

Historia de los antibióticos

Desde la antigüedad el ser humano ha intentado emplear plantas y hongos (como los que seguro has observado creciendo sobre alimentos) con la finalidad de tratar enfermedades infecciosas. Sin embargo, el éxito de estos tratamientos era muy limitado y, por lo tanto, las enfermedades infecciosas, como la tuberculosis (enfermedad respiratoria causada por una bacteria) y la malaria (enfermedad transmitida por la picadura de mosquitos), eran una de las principales causas de muerte. A principios del siglo XIX comenzaron a realizarse investigaciones mucho más formales para aislar moléculas con actividad antibiótica, por ejemplo, Louis Pasteur descubrió que algunas bacterias podían destruir a la bacteria del ántrax. Otro ejemplo es el caso del científico Rudolf von Emmerich, quien aisló una sustancia capaz de destruir a los microorganismos causantes de las enfermedades de la colera y de la difteria, sin embargo, nunca pudo aplicarlo de forma exitosa a personas enfermas. Finalmente, Alexander Fleming descubrió la penicilina en 1929, siendo este el primer antibiótico exitoso. Y algunos años más tarde (1943), Albert Schatz descubrió la estreptomycin, considerado el segundo antibiótico comercial que, además, demostró ser efectivo en el tratamiento de la tuberculosis (Hutchings et al., 2019). Tanto la penicilina como la estreptomycin son sustancias aisladas de microorganismos ambientales, del hongo *Penicillium chrysogenum* y de la bacteria *Streptomyces griseus* respectivamente. El descubrimiento de los primeros antibióticos marcó también la forma en la que se iban a buscar y aislar nuevas moléculas con actividad antibiótica. ¿Sabías que algunos microbios producen los antibióticos que utilizamos? Actualmente, contamos con una amplia gama de antibióticos con mecanismos de acción distintos aislados casi en su mayoría de bacterias del género *Streptomyces* (Puede ver algunos ejemplos en la Tabla 1).

Resistencia a antibióticos

Sin lugar a dudas el descubrimiento de los antibióticos revolucionó la historia de la humanidad salvando millones de vidas y permitiendo el desarrollo y la práctica de procedimientos médicos que a principios del siglo pasado serían imposibles, como los trasplantes de

12 Milenaria, Ciencia y Arte

Bacterias aisladas de insectos como fuente de nuevos antibióticos

Bacteria isolated from insects as a source of new antibiotics

Martínez Reyes Perla Alejandra¹, Ocampo Zarate Ximena¹
y Chávez Jacobo Víctor M.²

Tecnológico Nacional de México, Campus Zacatepec, Departamento de Ingeniería Bioquímica, Zacatepec, Morelos. ²Instituto de Biotecnología, UNAM. Cuernavaca, Morelos, México.
Contacto: victor_mch@hotmail.com

Resumen. Las enfermedades infecciosas han sido un problema de salud pública desde la antigüedad, sin embargo, el descubrimiento de los primeros antibióticos dio inicio a una nueva era al hacer posible el tratamiento de la mayoría de estas enfermedades infecciosas. La mayoría de los antibióticos descritos en lo que se podría considerar como la edad dorada fueron aislados de microorganismos del suelo, siendo los más representativos las bacterias del género *Streptomyces*. Desafortunadamente, el descubrimiento de nuevas moléculas se ha frenado en los últimos años y las bacterias con la capacidad de resistir el efecto de los antibióticos son cada vez más comunes, por lo que estamos viviendo una gran crisis generada por estos dos factores. Actualmente, se ha renovado la búsqueda de nuevas moléculas con actividad antibiótica y una nueva fuente son las bacterias simbiotas de insectos. En el presente artículo presentamos algunos datos sobre la nueva investigación que se está realizando e invitamos a todos a tomar medidas para frenar la resistencia a antibióticos ya que se requiere de la participación de todos para poder resolver la crisis actual.

Palabras clave: Avispa, hormiga, resistencia a antibióticos.

Abstract. Infectious diseases have posed public health challenges since ancient times. However, the discovery of the first antibiotics marked a new era, enabling the treatment of many of these diseases. During what could be considered the golden age of antibiotics, most of these life-saving compounds were isolated from soil microorganisms, with the genus *Streptomyces* being particularly representative. Regrettably, the pace of discovering new antibiotic molecules has slowed down in recent years. Simultaneously, antibiotic-resistant bacteria are becoming increasingly common, leading to a significant crisis. To address this urgent issue, researchers have renewed their search for novel molecules with antibiotic activity. One promising source is insect symbiont bacteria. In this article we present some data about the new research that is being carried out and we invite everyone to take measures to stop antibiotic resistance since the participation of everyone is required to resolve the current crisis.

Key words: Wasp, ant, antibiotic resistance

órganos. Sin embargo, el uso masivo tanto en el ámbito clínico como en la salud de los animales y los cultivos ha provocado la selección y la distribución de bacterias capaces de resistir a sus efectos, hasta el punto de que la salud humana está siendo seriamente amenazada. En el año 2014 murieron 700 000 personas por bacterias resistentes a antibióticos y se estimó que para el año 2050 se podrían alcanzar hasta 10 millones de muertes al año (O'Neil, 2016). De manera

preocupante, en el 2019 alrededor de 5 millones de muertes se asociaron a bacterias resistentes a antibióticos. Así, de no controlarse adecuadamente, esta problemática puede llegar a ser catastrófica para la humanidad.

Para tratar de frenar este problema, la organización mundial de la salud (OMS) ha instado a las instituciones a buscar alternativas para tratar infecciones causadas por un grupo específico de

año 13, No. 23 enero-junio del 2024

Tabla 1. Ejemplos de antibióticos comerciales y su origen

Antibiótico (Año)	Origen
Penicilina (1929)	Hongos de los géneros <i>Penicillium</i> y <i>Aspergillus</i>
Estreptomycin (1943)	<i>Streptomyces griseus</i>
Eritromicina (1952)	<i>Streptomyces erythraeus</i>
Vancomicina (1956)	<i>Streptomyces orientalis</i>
Meticilina (1960)	Sintético
Ácido nalidíxico (1962)	Sintético
Cefalosporina (1964)	<i>Cephalosporium acremonium</i>
Norfloxacina (1980)	<i>Streptomyces roseosporus</i>
Linezolid (2000)	Sintético
Daptomicina (2003)	<i>Streptomyces roseosporus</i>

bacterias, donde se encuentran: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.* Desafortunadamente, muy pocos antibióticos han sido desarrollados con éxito en los últimos diez años, y la mayoría de ellos pertenecen a familias para las cuales la resistencia se encuentra muy extendida. Como consecuencia, se necesitan nuevas estrategias para superar la crisis de resistencia a antibióticos (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022). De manera interesante, el 69% de los antibióticos comerciales son derivados de productos naturales y un 97% de estos tienen origen bacteriano. Por lo que, para incrementar las posibilidades de descubrir moléculas nuevas, con mecanismos de acción novedosos, es esencial explorar nuevas fuentes y una con gran potencial son las bacterias simbiotes de insectos.

Búsqueda de nuevas moléculas con actividad antibiótica

En general, los insectos son sumamente exitosos al colonizar una gran variedad de nichos ecológicos enfrentando numerosos retos a lo largo de su vida, donde se incluyen los depredadores, parásitos e infecciones bacterianas. Las bacterias que establecen relaciones benéficas con los insectos, denominadas bacterias simbiotes, juegan un papel crucial para afrontar todos estos retos. De manera muy general, estos simbiotes emplean dos estrategias de acción: activan el sistema inmune del insecto hospedero o producen metabolitos secundarios con actividad antibiótica, por lo que actualmente, las bacterias simbiotes de insectos se consideran como una buena fuente de nuevos antibióticos. A continuación, daremos algunos detalles de investigaciones relevantes en esta área

crítica (Van Moll et al., 2021). Además, en la figura 1 se detalla la forma sistemática en que se desarrolla la búsqueda de nuevas moléculas con actividad antibiótica.

Hormigas. Las hormigas son insectos eusociales (nivel social de organización donde dos o más generaciones viven juntas y los adultos cuidan de las crías, además, los miembros están divididos en reproductores y no reproductores). Son uno de los grupos de mayor éxito con al menos catorce mil especies descritas llegando a colonizar prácticamente todo el planeta. Se han identificado bacterias del género *Streptomyces* formando parte de la microbiota (conjunto de organismos que residen en el individuo) de las hormigas que le proveen de defensas químicas para combatir de forma efectiva las enfermedades infecciosas. Recientemente se identificó que una

bacteria del género *Streptomyces* aislada de una hormiga cortadora de hojas brasileña es capaz de producir un compuesto llamado cifomicina. El compuesto purificado presenta actividad contra infecciones causadas por hongos multiresistentes a antibióticos con el cual las hormigas pueden defenderse de infecciones y a nosotros nos puede proporcionar una nueva herramienta para ayudarnos a combatir el grave problema de la resistencia a los antimicrobianos. Además, también se ha reportado que la especie de hormiga cortadora de hojas, *Atta cephalotes*, ha demostrado ser una valiosa fuente de diversos tipos de bacterias incluidas actinomicetos con una gran capacidad para producir sustancias bioactivas que combaten las levaduras del género *Cándida*, responsables de infecciones comunes en humanos (Chevrette et al., 2019).

Avispas. De manera general, las avispas tienen un ciclo de vida compuesto por varias fases: huevo, larva, pupa y adulto. Al igual que ocurre con otros insectos, los estadios iniciales de crecimiento representan una gran vulnerabilidad para padecer infecciones por bacterias y hongos, por lo que se cree que deben tener algún mecanismo de defensa. Se han identificado bacterias beneficiosas, principalmente *Actinobacterias*, en los nidos de las avispas que probablemente cumplen una

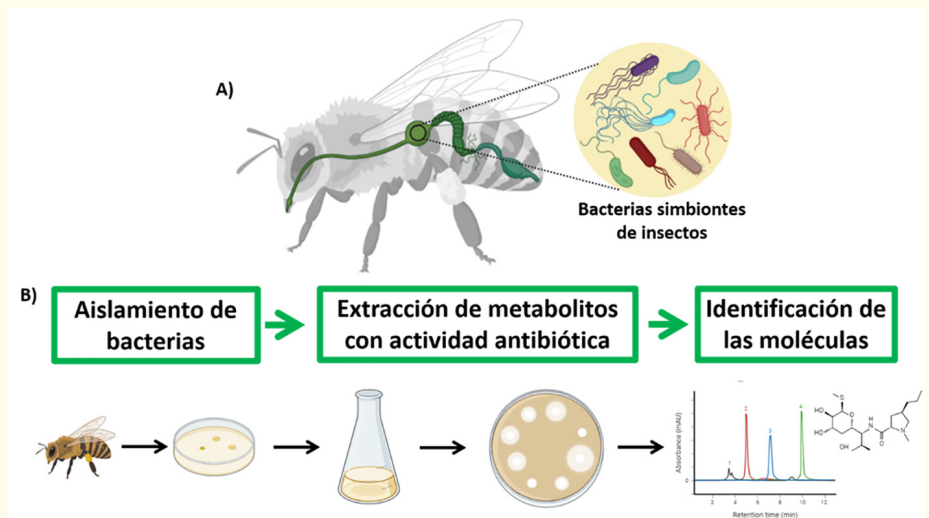


Figura 1. Enfoque sistemático para la identificación de moléculas con actividad antimicrobiana producidas por bacterias simbiotes de insectos. A) Los insectos poseen bacterias simbiotes prácticamente en todo su cuerpo, sin embargo, el sistema digestivo es una de las primeras opciones para aislar posibles bacterias beneficiosas. B) Se selecciona un insecto de interés, puede ser el insecto completo o una parte en particular del insecto para aislar a las bacterias simbiotes. Las bacterias aisladas se crecen de forma individual y sus metabolitos secundarios se prueban por capacidad para inhibir el crecimiento de bacterias patógenas. Se realiza la extracción del compuesto responsable de la inhibición y finalmente se identifican las moléculas.

función de protección contra posibles patógenos. Además, se han aislado microorganismos de las glándulas salivales y de la cutícula (parte exterior de los insectos, normalmente es muy rígida) de las avispas adultas, y se cree que estas son las que realizan la inoculación (transferencia de bacterias beneficiosas) de los nidos con el fin de proteger a las crías. La investigación en esta área apenas ha comenzado; sin embargo, resulta muy prometedor, ya que de los aislados probados, el 90% presenta actividad inhibitoria del crecimiento contra bacterias y hongos patógenos (Cambroner-Heinrichs et al., 2019)

Mosca soldado negra. Las larvas de este insecto pueden alimentarse prácticamente de cualquier desecho orgánico en buen estado o en fases de descomposición muy avanzadas, donde se sabe que abunda los microorganismos patógenos. Por lo anterior, se realizó la búsqueda de microorganismos benéficos en el tracto gastrointestinal de las larvas con la capacidad de producir moléculas que protejan contra posibles infecciones. Se aisló de forma exitosa la levadura *Pichia kudriavzevii* que presentó actividad contra *Salmonella typhimurium*. Por lo

que las larvas de este insecto han demostrado ser una buena fuente de bacterias productoras de antimicrobianos y si consideramos que la microbiota de su tracto gastrointestinal cambia dependiendo de la dieta, aun queda mucho por explorar en la búsqueda de nuevas moléculas con actividad antimicrobiana (Xia et al., 2021).

Conclusión

La crisis actual causada por la resistencia a los antibioticos podría llegar a considerarse como una nueva pandemia, por su alcance global y por las terribles consecuencias que podrían llegar a presentarse si no se toman medidas de forma inmediata. Por ejemplo, podría llegar el día en que no contemos con ninguna opción para tratar alguna enfermedad infecciosa.

Como ciudadanos responsables, debemos considerar medidas tan básicas como mantener buenos hábitos de higiene y mantener al día el esquema de vacunación. Por su parte, la comunidad científica esta enfocada en la búsqueda de nuevas moléculas con actividad antimicrobiana y los insectos han demostrado ser una fuente prometedora.

Referencias

- Antimicrobial Resistance Collaborators (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 399(10325), 629–655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
- Cambroner-Heinrichs JC, Matarrita-Carranza B, Murillo-Cruz C, Araya-Valverde E, Chavarría M, Pinto-Tomás AA. 2019. Phylogenetic analyses of antibiotic-producing *Streptomyces* sp. isolates obtained from the stingless-bee *Tetragonisca angustula* (Apidae: Meliponini). *Microbiology* 165(3):292-301. DOI: 10.1099/mic.0.000754.
- Chevrette MG, Carlson CM, Ortega HE, et al. 2019. The antimicrobial potential of *Streptomyces* from insect microbiomes. *Nat Commun* 10(1):516. DOI: 10.1038/s41467-019-08438-0.
- Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. 2019. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol* 51:72-80. DOI: 10.1016/j.mib.2019.10.008.
- O'Neil, J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Review on antimicrobial resistance. [https://amrreview.org/sites/default/files/160518_Final paper_with cover.pdf](https://amrreview.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf).
- Van Moll L, De Smet J, Cos P, Van Campenhout L. 2021. Microbial symbionts of insects as a source of new antimicrobials: a review. *Crit Rev Microbiol* 47(5): 562-579. DOI: 10.1080/1040841X.2021.1907302.
- Xia J, Ge C, Yao H. 2021. Antimicrobial Peptides from Black Soldier Fly (*Hermetia illucens*) as Potential Antimicrobial Factors Representing an Alternative to Antibiotics in Livestock Farming. *Animals* (Basel) 11(7):1937. DOI: 10.3390/ani11071937.