablas han sido seleccionadas de los artículos científicos revisados, y algunas tablas de contenidos de los artículos, pero de elaboración propia.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como consecuencia de los pocos recursos de obtención de antibióticos, el aumento sin cesar de resistencia bacteriana y la aparición de superbacterias, es necesario un nuevo enfoque para la búsqueda de nuevos compuestos antimicrobianos capaces de luchar contra bacterias patógenas. Esta nueva búsqueda se da en ambientes marinos donde habitan organismos a partir de los cuales se obtienen compuestos bioactivos antibacterianos.

En estos organismos abundan actinobacterias, bacterias capaces de producir compuestos antibacterianos. Los organismos marinos se pueden encontrar en forma libre, tales como plantas y animales invertebrados, o en organizaciones simbióticas de manera que partir de estos organismos, se ha obtenido metabolitos secundarios siendo los más relevante la antracimicina, compuesto antibacteriano que abre puerta a una nueva familia de antibióticos, y Synercid, combinación de dos estreptograminas, un antibiótico ya aprobado.

Los nichos ecológicos marinos se han descrito recientemente como fuente `particularmente prometedora` para buscar nuevos antimicrobianos para combatir las cepas de microorganismos patógenos resistentes a los antibióticos. Se han aislado más de 30000 compuesto de fuentes marinas (Habbe et al.,2016). Existe gran potencial en la biodiversidad marina pero aún queda mucho por explorar.

El interés por la diversidad de los metabolitos producidos por aislamientos marinos de microorganismos y su facilidad relativa de recuperación a partir de muestras de sedimentos, lodos o simbiontes de invertebrados hace que los compuestos derivados de los microorganismos

especialmente de las actinobacterias, dominan el campo de los productos naturales marinos en los próximos 15 años (Blunt, 2017).

4.1 Actinobacterias

El Filo Actinobacteria o actinomiceto es un grupo de bacterias gram positivas, abundante en suelo, planta y agua, conocidas por las sustancias químicas que son capaces de producir algunas de sus especies que se encuentran, en este caso, en plantas y dentro o sobre animales marinos. (Betancur, 2018). Las actinobacterias que se encuentran en el suelo se diferencian de las del agua en el orden y familia dentro del árbol filogenético. Las actinobacterias forman un grupo de microorganismos morfológicamente muy heterogéneo. Muchos de ellos forman filamentos ramificados o hifas y esporas asexuales. Se pueden encontrar organismos que forman micelio ramificado y bien diferenciado como es el caso del género *Streptomyces* (Betancur, 2018).

Actualmente, los actinomicetos del medio marino han recibido atención debido a la diversidad estructural y actividades biológicas únicas de sus metabolitos secundarios (péptidos, aminoglucósidos, polienos, saponinas.). Las actinobacterias marinas se han aprobado como una fuente de antibióticos nuevos (Jensen et al. 2005). Además de función antibacteriana pueden usarse como antiinflamatorios, citotóxicos, anticancerígenos, antitumorales, antipalúdico, antiparasitario.

En la figura 10 se observa el ciclo de vida de las actinobacterias. Se produce diferenciación celular, seguida de la germinación de esporas, se genera el micelio cuando hay condiciones adecuadas. Después comienza el crecimiento de la colonia y desarrolla un micelio aéreo. En condición de escasez de nutrientes, las hifas se fragmentan y dan origen a nuevas esporas (Barka et al., 2016).

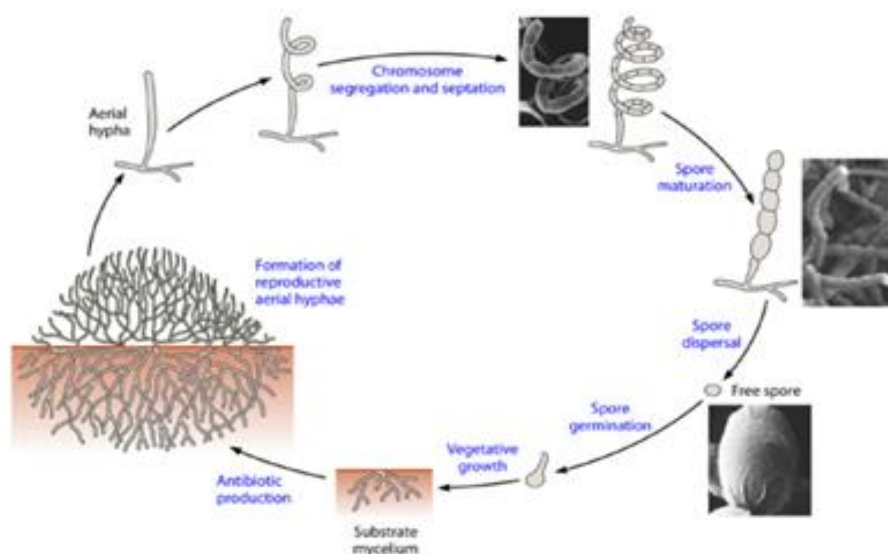


Figura 10. Representación esquemática de la esporulación en el ciclo de vida de una actinobacteria

Las actinobacterias marinas son la mejor fuente de metabolitos secundarios y la gran mayoría de estos compuestos derivan de *Streptomyces* (Pathom-Aree et al. 2006). De hecho, el género *Streptomyces* representa un 80% de los productos naturales antibacterianos (Wave et al. 2001)

Estos ambientes ofrecen la posibilidad de encontrar cepas nativas, desconocidas, o que se encuentran en condiciones ambientales tan particulares que les permite producir metabolitos activos y novedosos (Betancur,2018).

De las actinobacterias aisladas de organismos marinos se han aislado y caracterizado diversos tipos de compuestos entre los cuales se pueden citar: isoprenoides, policétidos, péptidos, aminoglucósidos, polienos, macrólidos, glicopéptidos, nucleósidos, poliésteres y tetraciclinas entre otros (Betancur, 2018). Dado que estos compuestos tienen actividad antimicrobiana frente a patógenos.

A los organismos marinos se les puede encontrar en forma libre, en organizaciones simbióticas con invertebrados, desarrollando adaptaciones especializadas, estables y específicas al microambiente creado por el organismo hospedero. Los compuestos aislados de organismos marinos poseen estructuras químicas novedosas, las cuales se han convertido en prototipos para el desarrollo de compuestos con aplicaciones en la industria farmacéutica (Betancur,2018).

4.1.1 Compuestos antibacterianos a partir de organismos marinos en forma libre

Dentro de los organismos marinos que se encuentra de forma libre se incluyen bacterias, hongos, esponjas, corales, crustáceos, equinodermos y algas. Varias moléculas aisladas poseen propiedades antimicrobianas que actúan como defensa natural contra microbios patógenos (Newbold et al.,1999).

Las bacterias y hongos marinos parece ser la fuente más notable de agentes antibacterianos debido a su diversidad. Entre sus moléculas pueden clasificarse en esteroides, proteínas, terpenos, alcaloides, polipéptido y cumarinas.

- Bacterias marinas

Aquí algunos ejemplos de las moléculas activas con actividad antimicrobiana que se obtienen del fondo marino utilizando como fuente las cepas de bacterias. Cabe destacar:

Un alcaloide con molécula curiosa es Xinghaiamine A, la cual contiene un grupo sulfóxido, hasta ahora la única que contiene este grupo en organismos. Se obtiene a partir del actinomiceto *Streptomyces xinghaiensis*, exhibe amplio espectro contra patógenos hospitalarios, tales como

Pseudomonas aeruginosa, *E. coli* y *S. aureus*. Además, también mostró potente actividad citotóxica en líneas tumorales humanas (Figura 11) (Jiao, 2013).

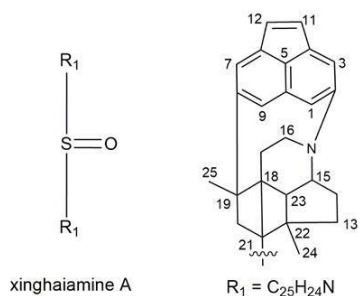


Figura 11. Estructura de Xinghaiamine A

La búsqueda de nuevos compuestos antibióticos activos de bacterias marinas en la costa peruana llevó al aislamiento de una cepa cruda con gran actividad antibiótica contra cepas de prueba gram positivas MRSA. Al identificar 16s rDNA se vio que el aislamiento era 99% idéntico a *Kocuria rosea*, entonces al analizar el extracto crudo se pudo observar que el responsable de la actividad antibiótica era kocurina, un péptido tiazol aislado de *Kocuria palustris*. (Martin et al., 2013).

La kocurina se considera un compuesto que podría dar un nuevo antibiótico potente. Cuando la sustancia se describió por primera vez se reclamó una patente para el tratamiento de infecciones asociadas a *C. difficile*. En 2013 se presentó una estructura alternativa a la de la patente y se nombró el compuesto kocurin, con potente actividad in vitro contra MRSA. (Figura 12) (Martin et al., 2013).

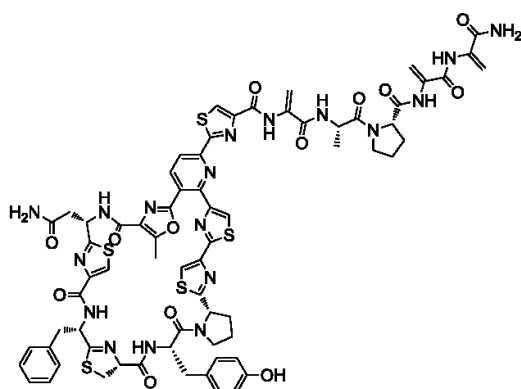


Figura 12. Estructura de Kocurin

El tiomarinol es un antibiótico aislado del caldo de cultivo de una bacteria marina, *Alteromonas rava*. Su estructura es peculiar, consiste en la hibridación de ácido pseudomónico C y holotina (Figura 13). Muy pocos antibióticos híbridos como este han sido obtenidos de fuentes naturales (Furlán, 2012).

Entre las bacterias analizadas, fue especialmente activa contra *Staphylococcus aureus* incluyendo MRSA y también exhibió actividad contra gram negativas. Su actividad fue notablemente potente en comparación con la del ácido pseudomónico (Shiozawa et al., 1993).

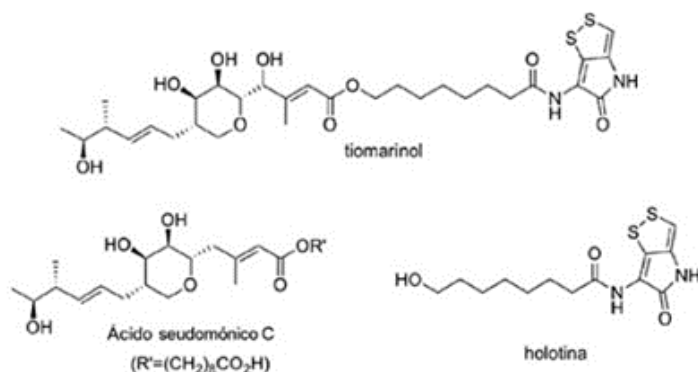


Figura 13. Estructura de tiomarinol

- Hongos

Los hongos siempre han sido esenciales en la vida como fuente de metabolitos de amplio uso. Muchos de origen terrestre con actividad antibacteriana, el primer hallazgo más conocido fue la penicilina. A partir de esto, se empezó a investigar tanto en hongos terrestre como en hongos marinos. Algunos breves ejemplos de estos últimos años:

Ascochyatin es un nuevo metabolito bioactivo de espirodioxinaftaleno aislado del hongo marino *Ascochyta* sp. con actividad contra *B. subtilis* dirigiéndose al sistema regulador que codifica el gen involucrado en el sistema regulador del crecimiento bacteriano. (Figura 14) (Kano et al., 2008).

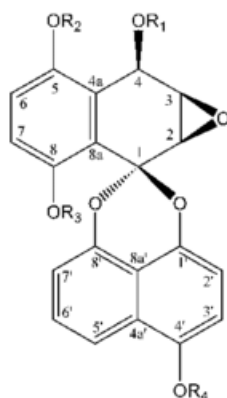


Figura 14. Estructura de Ascochyatin

FtsZ es una diana atractiva para el desarrollo de nuevos antibióticos. FtsZ es una proteína del citoesqueleto de las bacterias que se ensambla en un anillo para mediar durante la división celular

bacteriana, esta proteína se inhibe in vitro por la actividad de sulfo aquil resorcinol que se obtuvo a partir de *Zygosporium* sp. Esta molécula presenta actividad antimicrobiana débil frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (Figura 15) (Kanoh et al, 2008).

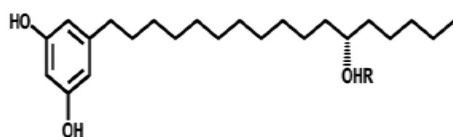


Figura 15. Estructura de sulfoalquilresorcinol

Además de bacterias y hongos en el ambiente marino existen otras fuentes de agentes antibacterianos como son los animales invertebrados, estos son esponjas, corales, artrópodos y equinodermos. Pero de estos tres últimos se han encontrado poca literatura científica acerca de su actividad farmacológica, no obstante, artículos confirman que se han realizados estudios a partir de la extracción y ensayos de dichas fuentes pudiendo evaluar la actividad antimicrobiana.

- Esponjas

Las esponjas tienen un alto porcentaje de biomoléculas inactivas, pero algunas esponjas que tienen actividad antimicrobiana siguen desconocidas por la dificultad de obtención de la muestra. Algunos ejemplos:

Investigadores de la Universidad de South Florida estudian la ecología de la Antártida con el fin de recuperar invertebrados marinos como las esponjas. Uno de los trabajos ha sido extraer y caracterizar las estructuras químicas de esponjas antárticas liofilizadas y luego probar en el laboratorio su eficacia frente a MRSA. El nuevo diterpeno de extracto de esponjas, darwinolide, procede de la esponja *Dendrilla membranosa* de la Antártida. Este demostró tener cuatro veces más selectividad contra los MRSA de las biopelículas que con las células planctónicas (Figura 16) (Von, 2016).

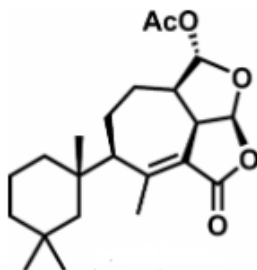


Figura 16. Estructura de Darwinolide

- Corales

Los metabolitos descubiertos a partir de corales representan hasta el 22% del total de nuevos productos naturales marinos. Desde 1997 hasta 2014 se demostró que compuestos bioactivos de corales poseen actividades antimicrobianas, antiinflamatorias y citotóxicas. Hay pocos datos acerca de actividad antimicrobiana a partir de corales

Un ejemplo es la extracción de metabolitos de un coral *Sinularia* sp en Indonesia, se le realizó un cribado fotoquímico y reveló la presencia de alcaloides, saponinas y terpenoides en el extracto, con actividad antibacteriana contra *Bacillus subtilis*, *E.Coli* y *S. aureus*. (Yunovilsa et al,2016).

- Crustáceos

A penas hay literatura científica a cerca de la actividad antimicrobiana de metabolitos extraídos de crustáceos. Sólo he encontrado el aislamiento del péptido scygonandin, identificado en el cangrejo *Scylla*. Su péptido maduro se expresó en *E.Coli*, dando lugar a scygonandin recombinante, el cual mostró actividad contra bacterias gram positivas y gram negativas, pero ninguna actividad contra levaduras y hongos. Fue aparentemente activo frente *S. aureus* (Peng et al., 2010).

- Equinodermos

Las macromoléculas bioactivas de equinodermos son saponinas. Estas se pueden encontrar en erizos de mar, pepinos de mar, estrellas (Haug et al., 2002). Algunos ejemplos de sustancias químicas activas con actividad antimicrobiana obtenidas a partir de esta fuente:

Shakouri et al (2007) probó el potencial del extracto acuoso de la pared corporal de un pepino de mar *Stichopus variegatus*. Se desveló el efecto antimicrobiano frente al crecimiento de *E.Coli*.

Del pepino de mar *Parastichopus parvimensis* se extrae una sustancia química activa llamada holoturina A, una toxina, la cual es responsable de eliminar bacterias y hongos en procesos de infección e inflamación (Figura 17). Aunque los investigadores aún tienen que trazar mecanismos específicos de la misma. (Kwon et al., 2018).

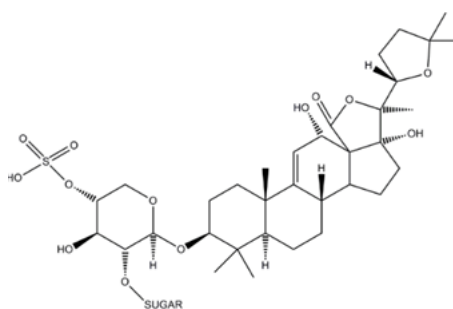


Figura 17. Estructura de Holoturina A

Las algas marinas han demostrado ser una fuente rica en compuestos bioactivos con potencial farmacológico para la producción de antibióticos. Los compuestos bactericidas se aislaron por primera vez cuando se descubrió que cloroformo y benceno tenían propiedades frente a bacterias patógenas (Shannon y Abu-Ghannam, 2016).

- Algas

Varios grupos químicos funcionales en algas, tales como florotaninos, ácidos grasos, terpenos, polisacáridos, aldehídos, cetonas han sido reportados como inhibidores bacterianos. El mecanismo de acción farmacológica para algunos sigue siendo incierto, sin embargo, se han propuesto métodos de inhibición bacteriana empleados por los siguientes grupos funcionales.

Los florotaninos (figura 18) son taninos que aparecen en gránulos en el interior de las algas pardas. Su actividad antibacteriana se debe a la inhibición de la fosforilación oxidativa y a su capacidad de unirse con membranas celulares provocando lisis celular (Shannon y Abu-Ghannam, 2016).

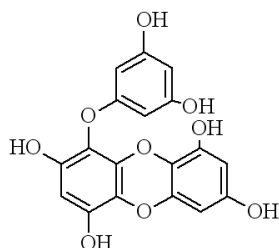


Figura 18. Estructura de florotanino

Se informó que los florotaninos de bajo peso molecular extraídos de *Sargassum thunbergii* dañaban la membrana celular de *Vibrio parahaemolyticus* causando la destrucción de la permeabilidad de la membrana (Shannon y Abu-Ghannam, 2016).

También se ha estudiado que los ácidos grasos libres de algas actúan como inhibidores de la cadena de transporte de electrones y de la fosforilación oxidativa en las membranas celulares bacterianas. Se observa que los ácidos grasos antibacterianos de cadena larga en la microalga verde *Planktochlorella nurekiss* son inhibidores significativos de *E.Coli*, *Enteritidis* y *Salmonella* entérica. (Shannon y Abu-Ghannam, 2016).

Por otro lado, los receptores de glucoproteínas de los polisacáridos se unen a la pared celular bacteriana, de manera que aumenta la permeabilidad y hay unión del ADN bacteriano. Los polisacáridos, como laminarina y fucoidan se han utilizado en la administración de fármacos como antibióticos para inhibir *S. aureus* y *E.Coli*. (Shannon y Abu-Ghannam, 2016).

4.1.2 Compuestos antibacterianos a partir de organismos marinos simbióticos

Además de encontrar metabolitos bioactivos con actividad antimicrobiana a partir de organismos marinos que se encuentran de forma libre, existen compuestos bioactivos aislados de organizaciones simbióticas con invertebrados. En nuestro medio, existe escasa literatura científica sobre la producción de compuestos de bacterias marinas asociadas a invertebrados y sus posibles aplicaciones.

- Asociación simbiótica de un hongo y una esponja

Se mencionó que las bacterias asociadas simbióticamente a los corales pueden sintetizar metabolitos secundarios similar al hospedador. Algunos investigadores creen que el número de asociación de bacterias en esponja es mayor a los simbiontes fúngicos, pero estos producen compuestos activos más importantes que las bacterias. (Trianto et al., 2017).

Se estudia la obtención de un hongo asociado a las esponjas marinas que producen muestras de bacterias anti-MDR (multidrug resistant) (Figura 19) (Trianto et al., 2017).

Se aislaron hongos en una esponja marina *Axinella* sp. de las aguas de Indonesia mediante métodos de modificación mostrando actividad antibacteriana. Este proceso consistió en incubar en agar las muestras de esponjas observándose la separación de las colonias de hongos, posteriormente cada colonia se cultivó en medios diferentes. En unos medios el rendimiento era mayor que en otros, de manera que se pudo detectar la actividad antimicrobiana contra *E.Coli* y *S. aureus* a través del método Kirby-Bauer (método de difusión de agar), analizando la zona de inhibición en el agar (Trianto et al., 2017).

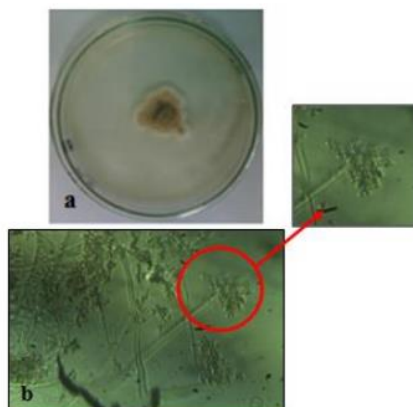


Figura 19. a) Hongo simbiótico b) Micelio de hongo asociado a esponja

- Asociación simbiótica de bacteria y esponja

Las bacterias asociadas a esponjas se convierten en una fuente altamente potente para la producción de compuestos antimicrobianos. Se hizo un estudio en el que se extrajo el pigmento rojo, Prodigiosina, procedente de bacterias marinas asociadas a esponja *Xetospongia testudinaria* evaluando la actividad antibacteriana contra microorganismos. Como bacteria de prueba se usó MRSA. (Ibrahim et al., 2014).

La bacteria se aisló de la superficie de la esponja y tras incubación y centrifugado, se obtuvo un sobrenadante probado para la actividad antibacteriana extracelular difundiendo en disco de prueba de susceptibilidad para obtener la zona de inhibición (Figura 20) (Ibrahim et al., 2014).

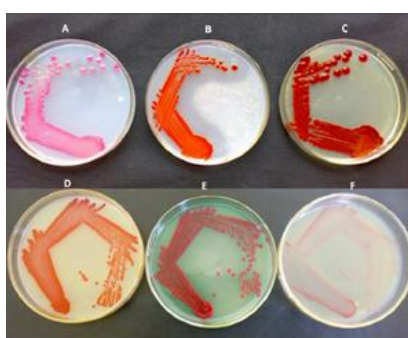


Figura 20. Efecto de temperatura y tiempo de incubación en la producción de prodigiosina

Su mecanismo de acción consiste en la interacción del pigmento con la membrana celular de la bacteria, de ahí que muestre mayor susceptibilidad contra bacterias gram positivas que gram negativas, debido a los componentes de la estructura de la pared celular que interaccionan con prodigiosina (Figura 21) (Ibrahim et al., 2014).

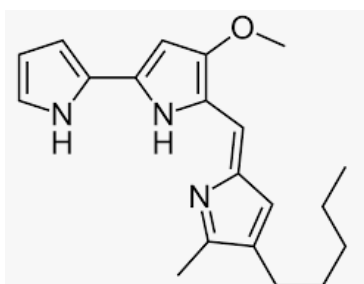


Figura 21. Estructura de prodigiosina

4.2. Compuestos marinos más relevantes

Los productos naturales marinos y dentro de ellos, los obtenidos de microorganismos aislados de ambientes marinos juegan un papel importante en el descubrimiento de metabolitos secundarios bioactivos (Betancur, 2018). Podrán analizarse organismos marinos con actividad antibacteriana en busca de nuevos compuestos, pero el descubrimiento de la antracimicina es importante porque

abre la puerta a una familia totalmente nueva de antibióticos. Además, se aprueba Synercid, un antibiótico formado por la combinación de dos estreptograminas, quinupristina y dalfopristina, utilizado en infecciones causadas por gram positivos

- ANTRACIMICINA

El hecho más significativo, hacia 2013, es el descubrimiento de un compuesto químico, antracimicina, una nueva diona tricíclica, hasta entonces desconocida en una actinobacteria del género *Streptomyces* sp. CNH365 aislado de la costa de Santa Bárbara (CA). Desde su reciente descubrimiento, se ha convertido en el tema de una investigación activa debido a sus potentes actividades antibióticas y se ha analizado la actividad tanto in vivo como in vitro frente a MRSA y *Bacillus anthracis*, cuyas esporas se han utilizado como armas de bioterrorismo. Esta sustancia fue aislada de una especie de estreptomyceto marino el cual tiene moléculas que le permite biosintetizar antracimicina. Con el paso del tiempo han ido apareciendo datos interesantes que ahora detallaremos (Rodríguez et al., 2018).

- Estructura química

En su estructura se observa una serie de anillos fusionados y una β -dicetona enolizada. Está por determinar cuál es la parte de la molécula responsable de la actividad antimicrobiana (Figura 22).

Esta estructura es novedosa y puede ser el principio de una nueva clase de antibióticos. Pero se sugiere que sintetizar esta molécula a nivel industrial sería imposible con un rendimiento muy bajo, es por esto que es necesario encontrar nuevos análogos sintéticos. (Hensler et al., 2014)

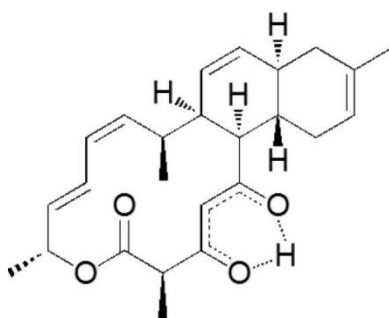


Figura 22. Estructura de antracimicina

- Biosíntesis

Este compuesto es el producto de una policétido sintasa de tipo I (PKS), pertenece a la familia de enzima policétidas que producen policétidos, metabolitos secundarios. Esta ruta de síntesis utiliza un dominio trans-aciltransferasa para cargar unidades sucesivas de malonil-CoA y metilmalonil-CoA para construir el esqueleto macrólido. La síntesis se compone de 10 módulos biosintéticos

que consisten en los dominios típicos asociados con las rutas biosintéticas de PKS. Por esta vía se sintetiza el anillo de decalina (Figura 23)

La etapa final consiste en ciclar para formar el anillo de lactona, requiere más energía y es lo primordial en la estructura que tiene importancia farmacológica. (Barrie, 2015)

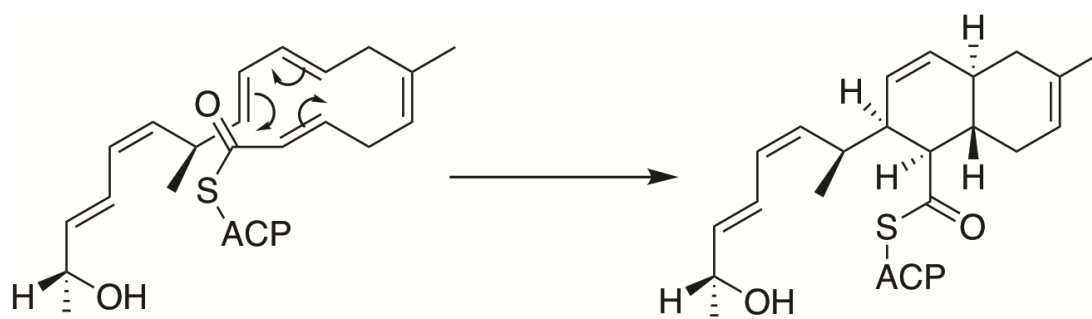


Figura 23. Formación del anillo decalina por ciclación

- Actividad antimicrobiana

Se han realizado estudios para conocer la posible actividad antimicrobiana frente a distintas cepas. Se observó por primera vez por su potente actividad contra *Bacillus anthracis*, se sabe que es la causa infecciosa ántrax. Inicialmente también se descubrió que tenía actividad contra otros patógenos gram positivos como estafilococos, enterococos y estreptococos, pero no se vio actividad contra gram negativas. Principalmente mostró actividad antibiótica frente a cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina y vancomicina. (Jang, 2013).

- Estudio de los mecanismos de acción

Se llevaron a cabo estudios utilizando un ensayo de síntesis macromolecular optimizado. Este consiste en utilizar dosis crecientes del compuesto para evaluar la incorporación de precursores radiomarcados de síntesis de ADN, ARN, proteínas y pared celular. Debido al aumento de antracicimicina hubo menor incorporación de H-timidina, H-uridina y H-leucina.

Se concluye que el mecanismo de acción está relacionado con la alteración de síntesis de ADN y ARN (Cunnigham, 2013).

- SYNERCID

Synercid®. es un antibiótico, sintetizado a partir de organismos marinos, aprobado como una alternativa para el tratamiento de cepas gram positivas resistentes a los glucopéptidos. Ya que son más frecuentes los reportes del incremento de la resistencia de distintos microorganismos a estos medicamentos, hay una constante búsqueda de nuevas opciones, aparecen estreptograminas, sustancias con actividad sobre los gérmenes gram positivos (Machado, 2007).

- Estructura química

La combinación de dos estreptograminas, aisladas de un actinomiceto de origen marino, estreptogramina B (quinupristina) y estreptogramina A (dalfopristina) componen Synercid. Quinupristina y dalfopristina por separado poseen escasa actividad antimicrobiana, pero al combinarse se eleva tal actividad (Figura 24) (Machado, 2007).

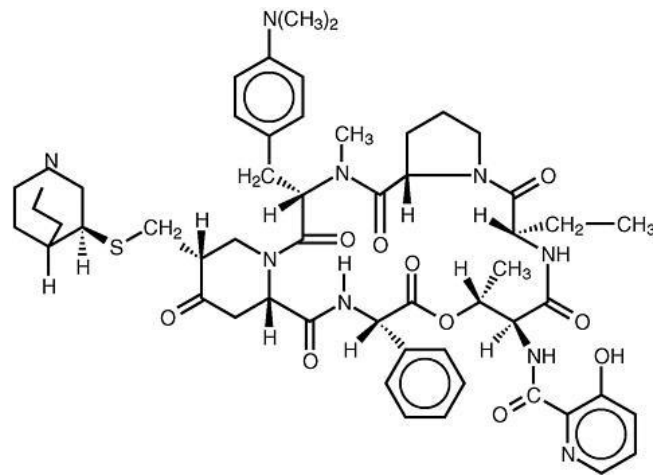


Figura 24. Estructura química de Synercid

- Mecanismo de acción

Las estreptograminas actúan inhibiendo la síntesis de proteínas, dalfopristina y quinupristina se unen irreversiblemente a diferentes blancos farmacológicos a nivel de la subunidad ribosomal 50S, dando lugar a la formación de un complejo terciario estable quinupristina-ribosoma-dalfopristina. Quinupristina actúa inhibiendo la elongación de la cadena peptídica en formación en una forma semejante a los macrólidos, llegando a competir con estos por el sitio de unión al ribosoma; mientras que dalfopristina inhibe la enzima peptidil-transferasa (Machado, 2007)

Además de acción antibacteriana, La combinación quinupristina-dalfopristina ha demostrado in vitro la capacidad de inhibir determinados mediadores pro-inflamatorios como: (IL-1)-a, IL-1β,

IL-6 y TNF- α , lo cual indica la posible existencia de ciertas propiedades inmunomoduladoras de estos principios activos (Machado, 2007).

- Actividad antimicrobiana

Está indicado en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gram positivas resistentes a otros antimicrobianos. Actualmente tiene actividad contra infecciones producidas por *E. faecium* resistente a vancomicina, así como infecciones bacterianas complicadas de la piel y tejidos blandos causadas por MRSA o *Streptococcus pyogenes* (Martin-Aragón, 2011).

- Resistencia bacteriana

La resistencia a las estreptograminas hasta el momento se considera como infrecuente. Varios estudios, sin embargo, han demostrado la existencia de cepas con capacidad de resistencia frente a estos nuevos fármacos. *Enterococcus faecalis* posee resistencia intrínseca a las estreptograminas, debido a la expresión de genes que dotan a esta bacteria de resistencia frente a dalfopristina, eliminando la actividad sinérgica entre los componentes de Synercid. Este tipo de resistencia también se extiende a la clindamicina (Machado, 2007).

5. CONCLUSIONES

- Debido al mal uso y abuso de los antibióticos que existen en la actualidad, ha llevado a que las bacterias desarrollen una capacidad bastante eficiente de resistencia evitando de una forma u otra que el antibiótico llegue a ella.
- Las bacterias tal y como las conocemos están en continuo cambio de adaptación al medio, apareciendo así las superbacterias, siendo la principal causa de mortalidad en un futuro. Se prevé que en 2050 sea la primera causa de muerte superando a las que provoca el cáncer o las enfermedades cardiovasculares, entre otras
- Una vez explotados los recursos del ecosistema del suelo, a través de los que se han obtenido gran variedad de antibióticos juntos con los semisintéticos, ya no son armas para combatir con las bacterias que existen actualmente. Es por ello la necesidad de explorar otras fuentes, como el fondo marino
- En el fondo marino se encuentra gran variedad de recursos a partir de los cuales se pueden obtener antibióticos sensibles a dichas bacterias. Entre los que encontramos actinobacterias en organismos marinos, obteniendo compuestos con actividad antibacteriana bastante eficiente, e incluso con actividad antiinflamatoria, citotóxica, antitumoral, antiparasitaria, etc.
- Además, uno de los hechos más relevantes encontrados hasta ahora ha sido el descubrimiento de la antracicina, antibióticos sintetizados a partir de actinobacterias capaz de combatir contra cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina y vancomicina y contra cepas de *Bacillus anthracis*
- Viendo las investigaciones y los avances llevados a cabo y la gran preocupación que existe en la actualidad con este tema, es necesario que tanto personal sanitario como pacientes sean conscientes de la importancia de una correcta prescripción, y uso de antibióticos, evitando su abuso, y realizando desde sanidad humana y veterinaria, cultivos y antibiogramas e incluso CMI (concentración mínima inhibitoria) para la determinación del antibiótico de elección, y realizar así los tratamientos indicados para dichos procesos infecciosos.
- Por ello y para concluir, es necesario que autoridades competentes encargadas de ofrecer o de conceder subvenciones y ayudas para la investigación, sea objeto de estudio principal la resistencia frente los antibióticos ya que como se ha visto es un tema que preocupa bastante a la sociedad

6. BIBLIOGRAFÍA

1. AEMPS. Agencia española del medicamento y producto sanitario. El consumo total de antibióticos en salud humana. Publicado: junio 2018. Consultado en diciembre 2018 https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2018/docs/NI-AEMPS_10-2018-consumo-total-antibioticos.pdf
2. Álvarez Martínez M, García del Pozo. J.A. Eritromicina. Descubrimiento, características y aplicaciones. Elsevier, 2002; 21(2):78-79. Disponible en <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13026500>
3. Barka E.A, Vatsa P, Sánchez L, Gaveau-Vaillant N, Jacquard C, Meier-Kolthoff JO, Klenk HP, Clement C, Ouhdouch Y, Van Wezel GP. Taxonomy, Physiology, and Natural Products of Actinobacteria. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2016; 80(1):1–43
4. Belloso W.H. Historia de los antibióticos. Revisión Hospital Italiano Buenos Aires. Diciembre 2009; 29 (2): 103-111
5. Betancur Jaramillo L.A. Actinobacterias marinas como fuente de compuestos con actividad biológica para el control de fitopatógenos. Tesis. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, 2018. Recuperado de http://bdigital.unal.edu.co/63733/1/LAB%20TESIS_Ver_Meritoria.pdf
6. Blunt J.W, Copp BR, Keyzers RA, Munro MH, Prinsep MR. Marine natural products. *Nat. Prod. Rep.* 2017;(33)3:235–431.
7. Cabezas C. Enfermedades infecciosas emergentes-reemergentes y sus determinantes [editorial]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2015; 32(1):7-8.
8. Cachorro San Pedro I. Canal Salud. 2016. Consultado diciembre 2018 en: Canalsalud.imq.es/peligros-del-mal-uso-los-antibioticos.
9. Calderón Rojas G, Aguilar Ulate L. Resistencia antimicrobiana: microorganismos más resistentes y antibióticos con menos actividad. *Rev Méd de Costa Rica y Centroa.* 2016; 73(261): 757-763
10. Cervantes Gracia. E, García González R, Salazar-Schettino P.M. Importancia de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina intrahospitalaria y adquirida por la comunidad. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2014; 61(4):196-204
11. Chaverri J, Cordero E, Díaz J, Moya M, Vega Y. Revisión del uso de antibióticos de amplio espectro en el ambiente hospitalario privado en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense* 2014; 56(4): 158-162

12. Cunningham, ML, Kwan, BP, Nelson, KJ, Bensen, DC y Shaw, KJ. Distinguir la actividad dentro del objetivo versus fuera del objetivo en el descubrimiento temprano de fármacos antibacterianos utilizando un ensayo de síntesis macromolecular. *J. Biomol. Pantalla*. 2013; 18:1018-1026
13. Cwengile C Dweba, Oliver T Zishiri, Mohamed E El Zowataly. Infectar la resistencia a drogas. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina: asociado al ganado, antimicrobiano y resistencia a metales pesados. 2018; 11:2497-2509
14. Dalia A. (Junio 2018) Captan por primera vez en vídeo el preciso instante en el que una bacteria se convierte en superbacteria. [Video] Recuperado de <https://es.gizmodo.com/captan-por-primera-vez-en-video-el-preciso-instante-en-1826858077>
15. Demain AL. Importancia de los productos naturales microbianos y la necesidad de revitalizar su descubrimiento. *J Ind Microbiol Biotechnol*. 2014; 41(2): 185-201
16. Edwards DI. History of antimicrobial chemotherapy. En: Edwards DI editor. *Antimicrobial drug action*. London: Macmillan; 1980; Pag:3-7
17. Ellison KC, Dalia TN, Vidal Ceballos A, Chen-Yen Wang J, Biais N, Brun YV, Dalia AB. Retraction of DNA-bound type IV competence pili initiates DNA uptake during natural transformation in *Vibrio Cholerae*. *Nature microbiology* (2018). Published 1 June 2018
18. Errecalde J.O. Uso de antimicrobianos en animales de consumo. Incidencia del desarrollo de resistencias en salud pública. Universidad Nacional de la Plata, Argentina. Consultado: Diciembre 2018 <http://www.fao.org/3/a-y5468s.pdf>
19. Furlán R, Mata E. Metodologías relacionadas con la generación de diversidad molecular. México, Sociedad Mexicana de Física. 2012
20. Graveland H, Duim B, van Duijkeren E, Heederik D, Wagenaar JA. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina asociado al ganado en animales y humanos. *Int J Med Microbiol*. 2011; 301(8): 630–634
21. Habbu P, Warad V, Shastri R, Madagundi S, Kulkarni VH. *Chin J Nat Med*. Metabolitos antimicrobianos de microorganismos marinos. 2016. 14(2):101-116
22. Hancock RE, Sahl HG. Péptidos antimicrobianos y de defensa del hospedador como nuevas estrategias terapéuticas antiinfecciosas. *Nat Biotechnol*. 2006; 24 (12): 1551-7
23. Haug, A.K. Kjuul, O.B. Styrvold, E. Sandsdalen, Ø.M. Olsen, K. Stensvåg, Antibacterial activity in *Strongylocentrotus droebachiensis* (Echinoidea), *Cucumaria frondosa* (Holothuroidea), and *Asterias rubens* (Asteroidea), *J. Invertebr. Pathol*. 2002; 81(2): 94–102

24. Hensler ME, Hwan Jang K, Thienphrapa W, Vuong L, Tran DN, Soubih E, Lin L, Haste NM, Cuniingham ML, Kwan BP, Joy Shaw K, Fenical W, Nizet V. Actividad de antracimicina contra *Staphylococcus aureus* resistente a lameticilina contemporánea. *J Antibiot (Tokio)* 2014; 67(8): 549-553.
25. Ibrahim D, Nazari T, Kassim J, Lim SH. Prodigiosin an antibacterial red pigment produced by *Serratia marcescens* IBRL USM 84 associated with a marine sponge *Xestospongia testudinaria*. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 2014; 4(10):001-006
26. Jang, Hwa Jang; Nam, S.-J .; Locke, JB; Kauffman, CA; Beatty, DS; Paul, LA; Fenical, W. La antracimicina, un potente antibiótico del ántrax de un actinomiceto derivado de la marina. *Edición Internacional Angewandte Chemie* 2013; 52(30): 7822-7824
27. Jensen PR, Gontang E, Mafnas C, Mincer TJ, Fenical W. Culturable marine actinomycete diversity from tropical Pacific Ocean sediments. *Environ Microbiol* 2005;7(7):1039–48
28. Jiao W, Zhang F, Zhao X, Hu J, Suh JW. Un novel alcaloide de actinomiceto marino derivado de *Streptomyces xinghaiensis* con amplio espectro de actividades antibacterianas y citotóxicas. 2013; 8(10)
29. Kanoh K , Adachi K , Matsuda S , Shizuri Y , Yasumoto K , Kusumi T , Okumura K , Kirikae T Nuevo sulfoalquilresorcinol del hongo de origen marino, *Zygosporium* sp. KNC52. *J. Antibiot*, 2008; 61(3):192-4
30. Kwon TR, Oh CT , Bak DH , Kim JH , Seok J , Lee JH , Lim SH , Yoo KH , Kim BJ , kim H. Efectos en la piel de los extractos de vísceras de *Stichopus japonicus* detectados con saponinas, incluida de la Holoturina A: regulación por disminución de la síntesis de melanina y regulación por aumento de la neocollagenesis medida por la vía de señalización ERK. *J. etnofarmacol.* 2018; 226:73-81
31. Machado Rivero, Manuel Osvaldo. Synercid: una combinación de estreptograminas A y B para el tratamiento de patógenos gram positivos multirresistentes. *Revista cubana farmacología* 2007; 41(1)
32. Maguiña-Vargas C, Augusto Ugarte-Gil C, Montiel M. Rational and appropriate use of antibiotics. *Acta Med Per.* 2006;23(1)
33. Makovitzki A, Avrahami D, Shai Y. Lipopéptidos antibacterianos y antifúngicos ultracortados. *Proc Natl Acad Sci US A.* 2006; 103(43): 15997-6002
34. Marshall WF, Blair J.E, The cephalosporins. *Mayo clin proc.* 1999;74:187-195
35. Martin-Aragón S. Antibióticos de última generación. Revisión. 2011; 30(6):7-80

- 36.** Martín J, Sousa T, Crespo G, Palomo S, González I, Tormo J.R, De la Cruz M, Anderson M, Hill R, Vicente F, Genilloud O, Reyes F. Kocurin, la verdadera estructura de PM181104, un péptido de tiazolilo resistente a la meticilina (MRSA) de la bacteria derivada de la marina *Kocuria palustris*. *Mar. Drugs* 2013; 11(2):387-398 <https://doi.org/10.3390/md11020387>
- 37.** Muñoz Arranz, A. Antibióticos en el suelo. Trabajo de fin de grado. Universidad Complutense. Madrid. 2017. Recuperado de:
- 38.** Newbold RW, Jensen PR, Fenical W, Pawlik JR. Antimicrobial activity of Caribbean sponge extracts, *Aquat. Microb. Ecol.* 1999 ;19:279–284
- 39.** Norris S, Mandell GL. The quinolones: history and overview. Andriole VT, editor. *The quinolones*. San Diego: Academic Press 1988. 1-22.
- 40.** Nuñez Betancourt A, Morales Rodríguez C, Rivera Martínez M.E, González González A.L. Vancomicina. Un vencedor vencido. *Medicrit*. Diciembre 2006; 3(6): 136-138
- 41.** Oliver A, Cantón R, Campo P, Baquero F, Blázquez J. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection *Science*, 2000; 288(5469):1251-4
- 42.** OMS. ¿Qué es la resistencia a los antimicrobianos? (internet) 2017. Disponible en: <http://www.who.int/features/qa/75/es/>
- 43.** OMS. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos (internet) 2017. Consultado en diciembre 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- 44.** Organización Mundial de la Salud [OMS] (2014). Resistencia a los antimicrobianos: Informe global sobre vigilancia
- 45.** Organización Panamericana de la Salud (OPS). Guía para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Washington, D.C. 2004. 20037-2895
- 46.** Pathom-Aree W, Stach JEM, Ward AC, Horikoshi K, Bull AT, Goodfellow M. Diversity of actinomycetes isolated from Challenger Deep sediment (10, 898 m) from the Mariana Trench. *Extremophiles* 2006a;10:181–9.
- 47.** Penadés J.R, Chen J, Quiles-Puchalt N, Bacigalupe R, Fillol-Salom A, Su Juan Chee M, Ross Fitzgerald J. Genome hypermobility by lateral transduction. 2018; 362(6411): 207-212 DOI: 10.1126/science.aat5867

- 48.** Peng H, Yang M, Huang WS, Ding J, Dong H, Cai JJ, Zhang N, Wang KJ. Expresión soluble y purificación de un péptido antimicrobiano de cangrejo scygonadin en diferentes plasmidos de expresión y análisis de su actividad antimicrobiana 2010; 70(1): 109-115.
- 49.** Rivera Muñoz W. Síntesis de antibiótico. Fecha de publicación 2010. Consultado en diciembre 2018. Disponible en: <https://studylib.es/doc/279204/síntesis-de-antibióticos-wilbert-rivera-muñoz>
- 50.** Rodriguez V, Martin J, Sarmiento-Vizcaíno A, De la Cruz M, García LA, Blanco G. La antracimicina B, un potente antibiótico contra las bacterias grampositivas aisladas de cultivos del actinomiceto de mar profundo *Streptomyces cyaneofuscatus* M-169 .Mar drogas 2018; 16(11):406
- 51.** Rolinson GN. Forty years of betalactam research. J Antimicrob Chemother. 1998;41(6):589-603. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9687097>
- 52.** Sabaté J. Superbacterias: una pesadilla que ha venido para quedarse a vivir con nosotros. El diario. 2015. Consultado en https://www.eldiario.es/consumoclaro/cuidarse/superbacterias-antibioticos-infecciones-hospitales-salud_0_429057923.html
- 53.** Salton MJR, Kim KS. Structure in Baron's Medical Microbiology. 4ª edición. Univ of Texas Medical Branch 1996
- 54.** Schwartz RS. Paul Ehrlich's magic bullets. N Engl J Med. 2004. 350(11):1079-80
- 55.** Shakouri A, Shoushizadeh M, Nematpour F. Actividad antimicrobiana del extracto de la pared corporal del pepino de mar (*Stichopus variegatus*) en la bahía de chababar, mar de Oman. Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products In Pres. 2017
- 56.** Shannon, E., y Abu-Ghannam, N. Derivados antibacterianos de las algas marinas: una descripción general de los mecanismos y aplicaciones farmacológicas. Medicamentos marinos 2016; 14 (4):81. doi: 10.3390 / md14040081
- 57.** Shiozawa H, Kagasaki T, Kinoshita T, Haruyama H, Domon H. Thiomairinol, a new hybrid antimicrobial antibiotic produced by a marine bacterium. The journal of antibiotics 1993; 46(12):1834-1841
- 58.** Silke A, Barrie W. Biosíntesis de los nuevos antibióticos macrólidos antracimicina. ACS Biología Química. 2015;10(11): 2468–2479

59. Trianto A, Widyaningsih S, Radjasa OK, Pribadi R. Symbiotic fungus of marine sponge *Axinella* sp. producing antibacterial agent.. IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci.2017.
60. Torrades S. Uso y abuso de antibióticos. Elsevier.2001; (20)8: 1-188
61. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004; 53:322
62. Von Salm JL, Witowski C, Fleeman R, McClint JB, Amsler C, Shaw L, Baker BJ. Darwinolide, a new diterpene scaffold that inhibits methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm from the Antarctic sponge *Dendrilla membranosa*. Org Lett, 2016;18:2596-2599 DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00979
63. Vuong C, A.J Yeh, G. Y. Cheung and M. Otto. Investigational drugs to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Expert Opin Investig Drugs 2016; 25(1): 73
64. Wave MG, Tickoo R, Jog MM, Bhole BD. How many antibiotics are produced by the genus *Streptomyces*? Arch Microbiol 2001;176(5):386–90.
65. Yunovilsa P, Wibowo JT, Murniasih T, Rasyid A. Evaluation of Antibacterial Activity from Indonesian Marine Soft Coral *Sinularia* sp. AIP Conference Proceedings 1744, 020039 (2016) <https://doi.org/10.1063/1.4953513>
66. Zetterström R. Selman A. Waksman. Nobel Prize in 1952 for the discovery of streptomycin, the first antibiotic effective against tuberculosis. Acta Paediatr. 2007;96(2):317-9