

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

**Nuevos medicamentos
de Microbios de los océanos**

Señorita: el mar nos da peces para comer y agua para nadar; ¿obtenemos otras cosas útiles del océano?



Planeta Océano

Lone Gram

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

Nuevos medicamentos a partir de microbios de los océanos

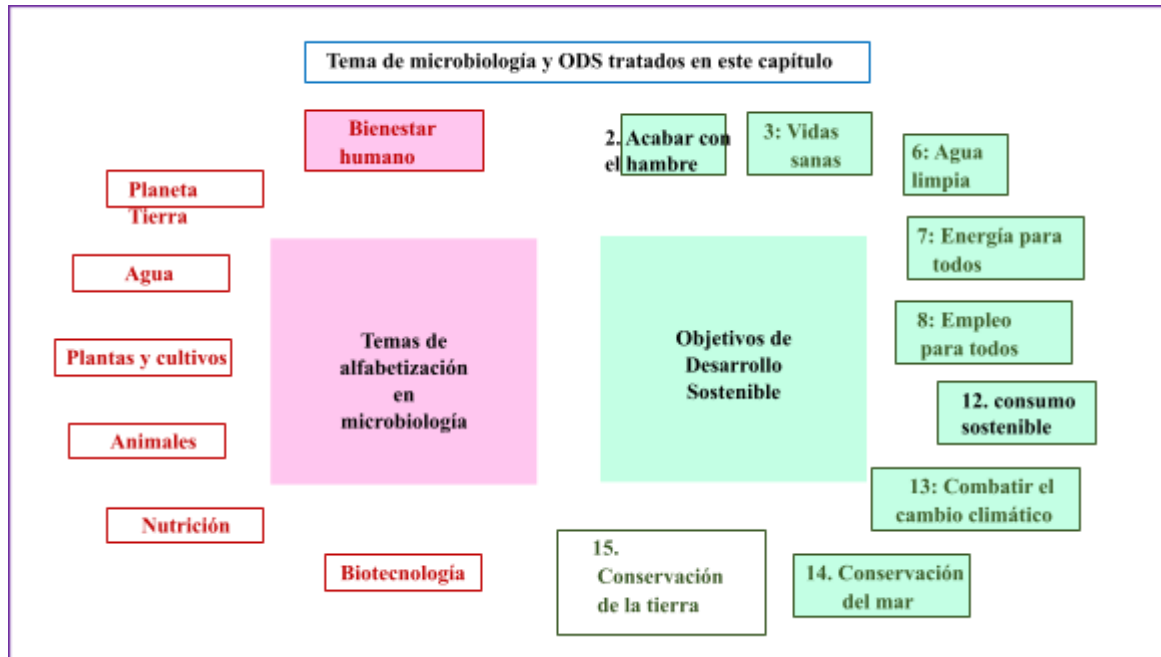
Línea de tiempo

En 1928, Alexander Fleming descubrió que un microorganismo, un hongo filamentoso, producía una sustancia química capaz de matar bacterias. Estos compuestos, llamados antibióticos, se han encontrado desde entonces en muchos otros microorganismos y plantas, y han revolucionado nuestro tratamiento de las enfermedades infecciosas. Además, los microorganismos y las plantas pueden producir otros medicamentos, por ejemplo para tratar el cáncer. Durante las décadas posteriores a 1928, se identificaron multitud de nuevos antibióticos y la mayoría fueron producidos por microorganismos. Por desgracia, las bacterias son inteligentes. Cuando se encuentran con condiciones desagradables, modifican su código genético y lentamente, a veces rápidamente, desarrollan mecanismos para sobrevivir y crecer cuando los antibióticos están presentes; se vuelven resistentes. Esto puede significar que, en el futuro, las infecciones simples ya no puedan tratarse y, por tanto, tengamos que encontrar y desarrollar constantemente nuevos antibióticos. Los microorganismos del suelo, como la bacteria *Streptomyces* o los hongos filamentosos, han sido históricamente nuestra principal fuente de nuevos antibióticos. Por desgracia, parece que volvemos a descubrir las mismas sustancias químicas mediante la investigación continua de estas fuentes. Por ello, la exploración de microorganismos de entornos distintos al suelo puede conducir al descubrimiento de compuestos antibióticos realmente nuevos. Los océanos cubren el 70% del planeta y constituyen el 95% de la biosfera; podríamos decir que vivimos en el planeta Océano y no en el planeta Tierra. Los microorganismos del océano difieren de los del suelo en que han evolucionado para tolerar la sal y, a menudo, condiciones de alta presión y bajos nutrientes. Además, los océanos son ricos en halógenos como el bromuro y el yodo. Por lo tanto, es probable que algunas de las sustancias químicas producidas por las bacterias del océano sean diferentes de las producidas por las bacterias terrestres, y la exploración de las bacterias marinas como fuentes de nuevos antibióticos y otros fármacos es un área de investigación y comercial en rápido crecimiento.

La microbiología y el contexto social

La microbiología: el microbioma marino y sus funciones; los microorganismos como productores de metabolitos secundarios; la resistencia a los antibióticos; el descubrimiento de antibióticos, el fraccionamiento guiado por bioensayos, la minería del genoma, la biotecnología y la producción. *Y de forma periférica para completar la historia:* tratamiento de enfermedades infecciosas; estrategias de las empresas farmacéuticas; decisiones políticas sobre el desarrollo de antibióticos; cuestiones normativas relacionadas con la aprobación de antibióticos. *Cuestiones de sostenibilidad:* Protocolo de Nagoya sobre Acceso y Participación en los Beneficios (ABS); explotación de los mares; reducción del uso de antibióticos.

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez



Nuevos medicamentos a partir de microbios de los océanos: la microbiología

1. **Los microorganismos como productores de antibióticos.** En 1928, Alexander Fleming descubrió que un microorganismo, un hongo filamentos, producía una sustancia química capaz de matar bacterias. Había cultivado bacterias estafilocócicas en una placa nutritiva y, por accidente, se contaminó con un *hongo Penicillium*. Fleming observó que la zona alrededor de la colonia de hongos estaba limpia de bacterias (Figura 1). El hongo produjo penicilina y Fleming recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1945 por este descubrimiento.

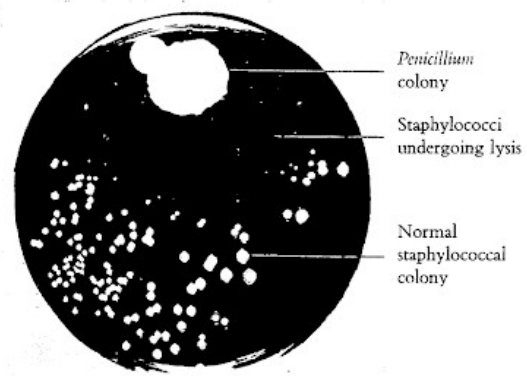


Figura 1. El Dr. Alexander Fleming en su laboratorio (izquierda) y la placa original con bacterias estafilocócicas y el hongo productor de penicilina (derecha).

Tras el descubrimiento de Fleming, se buscó en otros microorganismos (véase la sección 2) su capacidad para producir antibióticos, y se descubrieron series de nuevos compuestos, sobre todo a partir de bacterias del suelo pertenecientes al filo Actinobacteria, y especialmente del género *Streptomyces*. También se descubrieron varios antibióticos a partir de hongos filamentosos. Los antibióticos pueden ser bacteriostáticos (es decir, *inhiben* el crecimiento de una bacteria) o bactericidas (es decir, *matan a* las bacterias). Los antibióticos tienen estructuras químicas diferentes; existen diferentes clases y su modo de acción (la forma en que inhiben o matan) difiere. Pueden inhibir la síntesis de la pared celular, destruir

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

la membrana celular, inhibir la biosíntesis de proteínas, inhibir la síntesis de ácidos nucleicos (ARN y ADN) o inhibir vías metabólicas.

Muchas bacterias y hongos producen antibióticos, pero algunos géneros son productores más potentes que otros. Muchas especies gram-positivas del género *Streptomyces* son productoras prolíficas de antibióticos, y entre el 10 y el 15% de su código genético codifica actividades relacionadas con la producción de tales compuestos. Dado que estas bacterias también tienen genomas relativamente grandes (para estándares bacterianos), cada organismo suele tener el potencial de producir entre 20 y 40 compuestos diferentes. Sin embargo, también bacterias con genomas más pequeños, como algunas especies del género marino *Pseudoalteromonas*, producen una batería de antibióticos, y además dedican entre el 10 y el 15% de su código genético a funciones relacionadas con la producción de antibióticos, siendo capaces de producir entre 15 y 25 compuestos antibióticos.

2. **¿Cómo encontramos microorganismos productores de antibióticos?** El descubrimiento original de Fleming se convirtió en esencia en uno de los métodos que utilizamos hoy en día para buscar compuestos antibióticos. Clásicamente, los microorganismos potencialmente productores se aíslan de cualquier tipo de medio -suelo, plantas, alimentos, lagos y océanos- y se cultivan en una placa en la que también crecen las bacterias objetivo (patógenas). Si la bacteria objetivo no se divide debido a la producción de antibióticos, se observará una zona de inhibición. Esto sólo nos indica que existe una actividad, pero no cuál es el compuesto químico. Cuando se buscan antibióticos a partir de fuentes naturales, se procede a un *fraccionamiento guiado por bioensayo*. Aquí, el microorganismo productor se cultiva y todos los compuestos que ha producido (el metaboloma) se extraen con disolventes orgánicos. A continuación, el extracto se divide en diferentes fracciones (por ejemplo, en función del tamaño molecular de los distintos compuestos) mediante cromatografía líquida o de gases (LC o GC) y se comprueba la actividad antibiótica de cada fracción. Las fracciones con actividad se vuelven a dividir, se prueban y así sucesivamente hasta que queda un único compuesto que muestra actividad inhibitoria de las bacterias. A continuación, puede caracterizarse químicamente en detalle y determinarse su estructura mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) (Figura 2).

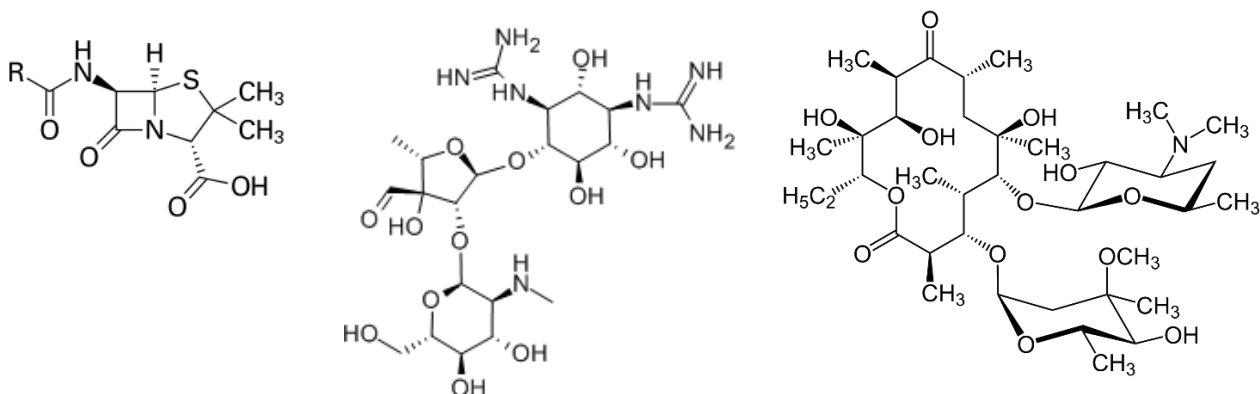


Figura 2. Tres ejemplos de antibióticos, de izquierda a derecha: penicilina (producida por un hongo filamentoso, *Penicillium*), estreptomicina (de la bacteria grampositiva *Streptomyces*) y eritromicina (producida por la bacteria grampositiva *Saccharopolyspora*).

Los antibióticos son moléculas químicamente complejas que suelen sintetizarse mediante una serie (20-30 pasos) de reacciones químicas, cada una de las cuales implica pasos enzimáticos específicos. Aunque los antibióticos son químicamente diversos, muchos de ellos comparten estructuras básicas de naturaleza modular, por lo que el código genético

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

de las reacciones enzimáticas básicas se conserva en todos los órdenes, géneros y especies. Con la explosión de la secuenciación genética, actualmente es posible para muchos laboratorios secuenciar los genomas de las bacterias, a menudo cientos o incluso miles en poco tiempo. Paralelamente, los científicos han desarrollado herramientas matemáticas (algoritmos) que permiten buscar en las secuencias de los genomas, patrones específicos, incluidos los patrones típicos de la producción de antibióticos. Esta "minería del genoma" es hoy una parte integral del descubrimiento de antibióticos, antes de realizar cualquier análisis químico, ya que puede apuntar a microorganismos con un gran potencial para producir antibióticos.

3. ***La crisis de resistencia a los antibióticos: ¿qué podemos hacer?*** Las bacterias se multiplican creciendo y dividiéndose ($1 \rightarrow 2 \rightarrow 4 \rightarrow 8 \rightarrow 16 \rightarrow \dots \rightarrow 1.000.000.000 \dots$ y más) y en cada división celular, el genoma de la bacteria se copia (replica). Durante esta replicación se producen pequeños errores (mutaciones) y, aunque la mayoría de ellos no tienen ningún efecto sobre la bacteria, algunos confieren a los organismos una ventaja en condiciones de crecimiento cambiantes. Así, si las bacterias están expuestas a antibióticos, algunas mutarán y desarrollarán mecanismos que les permitan eludir la acción del antibiótico, por ejemplo, degradando el antibiótico o alterando el objetivo del antibiótico. Se han vuelto resistentes. En algunas bacterias, los genes que codifican la resistencia se encuentran en pequeños fragmentos de ADN que pueden transferirse a otras bacterias, de modo que éstas pueden compartir la resistencia. Cuanto más hemos utilizado los antibióticos, tanto en la industria clínica como en la alimentaria, más resistentes se han hecho las bacterias, y hoy podemos enfrentarnos a una era en la que no seamos capaces de tratar ni siquiera las infecciones más simples.

Se necesitan muchas estrategias para contrarrestar la resistencia a los antibióticos: limitar el uso de antibióticos sólo a las situaciones en las que funcionan y son esenciales y garantizar buenas prácticas de higiene y gestión. Sin embargo, incluso con medidas estrictas, necesitaremos nuevos antibióticos. Como ya se ha comentado, la mayoría de los antibióticos que utilizamos actualmente, se han encontrado en bacterias del suelo y, aunque es probable que se descubran más en estas bacterias, también deberíamos buscar microorganismos y compuestos de entornos completamente nuevos y no explorados. Los distintos microorganismos viven y prosperan en condiciones diferentes, y suponemos que las sustancias químicas que producen difieren en función de la naturaleza química y física del ecosistema. Por tanto, buscar en entornos distintos del suelo es una buena estrategia.

4. ***Microorganismos en el océano, ¿qué hacen?*** Los océanos son uno de los entornos hasta ahora inexplorados en los que buscamos microorganismos que puedan producir nuevos antibióticos. Los océanos cubren el 70% del planeta y, debido a su profundidad, constituyen el 95% de la biosfera real (la zona en la que pueden existir organismos vivos). El mar está visiblemente lleno de plantas (algas marinas) y animales (piensa en peces, delfines y camarones), pero también es el hogar de miles y miles de millones de microorganismos. De hecho, hay mil millones de bacterias en un solo litro de agua de mar. Las bacterias marinas son esenciales para la vida en la Tierra. Degradan y crecen en la materia orgánica, como plantas y animales muertos, convirtiéndose en alimento para las algas, que luego se comen los copépodos, que se comen los camarones, que se comen los peces, que se comen los mamíferos: la red alimentaria del océano (Figura 3). Además, muchas bacterias marinas son fotosintéticas, por lo que utilizan la luz como fuente de energía y capturan el CO_2 de la atmósfera, actuando así como sumidero de un importante gas de efecto invernadero causante del calentamiento global y simultáneamente proporcionándonos

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

gran parte del oxígeno que respiramos. Algunas de las bacterias oceánicas también son patógenas, lo que significa que pueden infectar a otros organismos causando enfermedades. Algunas causan enfermedades en las algas o en las ballenas y otras provocan infecciones en los seres humanos.

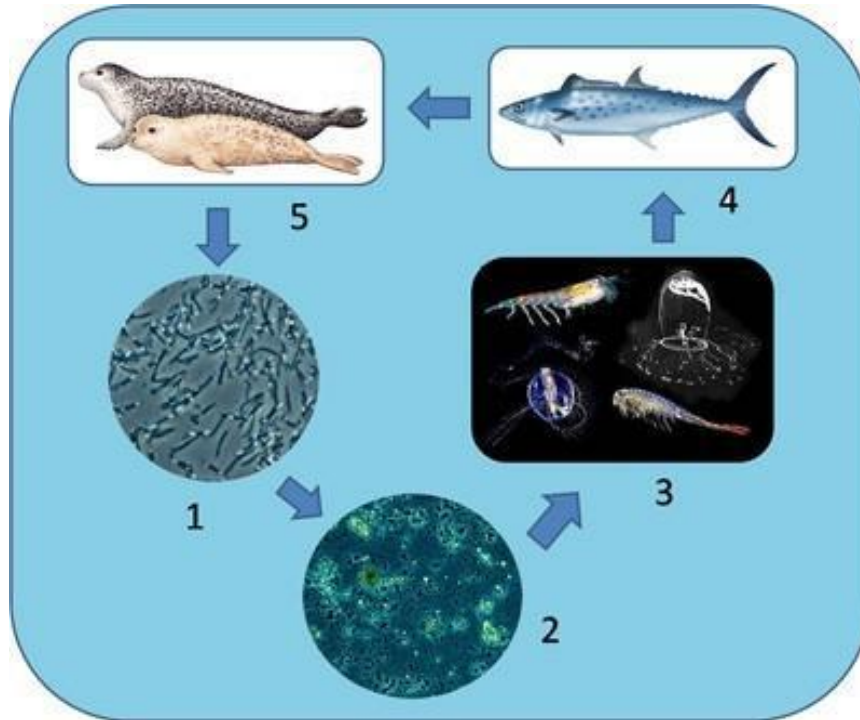
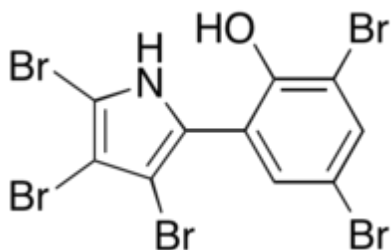


Figura 3. La red trófica marina. Los microorganismos (1) son devorados por el plancton (2) que a su vez es devorado por crustáceos y larvas (3) que son devorados por peces (4) que a su vez son devorados por mamíferos (5). De <https://seos-project.eu/oceancolour/oceancolour-c02-p03.html>

5. **Las bacterias marinas como fuente de antibióticos y otros medicamentos.** Además de ser partes esenciales del llamado ciclo biogeoquímico (ciclo de compuestos químicos), o de ser patógenas, en las últimas décadas hemos aprendido que las bacterias marinas también pueden ser muy útiles para nosotros desde una perspectiva farmacéutica y biotecnológica. En otras palabras: muchas bacterias marinas producen compuestos muy útiles. Algunas producen enzimas útiles, proteínas que pueden acelerar las reacciones químicas, por ejemplo degradando compuestos insolubles como la quitina de la cáscara de camarón en pequeños nutrientes útiles solubles. Otras producen compuestos gelificantes que pueden utilizarse en la industria alimentaria. Y otras producen sustancias químicas con actividad antibiótica. Varios de estos compuestos con actividad antibiótica tienen componentes químicos únicos que son típicos del medio marino. Por ejemplo, algunas especies del género *Pseudoalteromonas* producen varios compuestos con mucho bromo, un halógeno típico de los océanos (Figura 4).



Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

Figura 4. Pentabromopseudilina (izquierda) producida por varias especies pigmentadas de *Pseudoalteromonas* (derecha).

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

Las bacterias marinas no sólo producen compuestos con actividad antibiótica, sino que varias de ellas también producen compuestos con actividad anticancerígena. Por ejemplo, la empresa española PharmaMar se dedica a explorar el medio marino en busca de agentes anticancerígenos. Un ejemplo es el producto llamado Yondelis que se utiliza para tratar el cáncer de tejidos blandos y que originalmente se descubrió en un tunicado (un pequeño animal invertebrado), pero en realidad se cree que lo produce una de las bacterias simbióticas del tunicado (Figura 5). Asimismo, el *Streptomyces* marino, *Salinospora*, produce una molécula llamada salinosporamida A que puede actuar sobre los cánceres de células plasmáticas. Esta molécula se está probando actualmente en pacientes.

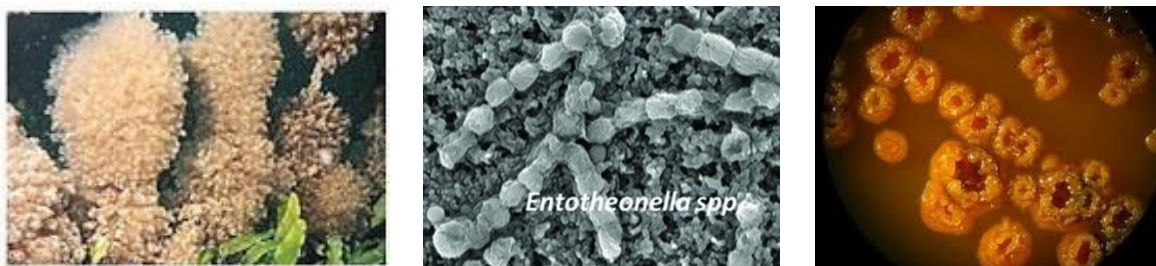


Figura 5. El tunicado *Ecteinascidia turbinata* (izquierda) del que se aisló por primera vez el fármaco anticancerígeno Yondelis y una bacteria (centro) que probablemente sea la verdadera productora. Colonias de *Salinospora* (derecha) que producen un medicamento contra el cáncer, la Salinosporamida A, actualmente en fase de ensayo clínico. Foto de *Endoecteinascidia* de Trinidad et al. 2015.

Pertinencia para los Objetivos de Desarrollo Sostenible y los Grandes Retos

• **Objetivo 3. Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades.** Según la OMS, la resistencia a los antibióticos es uno de los principales retos a los que se enfrenta la humanidad. Para poder tratar las enfermedades infecciosas en el futuro, es necesario descubrir nuevos antibióticos. Por lo tanto, explorar nuevos entornos para los antibióticos puede facilitar el hallazgo de nuevos productos químicos y compuestos, y permitir el tratamiento de enfermedades infecciosas en el futuro.

• **Objetivo 12. Garantizar modelos de consumo y producción sostenibles.** Un buen número de medicamentos, incluidos los antibióticos, se han aislado de organismos mayores (plantas, animales) y, mientras que algunos compuestos pueden sintetizarse químicamente, otros requieren una recolección y extracción constantes, lo que puede provocar la extinción del organismo. Por lo tanto, explotar los microbios marinos para la producción de fármacos es un proceso sostenible, ya que el productor nativo puede cultivarse normalmente en polímeros marinos o los genes que codifican los antibióticos pueden transferirse a células hospedadoras conocidas (bacterias, hongos, células de mamíferos) para una producción a gran escala que no requiera una recolección constante de la naturaleza.

Participación de los alumnos

1. Debate en clase

- a. ¿Qué tipo de organismos vivos viven en el mar?
- b. ¿Puedes ver las bacterias en el océano?
- c. ¿Por qué crees que las bacterias producen antibióticos; compuestos que matan a otras bacterias?

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

- d. ¿Has recibido tratamiento con antibióticos?
- e. ¿Se pueden -y se deben- utilizar antibióticos contra todas las enfermedades infecciosas?

2. *Sensibilización de los alumnos*

- a. ¿Cómo afectará a su vida la resistencia a los antibióticos?
- b. ¿Cómo podemos, como sociedad, reducir la resistencia a los antibióticos?
- c. ¿Cómo podemos encontrar y producir nuevos antibióticos?

3. *Ejercicios*

- a. ¿Qué opciones existen para utilizar menos antibióticos?
- b. Explique por qué los antibióticos producidos por bacterias marinas podrían ser diferentes de los antibióticos producidos por bacterias del suelo.

Base empírica, lecturas complementarias y material didáctico

Khalifa, S.A.M.; Elias, N.; Farag, M.A.; Chen, L.; Saeed, A.; Hegazy, M.-E.F.; Moustafa, M.S.; Abd El-Wahed, A.; Al-Mousawi, S.M.; Musharraf, S.G.; Chang, F.-R.; Iwasaki, A.; Suenaga, K.; Alajlani, M.; Göransson, U.; El-Seedi, H.R. 2019. Productos naturales marinos: Una fuente de nuevos fármacos contra el cáncer. *Mar. Drugs* 17:491.

Stincone, P. y A. Brandelli 2020. Marine bacteria as source of antimicrobial compounds, *Critical Reviews in Biotechnology*, 40:306-319

Trindade, M., L.J. van Zyl, J. N. -Fernández y A. Abd Elrazak 2015. Targeted metagenomics as a tool to tap into marine natural product diversity for the discovery and production of drug candidates. *Front. Microbiol.* 6: article890 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00890>

Glosario

Antibiótico: es un tipo de sustancia antimicrobiana activa contra las bacterias. Es el tipo de agente antibacteriano más importante para combatir las infecciones bacterianas, y los medicamentos antibióticos se utilizan ampliamente en el tratamiento y la prevención de dichas infecciones.

Un fármaco anticanceroso es un medicamento eficaz en el tratamiento de enfermedades malignas o cancerosas. Existen varias clases principales de compuestos anticancerígenos: agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales y hormonas.

Bactericida: compuesto antimicrobiano que mata las células bacterianas.

Bacteriostático: compuesto antimicrobiano que impide el crecimiento de células bacterianas.

Fraccionamiento guiado por bioensayo: Protocolo experimental para aislar un agente químico puro (con una bioactividad particular) de origen natural. Consiste en la separación paso a paso de los componentes extraídos en función de las diferencias en sus propiedades físico-químicas, y en la evaluación de la actividad biológica, seguida de la siguiente ronda de separación y ensayo.

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

Cromatografía de gases: proceso de la química analítica en el que se separan y analizan compuestos que pueden vaporizarse sin descomponerse. Los usos típicos de la CG incluyen la comprobación de la pureza de una sustancia concreta o la separación de los distintos componentes de una mezcla.

Cromatografía líquida: también es una técnica de química analítica que se utiliza para separar una muestra (un extracto con muchos componentes químicos) en sus partes individuales. Esta separación se produce en función de las interacciones de la muestra con las fases móvil y estacionaria.

Resistencia: bacterias u otros agentes infecciosos que han evolucionado para tolerar los antibióticos (u otros antimicrobianos) y pueden sobrevivir a tratamientos que, de otro modo, matarían o inhibirían al agente.