
BIOINFORMÁTICA PARA ENFRENTAR LA RESISTENCIA BACTERIANA

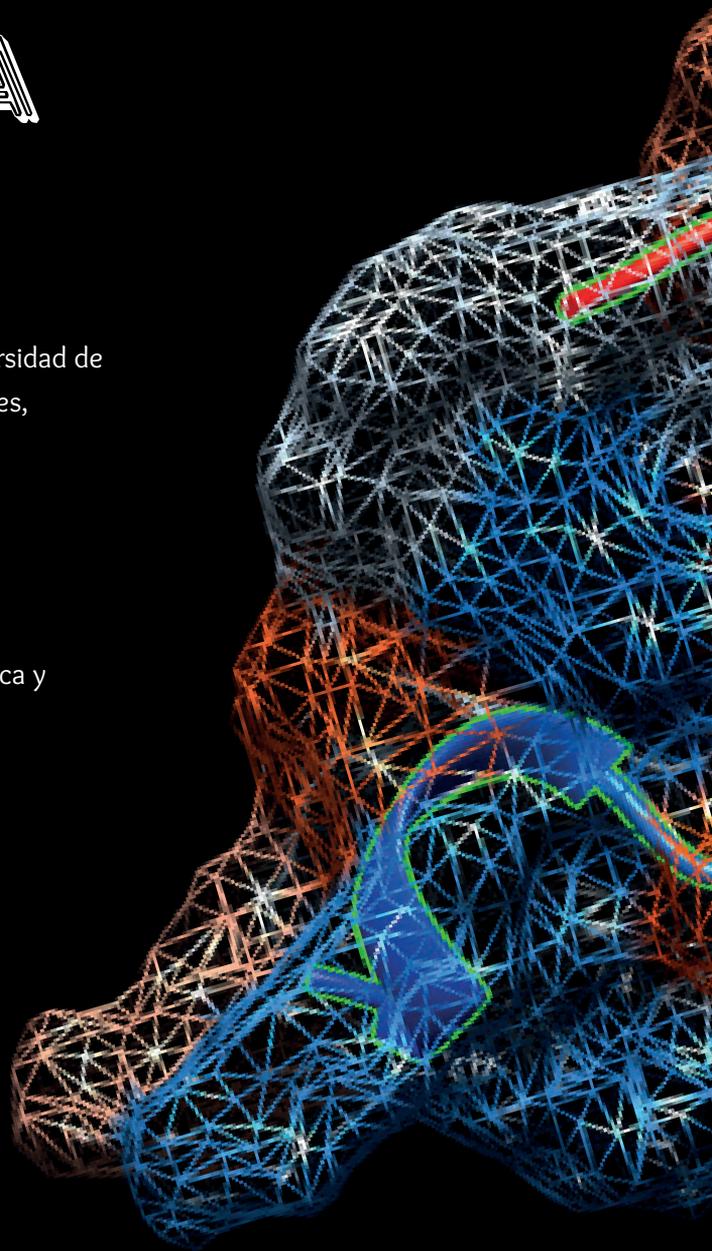
Diana Carolina Castaño

Bióloga

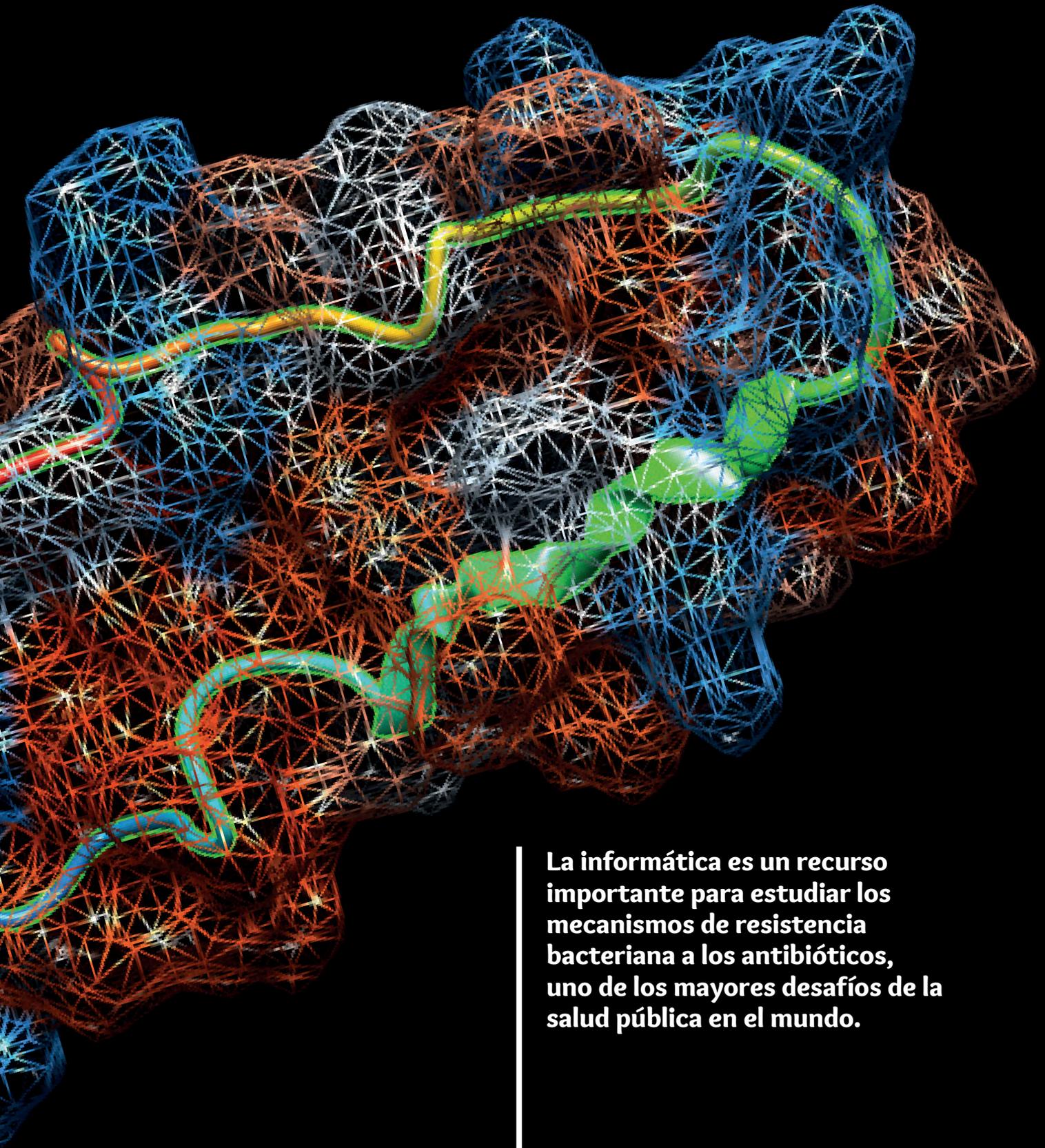
Canadora del Premio a la Investigación Estudiantil Universidad de Antioquia 2017, en el área de Ciencias Exactas y Naturales, segunda categoría.

Mauricio Corredor Rodríguez, PhD.

Profesor Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Antioquia. Grupo de Investigación Genética y Bioquímica de microorganismos —GEBIOMIC—, mauricio.corredor@udea.edu.co



Estructura hipotética de la proteína MGRB de *Klebsiella pneumoniae* implicada en la resistencia. Foto: Cortesía del grupo



La informática es un recurso importante para estudiar los mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos, uno de los mayores desafíos de la salud pública en el mundo.

otras 'ómicas', este panorama preocupante se torna más optimista, gracias a la implementación de estrategias que no estaban disponibles cuando la biología y la computación no se habían articulado.

Hoy, en la era post genómica, dado el gran desarrollo que generó la secuenciación de más de 100.000 genomas bacterianos disponibles en bases de datos mundiales, se hacen necesarias nuevas herramientas computacionales para descryptarlos. Aprovechar la información derivada.

Áreas como la transcriptómica, la proteómica o la metabolómica, están produciendo nueva información en relación con el problema de resistencia a antibióticos, que de la mano de las tecnologías de la información (TI) nos han permitido lograr avances antes impensables en el mundo biológico, farmacéutico y médico, incluso ayudando a la resolución de problemas como la resistencia de las bacterias patógenas a los antibióticos.

Conociendo el panorama de los antibióticos y gracias a nuestra experiencia en el manejo de la bioinformática, en el grupo de investigación Genética y Bioquímica de Microorganismos —GEBIOMIC— de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, en cooperación con el Grupo de Investigación en Microbiología Básica y Aplicada —MICROBA— de la Escuela de Microbiología de la Universidad de Antioquia y el Laboratorio de Epidemiología y Microbiología Molecular —LEMiMO— de la Universidad de São Paulo, Brasil, nos propusimos investigar y dilucidar los mecanismos moleculares de resistencia a los antibióticos en la bacteria *Pseudomonas aeruginosa*.

Esa bacteria es conocida no solo por causar graves infecciones, muchas de ellas adquiridas en hospitales, sino también por su versatilidad para generar resistencia a antibióticos como los aminoglucósidos. Estos medicamentos detienen

el crecimiento de las bacterias al bloquear las funciones de sus ribosomas —la subestructura celular donde el ARN mensajero decodifica las proteínas—.

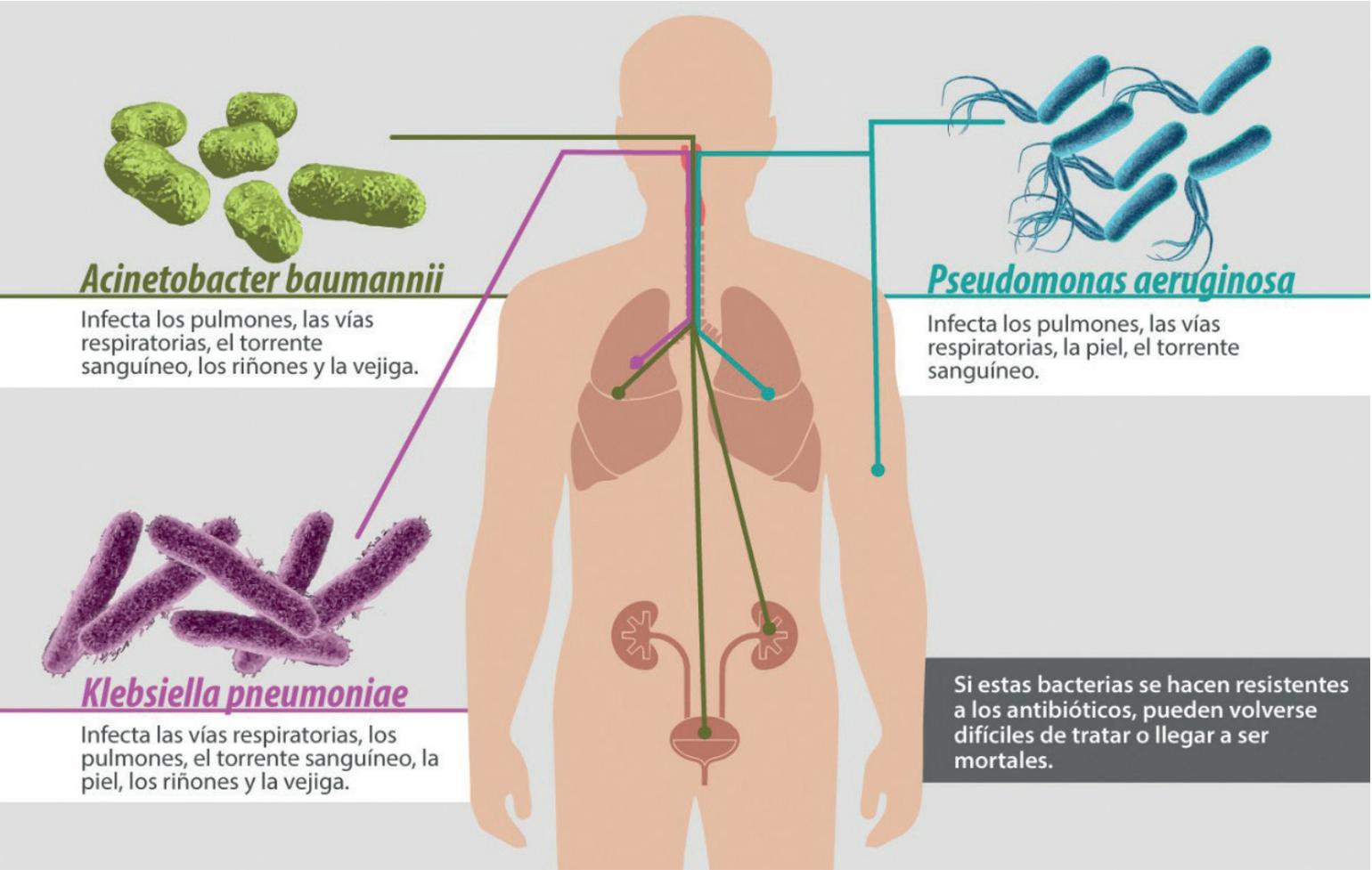
Según la Organización Mundial de Salud (OMS), la resistencia a antibióticos es hoy una de las mayores amenazas para la salud pública y la seguridad alimentaria global. El uso masivo de los antibióticos durante las últimas décadas ha ejercido una presión selectiva en el mundo de las bacterias, desencadenando, de modo alarmante, resistencia a numerosos antibióticos. Su administración excesiva y la automedicación, el uso extensivo en la cría de animales, el control inadecuado de las infecciones intrahospitalarias y el poco éxito en el descubrimiento de nuevos antibióticos, escalaron el problema a la dimensión de la salud pública.

Las infecciones ocasionadas por bacterias resistentes siguen aumentando y es cada vez más difícil eliminarlas. Desde la época de Fleming y su descubrimiento de la penicilina a nuestros días, y con el desarrollo de antibióticos de última generación como la tigeciclina o la telitromicina, pusimos siempre las mejores esperanzas para que la salud y la calidad de la vida humana fueran cada vez más óptimas.

Algunos científicos afirman que nos encontramos en la era post antibiótica, pues nos estamos quedando sin armas de defensa contra las bacterias patógenas. Por eso es necesario crear nuevas estrategias para combatir la resistencia de bacterias, hongos y parásitos a los respectivos antibióticos, antimicóticos y antiparasitarios.

Con la fundación de la genómica y la aparición de

“Las bacterias han logrado adquirir mensajes cifrados en su genoma, escapándose de las terapias convencionales”
Ángela Bernardo,
periodista científica



Grupos de la UdeA estudian los mecanismos genéticos de resistencia en tres bacterias peligrosas para el ser humano. Imágenes: GEBIOMIC y Angélica Wiesner.

Así, cuando el antibiótico se une al ribosoma es letal para la bacteria, pues impide la síntesis de proteínas.

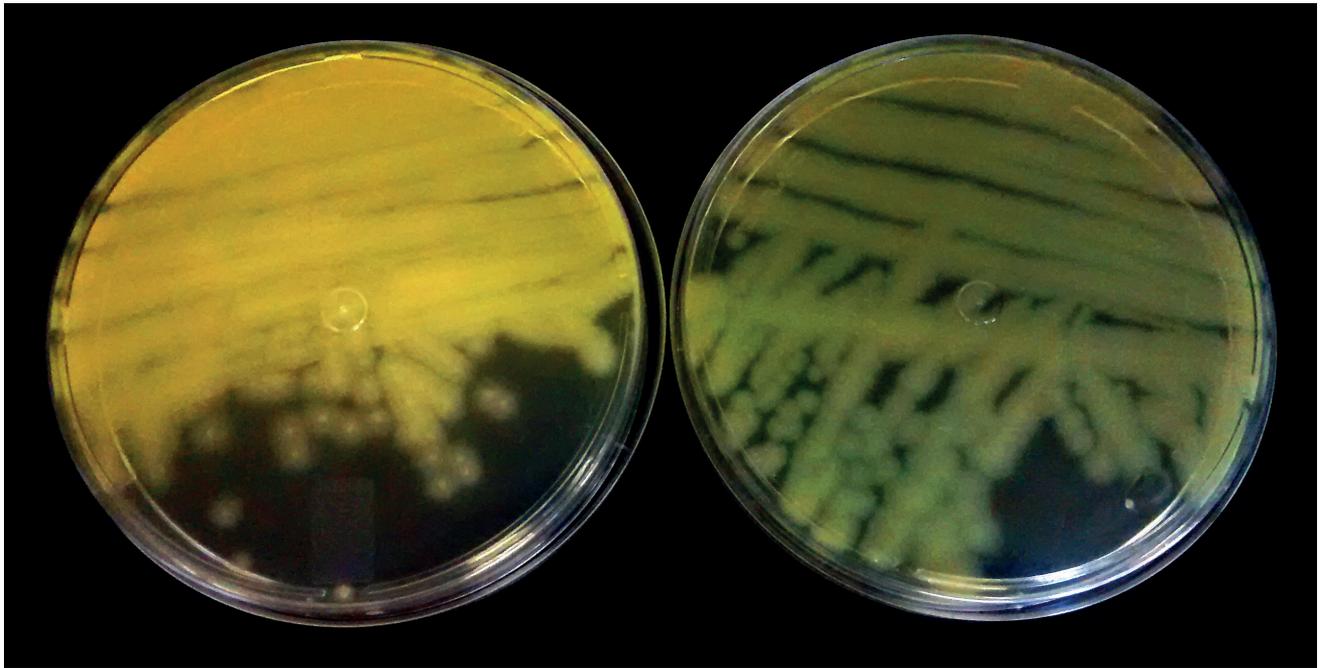
No obstante, las bacterias han aprendido a evitar la acción del antibiótico mediante diversas enzimas que bloquean la acción del antibiótico y generan la resistencia bacteriana. Una de esas enzimas son las metiltransferasas, de importancia clave en nuestro estudio.

La bacteria *Pseudomonas aeruginosa* tiene una gran capacidad de formar estructuras conocidas como biopelículas, que les permiten ser más resistentes a las condiciones del ambiente. Además, presenta una gran versatilidad genómica, al tener variación en términos del contenido genético, orientación y ubicación de sus genes a través del genoma; esto le facilita adaptarse a un gran número de condiciones ambientales.

En nuestra investigación llevamos a cabo un estudio computacional en el que analizamos más de 500 genomas de *Pseudomonas aeruginosa* de distribución

mundial, almacenados en las bases de datos PATRIC —Pathosystems Resource Integration Center— y NCBI —National Center for Biotechnology Information—, y discriminados por su resistencia específica a aminoglucósidos. Este enfoque computacional fue contrastado con información experimental de cepas colombianas y brasileñas, demostrando que todas las cepas analizadas contaban con enzimas metiltransferasas que presentaban variaciones genómicas importantes.

Además, encontramos mutaciones que reemplazan aminoácidos en las proteínas, tanto en las cepas sensibles a los aminoácidos como en las resistentes, lo que les sirve a las bacterias para resistir a contingencias tales como el ataque de un antibiótico. Estas mutaciones hasta el momento no han sido reportadas en las bases de datos de *Pseudomonas aeruginosa*. También se estableció que ocurren cambios estructurales importantes en varios sectores de las proteínas que están asociados con la resistencia a los aminoglucósidos.



Cultivos bacterianos en laboratorio. Imagen: Grupo GEBIOMIC.

Según la Organización Mundial de Salud (OMS), la resistencia a antibióticos es hoy una de las mayores amenazas para la salud pública mundial y la seguridad alimentaria.

Tal como lo ha manifestado la OMS, *Pseudomonas aeruginosa* se ha convertido en un patógeno resistente a varios antibióticos, entre ellos los aminoglucósidos, lo que hemos probado a nivel experimental con aislados clínicos de pacientes de Colombia y Brasil. Esto lo verificamos mediante antibiogramas que muestran niveles más altos de resistencia a un aminoglucósido llamado amikacina, en comparación con otro antibiótico, la gentamicina. Es preocupante dado que la amikacina ha sido uno de los antibióticos utilizados a gran escala para combatir las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*.

Nuestra metodología puede servir de referente para estudiar los mecanismos de resistencia a antibióticos

en otras bacterias, como *Klebsiella* y *Acinetobacter*. En el grupo de investigación ya hemos comenzado a implementarla para el estudio de la resistencia al antibiótico colistina para el tratamiento de *Klebsiella* y de otras especies bacterianas, desde la parte experimental hasta el estudio *in silico* (modelado computacional). Usando esta estrategia se detectan rápidamente variaciones genéticas importantes que ayudan a comprender mejor el problema de la resistencia a antibióticos en cepas distribuidas en todo el planeta.

Continuar con los estudios biológicos básicos, microbiológicos y moleculares, a nivel genómico y proteómico, tanto a escala funcional como estructural, es clave para aportar conocimiento relevante respecto a la generación de resistencia en microorganismos. Esto nos ha llevado a interactuar con grupos nacionales e internacionales expertos en el tema. A la limitante que tenemos hoy con la búsqueda de nuevas moléculas, surgen alternativas como la bioinformática para enfrentar el problema desde otro frente diferente.

✖

Glosario

Antibiograma: técnica microbiológica que permite saber cuál es la concentración de antibiótico que previene el crecimiento bacteriano.

Antibiótico: sustancia que tiene la capacidad de ser bacteriostática, bactericida o bacteriolítica y su uso tiene el propósito de matar bacterias, pudiendo producirse natural o sintéticamente.

Bioinformática: aplicación computacional de las ciencias informáticas para el estudio y la gestión de datos biológicos.

Cepa resistente: corresponde a una colonia de bacterias o cualquier otro microorganismo que tiene la capacidad de sobrevivir a una sustancia o a un ambiente hostil.

Gen: región del genoma flanqueada por un codón de inicio y un codón de parada, que puede producir un ARN mensajero y posteriormente una proteína.

Genoma: totalidad del conjunto de genes de un organismo, agrupado en uno o varios cromosomas.

Genómica: disciplina científica que ha permitido descryptar el genoma de los organismos a través del mapeo, la secuenciación de ADN y el análisis completo de genomas.

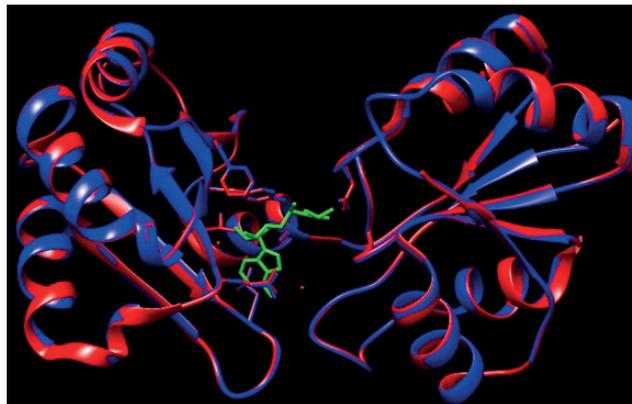
In silico: elaborado por computadora o vía simulación computacional.

Metiltransferasa: enzima que une un radical metilo en el ADN, en el ARN o en las proteínas.

Ómicas: nuevas disciplinas bioinformáticas provenientes de la fusión del mundo computacional, con la genética, la biología molecular, la bioquímica y la biofísica.

Proteína: producto de expresión de un gen que según la secuencia de aminoácidos que la componen, forma una estructura tridimensional con actividad enzimática o estructural dentro de una célula o fuera de ella.

Proteómica: disciplina ómica que usa herramientas y técnicas moleculares y computacionales para la identificación de proteínas a gran escala, permitiendo la caracterización de sus funciones e incluso en algunos casos, de su estructura.



En el genoma de las bacterias se ocultan los mecanismos de su resistencia a los antibióticos. Imagen: GEBIOMIC

“Más del 50% de la producción mundial de antibióticos se destina a usos agrícolas y ganaderos”. Ignacio López Goñi, catedrático de la Universidad de Navarra