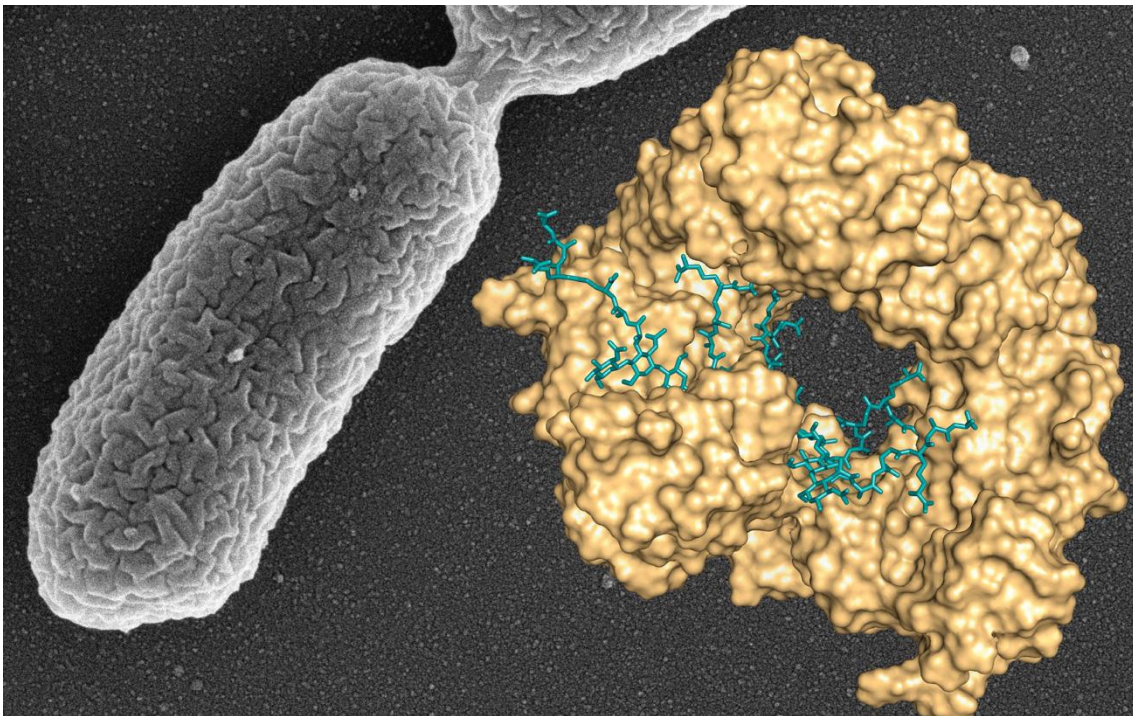




Madrid, lunes 9 de abril de 2018

El CSIC desvela cómo se desencadena la resistencia a los antibióticos en una bacteria agresiva en hospitales

- La bacteria 'Pseudomonas' está considerada como un patógeno crítico por la Organización Mundial de la Salud
- Se ha determinado la estructura de la enzima Slt, que dispara la resistencia, unida a fragmentos de la pared bacteriana



Estructura tridimensional de Slt (en color amarillo) unida a un fragmento de la pared bacteriana (verde). En el fondo, imagen de microscopía de la bacteria *Pseudomonas aeruginosa*.

Un equipo de investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ha desvelado nuevos datos sobre el mecanismo de resistencia en *Pseudomonas*, una bacteria multiresistente, con gran incidencia en hospitales y responsable de infecciones pulmonares y respiratorias, entre otras. Este estudio, publicado en la

revista *PNAS*, abre la puerta al desarrollo de nuevos antimicrobianos que reduzcan la resistencia en este tipo de patógenos multiresistentes.

“Los antibióticos usados más ampliamente (los beta-lactámicos, como la penicilina) combaten las bacterias bloqueando las maquinarias celulares que sintetizan la pared bacteriana, que es clave en su supervivencia”, explica el director del estudio, Juan A. Hermoso, investigador del CSIC en el Instituto de Química-Física Rocasolano. “Esta acción contra las maquinarias celulares provoca que las fibras que componen esa pared no se unan entre sí y adquieran formas aberrantes, que conducen a la muerte de la bacteria. Sin embargo, la bacteria *Pseudomonas* ha desarrollado un mecanismo para resistir a la acción del antibiótico”, detalla Hermoso.

El trabajo del equipo de Hermoso ha descubierto las bases moleculares de este mecanismo de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa*. “Mediante cristalografía de rayos X se han determinado las estructuras tridimensionales de la enzima Slt, en complejo con distintos fragmentos de la pared bacteriana, lo que ha permitido diseccionar el mecanismo por el cual esta enzima contribuye a la resistencia de *Pseudomonas*”, explica el investigador.

“Cuando el antibiótico bloquea la biosíntesis de la pared bacteriana, la enzima Slt es capaz de unirse a esas fibras, mediante un mecanismo hasta ahora desconocido, y empieza a cortarlas progresivamente en fragmentos más pequeños”, indica Hermoso. Estos fragmentos son internalizados, donde son reconocidos por un receptor que inicia la producción de una beta-lactamasa (enzima que degrada antibióticos beta-lactámicos) que, una vez exportada al exterior, eliminará los antibióticos de la pared bacteriana. De este modo, el mecanismo de reconocimiento y ruptura de la pared por Slt desencadena la respuesta de resistencia a los antibióticos beta-lactámicos en *Pseudomonas*.

Junto al equipo de Juan A. Hermoso han colaborado investigadores de la Universidad de Notre Dame, Indiana (Estados Unidos).

El peligroso contraataque de las bacterias

Desde el descubrimiento de la penicilina en 1928, los antibióticos han sido una herramienta fundamental en el sistema de salud pública, salvando millones de vidas en todo el mundo, argumenta Hermoso. “Hoy en día, sin embargo, la proliferación de bacterias resistentes está revirtiendo los avances obtenidos. Así, la elección de fármacos para tratar muchas infecciones bacterianas es cada vez más limitado, costoso y, en algunos casos, inexistente. Muchos antibióticos no son ya efectivos ni siquiera contra las infecciones más simples.”, añade el investigador.

Las enfermedades infecciosas son actualmente la segunda causa de muerte en el mundo y la tercera en los países desarrollados. Estudios recientes advierten de que, si no se toma una acción inmediata ya, el efecto de la resistencia antimicrobiana sería devastador, y para el año 2050 sería la primera causa de muerte en el mundo, por delante del cáncer, con unos 10 millones de muertes anuales, una muerte cada tres segundos.

La Organización Mundial de la Salud ha elaborado una lista de bacterias para las cuales se necesitan antibióticos urgentemente. El grupo más crítico incluye bacterias resistentes a múltiples fármacos que presentan una amenaza particular en hospitales y residencias de ancianos, como *Pseudomonas*, *Acinetobacter* y varias *Enterobacterias*.

Lee, M, Batuecas, M. T., Tomoshige, S., Domínguez-Gil, T., Mahasenan, K. V., Dik, D. A., Heseck, D., Millán, C., Usón, I., Lastochkin, E., Hermoso, J. A., Mobashery, S. **Exolytic and Endolytic Turnover of Peptidoglycan by Lytic Transglycosylase Slt of *Pseudomonas aeruginosa***. *PNAS*. DOI: 10.1073/pnas.1801298115

Abel Grau / CSIC Comunicación