

09

Teresa Gil-Gil
The International Microbiology Literacy Initiative
teresa.gil@emory.edu

Antimicrobial Resistance Gallery

Mecanismos de resistencia: modificación de la diana

Imaginemos a las bacterias como criaturas diminutas con una pared protectora a su alrededor. Los antibióticos necesitan atravesar esta pared, en algunos casos activarse, y alcanzar sus objetivos para inhibir el crecimiento bacteriano. De ahí que la actividad del antibiótico dependa de su capacidad para unirse a su diana. Esta interacción es muy específica, como una cerradura (la diana) y una llave (el antibiótico). Cuando la llave encaja en la cerradura, las bacterias quedan inhibidas y ya no pueden causarnos daño. Sin embargo, las bacterias pueden cambiar la diana del antibiótico para que el antibiótico deje de encajar y cumpla su función, y así volverse resistentes al antibiótico.

Un ejemplo de mecanismos de resistencia son las mutaciones en la diana, que impiden la unión del antibiótico. Por ejemplo, las mutaciones en la ARN polimerasa pueden conferir resistencia a la rifampicina, mientras que las mutaciones en los genes que codifican las proteínas GyrA, GyrB, ParC y ParE confieren resistencia a las fluoroquinolonas, y las mutaciones en los genes que codifican las proteínas de la subunidad 30S del ribosoma RpsJ, RpsL y RpsA hacen que las bacterias sean resistentes a la tigeciclina. Del mismo modo, las mutaciones genéticas en proteínas como las proteínas de unión a la penicilina, que son dianas de los antibióticos betalactámicos, reducen su afinidad de unión a los antibióticos, impidiendo una unión eficaz y dando lugar a una resistencia adquirida. Las proteínas de unión a la penicilina desempeñan un papel fundamental en la formación de una pared celular bacteriana estable, por lo que su inhibición debilita la pared y mata a la bacteria.

En algunos casos, las bacterias carecen intrínsecamente de la diana específica o poseen una variante naturalmente resistente de la diana. Por ejemplo, ciertos patógenos como la *Chlamydia*, que puede causar infecciones de transmisión sexual, o la *Borrelia burgdorferi*, que causa la enfermedad de Lyme, tienen variantes de la enzima MurA que carecen de una cisteína

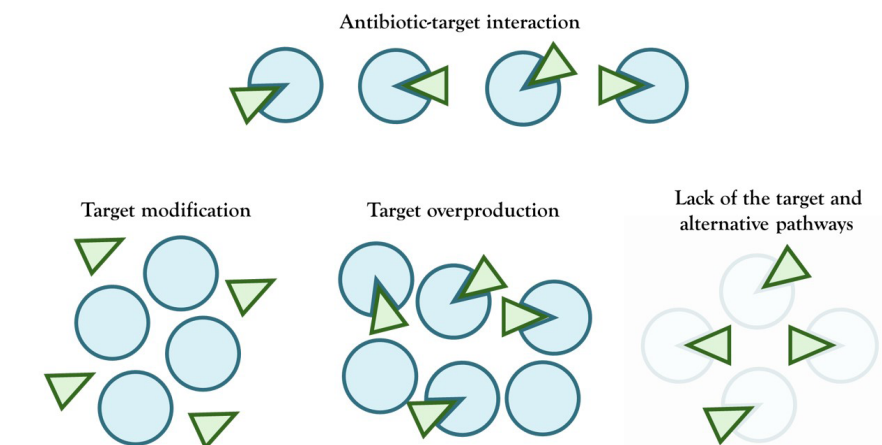


Fig.1.- Ejemplos de mecanismos de resistencia que utilizan las bacterias.

crítica, lo que las hace intrínsecamente resistentes al antibiótico fosfomicina.

Otro mecanismo de resistencia es la producción de enzimas que modifican químicamente la diana para hacerla insensible a determinados antibióticos. Esto puede incluir la metilación de una adenina en el ARNr 23S, haciéndola insensible a los macrólidos, o la reorganización de la pared celular haciéndola resistente a la vancomicina.

Las bacterias también pueden desarrollar resistencia sustituyendo la propia diana, adquiriendo proteínas modificadas o utilizando vías alternativas. Cambiando el diseño de las dianas de los betalactámicos presentes en la pared celular (proteínas de unión a la penicilina), u optando por un enfoque diferente, en el que en lugar de reconstruir la pared de nuevo cada vez (utilizando la enzima diana de la fosfomicina, MurA), las bacterias reciclan componentes de la pared a través de una vía alternativa para desarrollar resistencia.

También existen medidas de protección de dianas, como la producción de proteínas como Qnr (que protege a las topoisomerasas bacterianas de la actividad inhibidora de

las quinolonas), que pueden proteger a las enzimas bacterianas esenciales de los efectos inhibidores de los antibióticos.

La sobreproducción de la diana es otro mecanismo de resistencia en el que las bacterias producen más cantidad de la proteína diana. En este caso, el antibiótico sigue uniéndose a la diana e inhibiéndola, pero la cantidad de antibiótico que entra en las células es insuficiente para inhibir todas las moléculas diana, por lo que el crecimiento bacteriano no se inhibe eficazmente. Las mutaciones en los reguladores que potencian la transcripción de genes que codifican determinadas dianas es un medio habitual de sobreproducción de dianas, un ejemplo de lo cual es el aumento de la expresión de la diana de la fosfomicina, MurA.

Así pues, las bacterias disponen de varias opciones para impedir que los antibióticos se unan a sus dianas y las inactiven dentro de la célula, lo que los hace resistentes a los antibióticos. Comprender mejor estos mecanismos es crucial para desarrollar nuevas estrategias de lucha contra la resistencia a los antibióticos.