

Els bacteris contraataquen

Isabel Parunella Aguiló



La pandèmia de la resistència a antibiòtics amenaça amb posar fi a l'era daurada de la teràpia amb aquests fàrmacs. Està posant en risc els avanços aconseguits en salut global en les últimes dècades i està augmentant els costos dels sistemes de salut. La nostra capacitat de tractar malalties infeccioses es veu minvada a alta velocitat, situació que cada vegada ens costa més vides; cada vegada hi ha més víctimes i més pacients d'una malaltia que no existeix com a tal. De moment, la recerca de nous mètodes per combatre infeccions és mínima, però a la Universitat de Barcelona tenim la sort de comptar amb el grup de recerca d'immunologia dirigit per Annabel Valledor Fernández. A començaments d'any van descobrir una possible nova via per lluitar contra moltes infeccions bacterianes.

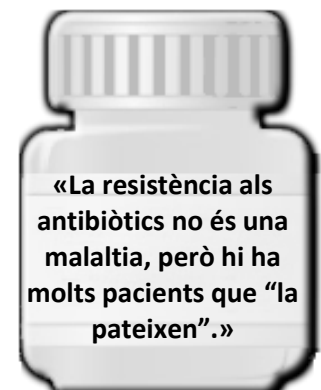
La resistència als antibiòtics

Definició

La resistència a antibiòtics és un procés natural pel qual els bacteris desenvolupen mecanismes i propietats que els fan immunes als fàrmacs que s'utilitzen per combatre'ls. D'aquesta forma, el patògen ja no es veu afectat per un antibiòtic al que anteriorment era sensible.

Motius de preocupació mundial

La pandèmia de la resistència a antibiòtics amenaça amb posar fi a l'era daurada de la teràpia amb aquests fàrmacs. Està posant en risc els avanços aconseguits en salut global en les últimes dècades i està augmentant els costos dels sistemes de salut. Quan les infeccions es tornen resistents a medicaments de primera línia, cal utilitzar teràpies més cares. A més, la major durada de la malaltia i del tractament, suposa un major cost de l'atenció sanitària i un augment de la càrrega econòmica per a les famílies i les societats. Així doncs, la resistència a antibiòtics està posant en risc la nostra capacitat de tractar malalties infeccioses, la qual cosa ens condueix a que cada vegada siguin més les vides que se'n porta. Cada vegada hi ha més víctimes i més pacients d'una malaltia que no existeix com a tal.



Les quatre causes

Els bacteris s'estan tornant cada cop més resistents, una amenaça que s'ha arribat a comparar amb les guerres de destrucció massiva a nivell sanitari i econòmic. Per tant, és un problema molt important i és fonamental que la societat el conegui i que sàpiga quines són les quatre causes que ens han portat a aquesta situació:

- 1) S'ha fet un ús inadequat i excessiu dels antibiòtics, és a dir, que es rezepten antibiòtics en situacions en les que no e requereixen, o hi ha farmàcies que venen aquests medicaments sense recepta mèdica. Pot ser sigui la causa més coneguda popularment, tot i que aquest problema no es dóna solament en l'esfera humana: l'inconvenient més important el tenim en la ramaderia. Naturalment, els animals han de ser tractats quan estan malalts i necessiten antibiòtics, però el problema neix quan es comencen a utilitzar aquests fàrmacs de forma preventiva i en excés. Això succeeix, ja que, per produir molta quantitat de carn, es tenen molts animals molt junts i en aquests casos és necessari donar fàrmacs, perquè no emmalalteixin i morin tots. A més, quan es va començar a administrar antibiòtic regularment amb l'alimentació del bestiar, es va observar que els animals creixien més, per la qual cosa no només no emmalaltien, sinó que n'augmentava també la producció. Això succeeix a nivell mundial, però ja s'ha començat a prohibir el mal ús d'aquests fàrmacs i hi ha molts grangers que fan tot el possible per fer un ús correcte dels antibiòtics.
- 2) La globalització, les importacions i exportacions, els llargs viatges, etc., tot això promou la disseminació dels bacteris resistents, de manera que ha incrementat la incidència de l'aparició d'aquests microorganismes multiresistents. Abans apareixien només en un lloc concret del món, però ara, en poc temps poden arribar a qualsevol part del planeta. Aquesta disseminació es dóna a través de nombroses vies (figures 1 i 2).

**Sabies què?**

Els establiments de menjar ràpid com McDonalds, Subway i KFC han pres iniciatives de comprar carn lliure d'antibiòtics. De totes maneres, aquesta política només s'aplica a un 2% dels seus locals.

Les 4 causes de la resistència als antibiòtics:

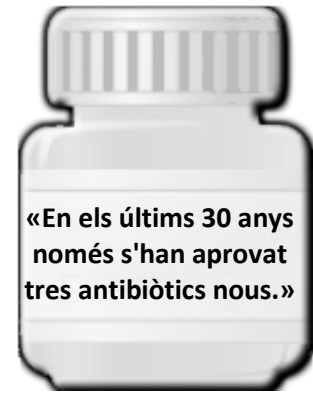
L'abús d'antibiòtics en pacients, però sobretot en l'àmbit de la ramaderia.

La globalització promou la disseminació a gran escala dels bacteris multiresistents.

La disminució de nous antibiòtics i de farmacèutiques que els investiguen.

La falta d'eines ràpides i barates per saber si es tracta d'un microorganisme tractable amb antibiòtic o no.

- 3) Els experts anomenen aquesta situació «La tempesta perfecta», una tempesta que podria acabar amb els antibiòtics: mentre tenim un increment d'infeccions multiresistentes, hi ha alhora una disminució gradual de nous antibiòtics per combatre aquestes infeccions. Cada vegada són menys les companyies farmacèutiques que investiguen el desenvolupament de nous antibiòtics. La inversió que suposa és massa gran i no arriba a rendibilitzar-se, ja que abans de que es recuperin les despeses de desenvolupament de la nova molècula, apareix una resistència i deixa de ser eficaç.



- 4) Hi ha una falta d'eines de diagnòstic ràpides i barates per diagnosticar infeccions en les que no s'ha d'administrar antibiòtic, és a dir, quan es tracta d'una infecció vírica. Per exemple, quan anem a una consulta al metge amb símptomes de refredat falten mètodes que permetin diagnosticar el refredat víric i que, per tant, no fa mancada antibiòtic per tractar la malaltia. Necessitem un kit ràpid, semblat a la prova d'embaràs, per encertat millor els diagnòstics.

L'era post-antibiòtica

Pot ser ens trobem al final de l'edat d'or de la teràpia amb antibiòtics que ha estat testimoni del desenvolupament de procediments immunosupressors i terapèutics agressius. El gran potencial d'aquests fàrmacs i els avanços que han suposat per a la medicina ens ha portat a menysprear el perill de les infeccions. La creença de que els antibiòtics ho curen tot ens ha conduït a una situació en la qual les infeccions adquirides en hospitals i les resistències als antibiòtics van de la mà i s'alimenten les unes de les altres causant un gran nombre de víctimes. Comencem a albirar una època en la qual molts antibiòtics estan perdent la seva eficàcia, a causa de l'aparició de bacteris que resisteixen els seus efectes. Fins i tot l'OMS s'ha posat en alerta, i és que als hospitals hi ha pacients de molt difícil tractament, cada vegada són més les morts que es donen a causa de simples infeccions que no poden curar-se amb cap antibiòtic. Hem arribat a recuperar antibiòtics que ja no s'utilitzaven a causa de la seva toxicitat, perquè no hi ha una altra alternativa. Ens estem acostant a l'era post-antibiòtica. Què ens depara aquesta nova era? Els antibiòtics són fonamentals no solament per tractar infeccions com a pneumònies. Han millorat el pronòstic de mares i nens en els parts complicats. En el moment que Fleming va descobrir la Penicil·lina, el primer antibiòtic, tot va canviar: des de llavors existeixen els nens pre-terme i moltes més dones sobreviuen als parts. A més, aquests medicaments són fonamentals per a la cirurgia; són necessaris des de la intervenció més simple fins a per col·locar una pròtesi de maluc o genoll. Sense antibiòtics ja no es podrien posar les pròtesis. I no ens oblidem de que en la medicina més moderna tenim teràpies com la quimioteràpia i el trasplantament d'òrgans sòlids que també serien impossibles en absència d'antibiòtics. Així doncs, la medicina donaria un gran pas enrere. És al que ens estem exposant si la resistència als antibiòtics segueix avançant.



L'ecosistema de les resistències als antibiòtics

La capacitat que tenen els microorganismes de ser resistents a certs antibiòtics resideix en uns gens especials que els atorguen aquesta propietat. Aquests gens de resistència existeixen de forma natural en l'ambient, però augmenten en presència de la pressió selectiva que poden generar diversos factors. Els humans hem augmentat molt aquesta pressió selectiva sobre els bacteris i els seus gens de resistència, a causa de les grans quantitats d'antibiòtics que produïm, consumim i que apliquem tant en medicina com en agricultura. A més, altres factors, com les forces físiques i biològiques, contribueixen a la disseminació de resistències a través de llargues distàncies.

«Els antibiòtics i els gens de resistència han existit sempre en l'ambient des d'abans que els humans introduíssim aquests fàrmacs en les nostres teràpies.»

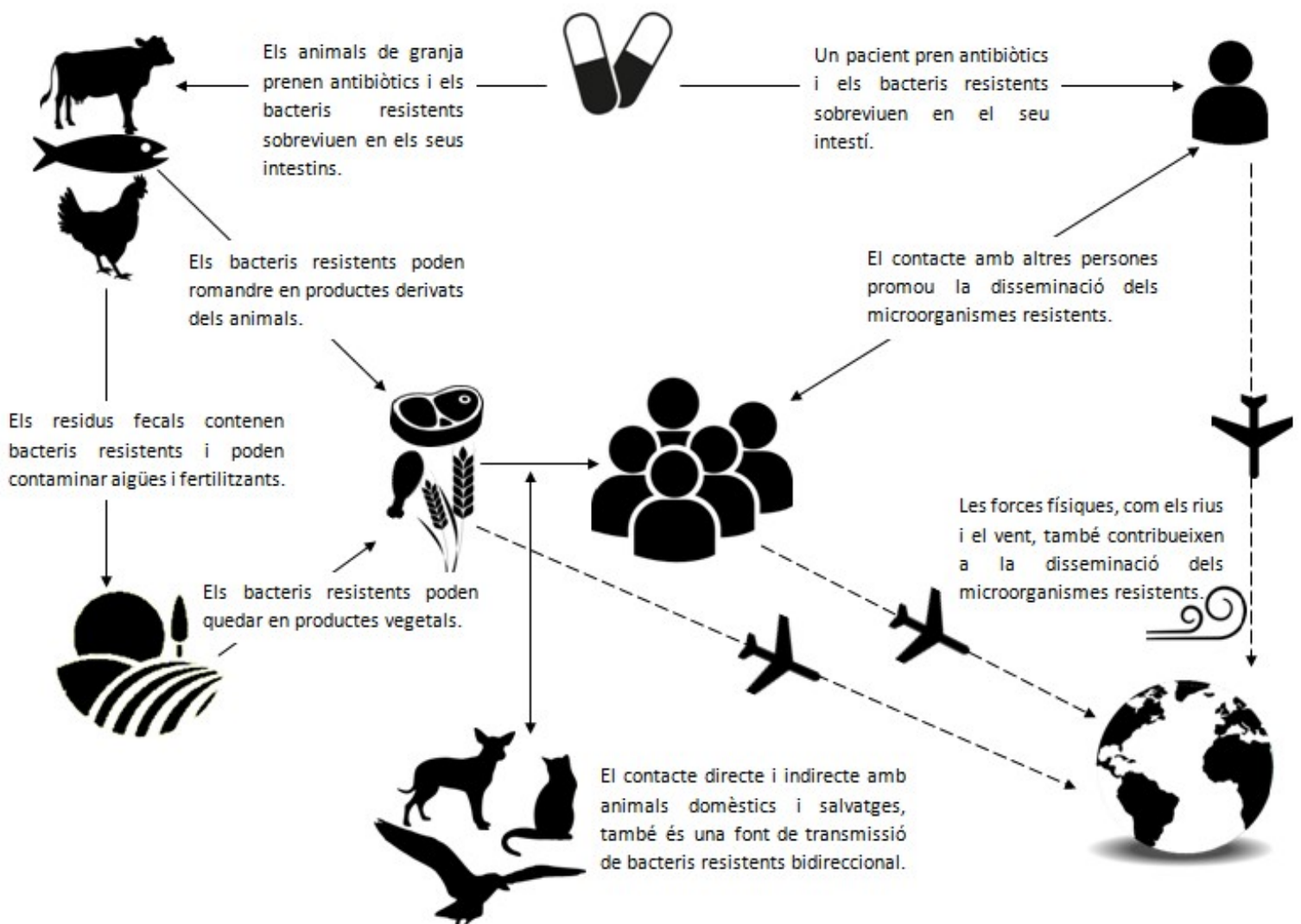


Figura 1: Diferents vies d'aparició i de transmissió de bacteris resistents a antibiòtics.

Tant si l'aplicació d'aquests fàrmacs es dona en humans o en granges, existeixen moltes situacions en les que podria donar-se una transmissió de persona a animal o viceversa. De totes maneres, el gran problema es troba en l'ús profilàctic d'antibiòtics en el bestiar, a causa de les grans quantitats que s'administren. A partir d'allà, existeixen nombroses vies de contacte fins als humans.

Fins ara hem parlat dels animals de granja, però el nostre contacte amb els animals salvatges i els de companyia també té un lloc en aquest ecosistema. Els ocells recorren llargues distàncies i arriben a una immensitat d'ambients diferents, per la qual cosa tenen la capacitat de transportar i d'adquirir bacteris resistents per tot el món. Quant als animals de companyia, els transferim bacteris per contacte directe quan juguem amb ells i de vegades també els tractem amb antibiòtics. Tota aquesta xarxa d'interconnexions té la seva lògica, però alhora sembla improbable que en cap punt es trenqui la cadena i que aquests gens puguin disseminar-se tan fàcilment per tot el planeta. Hi ha estudis que han analitzat la presència d'aquests bacteris en diferents llocs del món i s'han pogut fer relacions que recolzen que aquest ecosistema és real. S'ha vist que hi ha més ceps de bacteris resistents en l'intestí d'animals salvatges en zones que tenen una densitat de població humana major. Això suggereix que les activitats humanes influeixen en l'aparició de resistències en animals salvatges. Per exemple, a Àfrica, alguns simis com els babuïns que estan en contacte amb humans alberguen més bacteris entèrics resistents que els que viuen en zones remotes, lluny del contacte humà. Les persones que viuen en ciutats més poblades mostren més bacteris resistents en el seu intestí que les que viuen en zones allunyades de la ciutat, encara que s'han trobat ceps resistents en comunitats humanes molt remotes que no han tingut contacte amb sistemes de salut moderns i el contacte amb gent de fora de la seva comunitat és mínim. Això només pot explicar-se amb l'arribada de gens de resistència a través d'animals, vent i aigua.

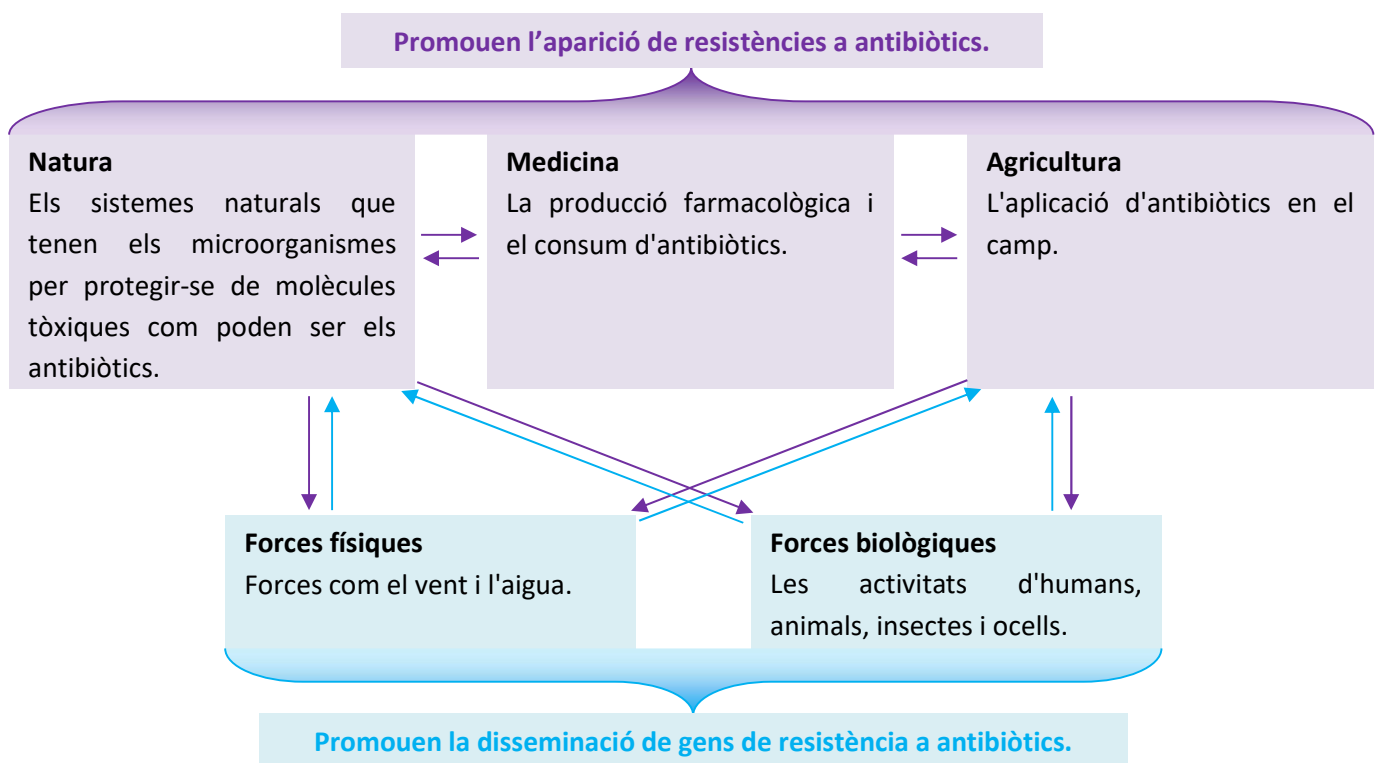


Figura 2: L'ecosistema de la resistència als antibiòtics es teixeix en una gran xarxa.

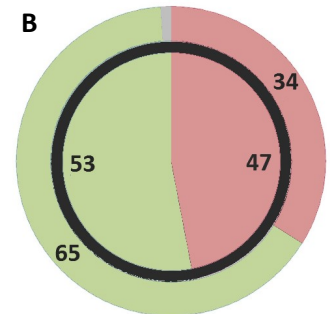
Intervenien la natura, la medicina, l'agricultura, i les forces físiques i biològiques. Els factors naturals propis dels microorganismes i l'ús d'antibiòtics generen la selecció de resistències, mentre que les forces com el vent i l'aigua i el contacte entre éssers vius generen la disseminació dels gens de resistència.

Dades que espanten

Fa temps que se sent a parlar de la resistència als antibiòtics i de que és una cosa perillosa, però, quin és l'estat de coneixement de la població espanyola en tot el referent als antibiòtics? Les dades de l'Eurobaròmetre 2016 serveixen d'eina per poder mesurar-ho.

Espanya és un dels països que més antibiòtics consumeix. Observem que el consum d'antibiòtics en 2016 va ser d'un 34% en la Unió Europea (UE), mentre que, a Espanya, el 47% de la població havia consumit algun antibiòtic aquest any.

	Ha pres antibiòtics de forma oral en els últims 12 mesos? (%)	
	UE (gràfic exterior)	Espanya (gràfic interior)
Sí	34	47
No	65	53



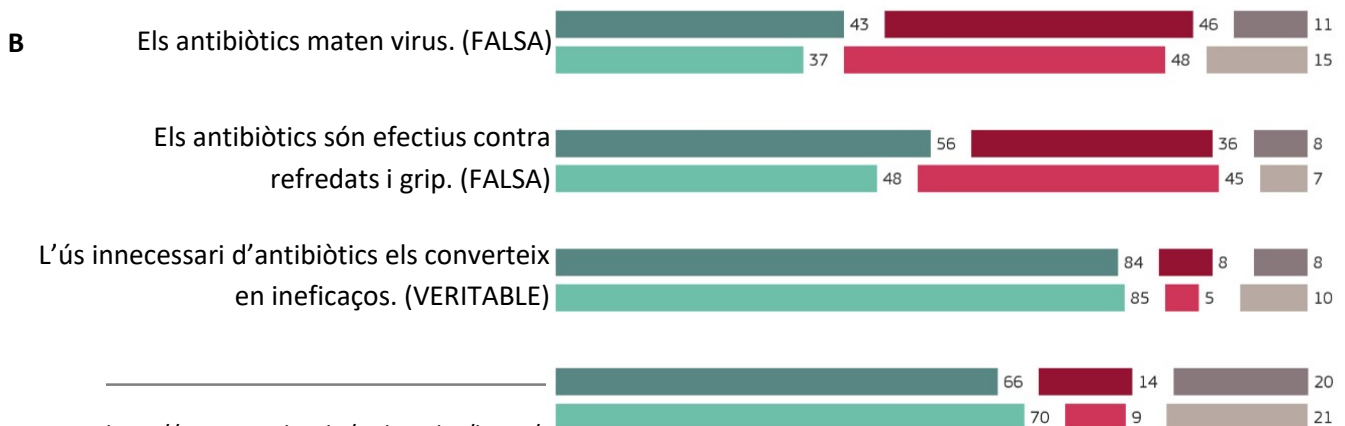
Gràfic 1 A i B: Percentatge de la població que ha pres antibiòtics al 2016

Comparació entre la UE i Espanya. Al gràfic B, el cercle exterior correspon a les dades de la UE, mentre que l'interior fa referència als d'Espanya.

No sé	1	0
-------	---	---

El més alarmant és que el 48% dels espanyols creu fermament que aquests fàrmacs s'usen per a quadres virals. Almenys, gran part de la població és conscient que l'ús innecessari d'antibiòtics els converteix en ineficaços, però alhora es tracta del país de la UE que més els consumeix. Això es deu al fet que les persones desconeixen quan cal prendre antibiòtics: el 48% dels espanyols afirma que cal prendre'ls en casos de refredats i grip, però aquestes malalties les causen virus, per la qual cosa es tracta de situacions evitables.

	Marqui si les següents afirmacions són veritables o falses en cada cas.		
	Resposta correcta	Resposta incorrecta	No sap
UE (barra superior)			
Espanya (barra inferior)			



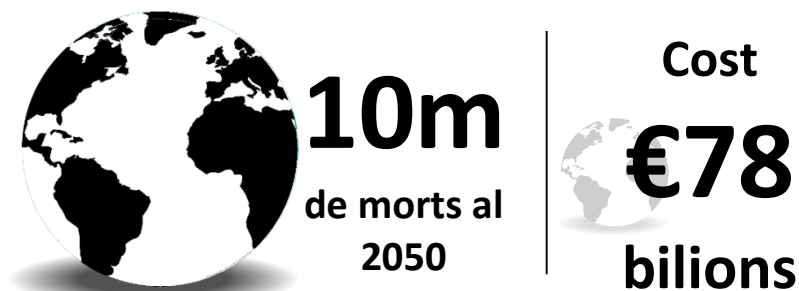
Sovint, prendre antibiòtics té efectes secundaris com la diarrea. (VERITABLE)

Es pot arreglar?

Sí, tot i que necessitem temps i diners. Com mostren les dades de l'Eurobaròmetre, és essencial que, primer de tot, el missatge arribi a la societat. Si les persones s'adonen de l'amenaça que representa el mal ús dels antibiòtics i comencen a no excedir-se en el seu consum, podrem retardar l'aparició de més microorganismes resistents letals per a nosaltres i altres animals, de manera que disposarem de més temps per desenvolupar noves eines. Una altra cosa que cal és que hi hagi inversions econòmiques. Hi ha molta inversió per a malalties com el càncer, la diabetis i la SIDA, però, de moment, hi ha pocs diners per a la recerca sobre resistència als antibiòtics.

Per què s'ha d'actuar ara?

Recordem que els antibiòtics són unes eines vitals per a la medicina moderna. Com hem comentat prèviament, no només són útils per al tractament d'infeccions com ara pneumònies, meningitis i la tuberculosi. També els necessitem per evitar infeccions durant la quimioteràpia, les cesàries i altres intervencions quirúrgiques. Per tant, si som incapaços d'atendre aquest problema de resistència als antibiòtics, podríem arribar a un futur (2050) en el qual s'estima que podria arribar a haver-hi 10 milions de morts cada any al món degudes a aquest problema, enfront de les 700 mil vides que les infeccions resistents se'n porten en aquest moment. A més, el govern del Regne Unit ha calculat que els problemes derivats de la resistència a antibiòtics podrien comportar un cost de 78 trilions d'euros en l'economia global.



Què és un antibiòtic?

Els microorganismes sintetitzen una gran quantitat de petites molècules. Una part d'aquestes són el que coneixem com a antibiòtics. Llavors, un antibiòtic és una

Aclariment

Els microorganismes productors d'antibiòtics poden ser bacteris i fongs. En alguns casos aquestes molècules són produïdes també pels fongs i en altres casos pels bacteris.

Gràfic 2 A i B: Resultats d'un curt test sobre antibiòtics en 2016
Comparació entre la Unió Europea i Espanya.

molècula generada per un microorganisme i que, en grans quantitats, té efectes nocius sobre altres microorganismes. Els diferents antibiòtics que existeixen poden frenar infeccions bacterianes a diferents nivells: en alguns casos maten als bacteris, mentre que en altres alenteixen el seu creixement i multiplicació. En cap cas tenen efectes sobre els virus. Així doncs, els antibiòtics no són un invent humà. No obstant això, hem aconseguit crear substàncies microbicides sintètiques, i, de fet, la majoria de antimicrobians que s'utilitzen avui dia són sintètics o modificacions d'antibiòtics naturals.

Pels curiosos: Com funcionen els antibiòtics?

Primer de tot, cal saber que existeixen dos tipus d'antibiòtics: els antibiòtics bactericides, que maten bacteris, i els antibiòtics bacteriostàtics, que només alenteixen el seu creixement, perquè el sistema immune pugui eliminar-los. Per altra banda, un antibiòtic pot afectar a pocs o a una gran varietat de tipus de bacteris. Així, quan un antibiòtic pot actuar contra molts tipus diferents de bacteris, es diu que és d'ampli espectre i quan només uns pocs bacteris són sensibles a ell, es diu que el seu espectre és reduït.

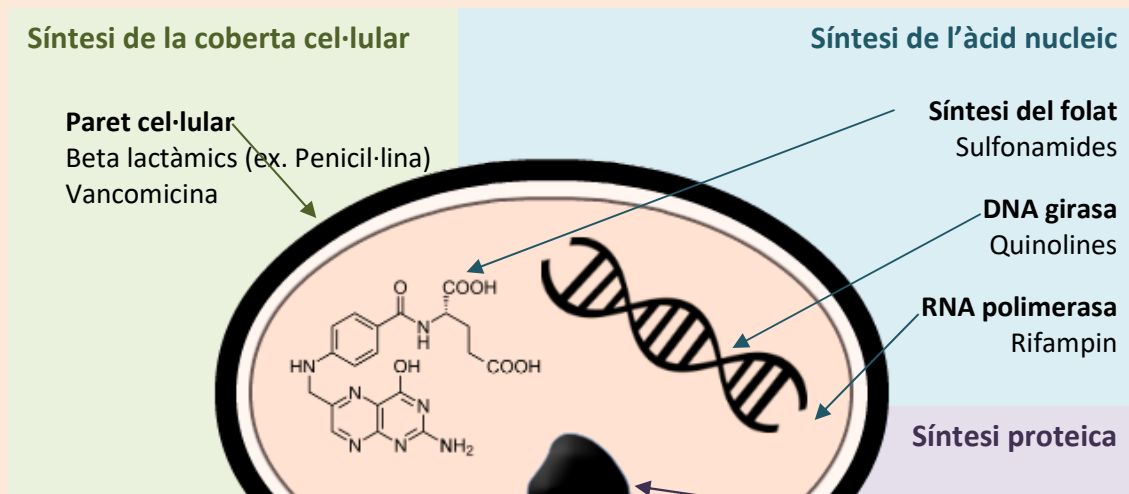


Figura 3: Les dianes dels antibiòtics també són diferents.

Alguns inhibeixen la formació de la coberta cel·lular, uns altres afecten a la síntesi del material genètic i uns altres actuen a nivell dels ribosomes, els encarregats de sintetitzar la proteïna.

Exemple: la penicil·lina és un antibiòtic **bactericida** que **inhibeix la formació de la paret cel·lular** de bacteris. Quan un bacteri es divideix amb la intenció de reproduir-se, necessita sintetitzar paret nova per a les dues cèl·lules filles. Si hi ha penicil·lina, el bacteri perdrà la seva paret cel·lular quedant desprotegida, per la qual cosa morirà en pocs segons.

Situem l'aparició d'aquests fàrmacs a l'any 1928 amb un dels majors descobriments mèdics del segle XX que va ocórrer de manera accidental. El científic Alexander Fleming va trobar floridura en una de les seves plaques de Petri; després va comprovar que al voltant d'on creixia el florit, tots els bacteris havien estat destruïts. La floridura bactericida va ser la primera forma de la penicil·lina i així va ser com la nostra societat va ingressar en una nova era mèdica. Però, en realitat, l'origen dels antibiòtics es remunta moltíssims segles enrere.

Origen i importància ecològica dels antibiòtics.

Els antibiòtics no van néixer per fer-nos la vida més fàcil als humans. El propòsit de la vida d'un antibiòtic és ben diferent. Cal imaginar-se l'arsenal de molècules que produeixen els microorganismes, en part, com l'armament que tenen per lluitar entre si, però, sobretot, com la seva eina principal de comunicació. I és que, curiosament, en quantitats per sota de les que conduirien a la mort del microbi, els antibiòtics activen senyals en el microorganisme diana, com si s'estiguessin comunicant. En tot cas, hem pres prestada la seva 'arma'.

Figura 4: Dos bacteris comunicant-se

En algunes ocasions s'ataquen i en altres es comuniquen.



Entendre una mica els reservoris ambientals, on els antibiòtics tenen la seva funció natural, és essencial per comprendre l'aparició de les resistències. De totes maneres, és quelcom que mai s'ha estudiat en profunditat i encara fa falta un coneixement detallat de les interaccions entre microorganismes en la naturalesa.

Els microorganismes generen un parvoma, és a dir, una gran quantitat de diferents molècules. En 1928, els humans vam descobrir el potencial terapèutic dels antibiòtics i ens vam oblidar dels altres productes naturals que generen els microorganismes i ni tan sols ens vam interessar gaire en el paper que tenen aquests fàrmacs que adquirirem en la naturalesa. Basant-nos en els estudis genòmics que s'han fet, es creu que les poblacions microbianes tenen la capacitat de produir un ampli rang de petites molècules bioactives i molt poques d'aquestes han estat aïllades. A més, es suggereix que els antibiòtics són produïts des de fa més de 500 milions d'anys, datant des del període Cambrià i l'aparició de peixos vertebrats.

Definició: Parvoma

És el conjunt de diminuts compostos bioactius que són produïts per un microorganisme. Entre altres múltiples funcions, aquestes petites molècules intervenen en la senyalització de la cèl·lula (*quorum sensing*), adhesió, formació de biopel·lícules, regulació del creixement i sexe, resistències i mort cel·lular. Els antibiòtics són una ínfima part del parvoma d'un microbi.

Les comunitats microbianes

Per les accions que tenen els antibiòtics sobre els

«La funció principal dels antibiòtics en la natura és la comunicació entre cèl·lules (*quorum sensing*).»



microorganismes, podríem assumir que aquestes molècules segurament tenen rols hostils en la naturalesa. De totes maneres, desconeixem la concentració d'aquestes molècules amb activitat antibiòtica en les comunitats microbianes en la natura, ja que mai s'han mesurat. Hi ha pocs exemples ecològics de les funcions dels antibiòtics, però es coneixen alguns casos. Per exemple, hi ha unes formigues que porten un bacteri productor d'antibiòtic a la seva cutícula. Aquest bacteri els serveix com a biocontrol d'un fong parasitari. És a dir, el bacteri produeix un antibiòtic que restringeix el creixement d'un fong que podria parasitar a la formiga.

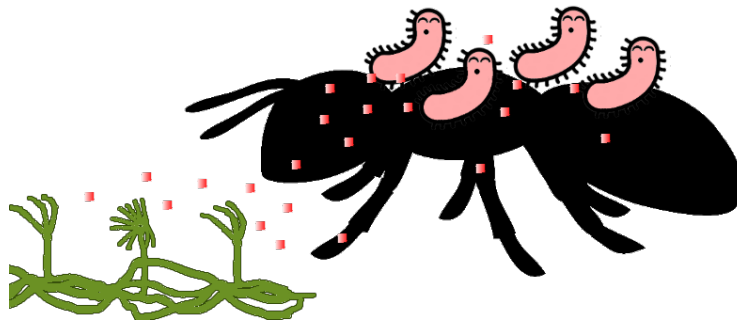


Figura 5: Simbiosi entre formigues i bacteris

Els bacteris de la cutícula d'unes formigues produeixen un antibiòtic per combatre als fongs que parasiten aquests insectes.

Hi ha molts altres casos en els quals les dosis dels antibiòtics són menors i conseqüentment subletals. S'ha vist que en les comunitats microbianes es produeixen alguns compostos bioactius que a baixes concentracions activen vies bioquímiques en un o més organismes diana sense provocar la seva mort. En canvi, a elevades concentracions, aquestes mateixes molècules tenen un efecte letal.

En els últims anys s'han fet diversos experiments comprovant els efectes dels antibiòtics i altres molècules del parvoma a concentracions per sota de les necessàries per inhibir el creixement cel·lular. La majoria dels compostos provats van generar hormesi. Això suggereix que els compostos que sintetitzen constitueixen una xarxa de senyalització, en la qual els receptors per a les petites molècules són estructures macromoleculares de l'interior cel·lular que poden comportar a la transcripció de noves proteïnes. Això deriva a canvis en el metabolisme i/o en el comportament del microorganisme, que podrà adaptar-se així a un ambient en concret i formar, per exemple, un biofilm.

Definició: Hormesi

És un fenomen de resposta a dosi caracteritzat per presentar estimulació quan la dosi és baixa i inhibició quan la dosi és alta. Un contaminant o toxina que produeixin l'efecte d'hormesi té doncs, a baixes dosis l'efecte contrari al que té en dosis més elevades.

És curiós que aquests receptors macromoleculares citoplasmàtics són en realitat el que designem com a dianes d'un antibiòtic. És a dir, els antibiòtics, a dosis baixes, s'uneixen a

aquests receptors que seran, per exemple, els ribosomes o els complexos encarregats de la replicació del material genètic, i els activen, perquè la cèl·lula s'adapti. Si augmentem la dosi, aquests compostos s'uniran igualment als seus mateixos receptors, però causaran la mort del microorganisme.

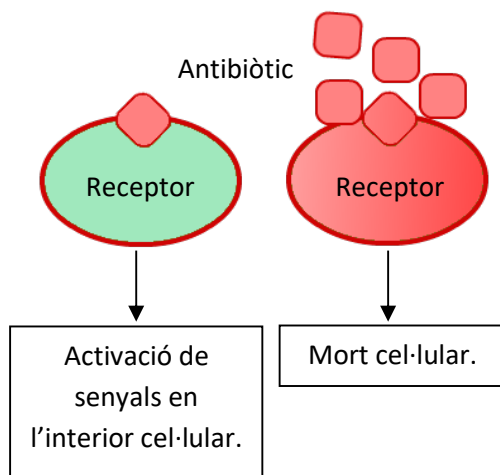


Figura 6: Fenomen d'hormesi

Una dosi baixa d'antibiòtic activa favorablement el receptor, mentre que dosis molt elevades condicionen la supervivència del microorganisme.

Mecanismes de resistència a antibiòtics

La resistència als antibiòtics en la natura

Igual que els antibiòtics no els vam inventar nosaltres, la resistència a ells tampoc. Com hem vist, en la naturalesa hi ha microorganismes que fabriquen antibiòtics per competir amb els del seu entorn. No és d'estranyar, per tant, que en aquests llocs hagin evolucionat bacteris resistents, capaços de sobreviure a aquestes substàncies. Així doncs, la resistència els aporta enormes avantatges i no oblidem que els propis bacteris productors d'antibiòtics han de ser resistents a les substàncies que produeixen, perquè si no fos així, en fabricar-les s'estarien suïcidant.

Amb estudis genètics s'ha vist que la capacitat de produir antibiòtic ve associada amb la presència de gens que codifiquen per a processos d'autoprotecció. És a dir, els clústers que contenen els gens per produir antibiòtic, també contenen els gens per produir proteïnes de resistència. En alguns casos, aquestes proteïnes protectores seran específiques del compost que generen: per exemple, si el seu propi compost entra en el seu interior, tindran eines específiques per provocar modificacions del mateix, eliminant així la seva toxicitat. En altres casos, aquestes proteïnes seran multifuncionals: per exemple, tindran un sistema de bombeig per eliminar qualsevol molècula tòxica i no només la pròpia que produeixen.

També s'ha vist que condicions ambientals adverses i alguns compostos ofensius per als bacteris han conduït a la selecció natural de mecanismes de resistència. De nou, alguns d'aquests mecanismes són específics per al factor concret que provoca el dany, però en altres casos són d'espectre més ampli.

Per exemple, les comunitats microbianes que viuen a l'intestí dels insectes no han estat exposades a antibiòtics, però així i tot tenen propietats de resistència a aquests fàrmacs. Això es deu al fet que certs insectes ingereixen composts que poden ser tòxics per la seva microbiota, de manera que els seus bacteris intestinals s'adapten gràcies a unes bombes d'expulsió activa que els serveixen per treure aquests compostos del seu interior cel·lular. Algunes condicions ambientals com la radiació i la contaminació poden provocar cert estrès sobre els bacteris, de manera que aquestes desenvolupen propietats per protegir-se.

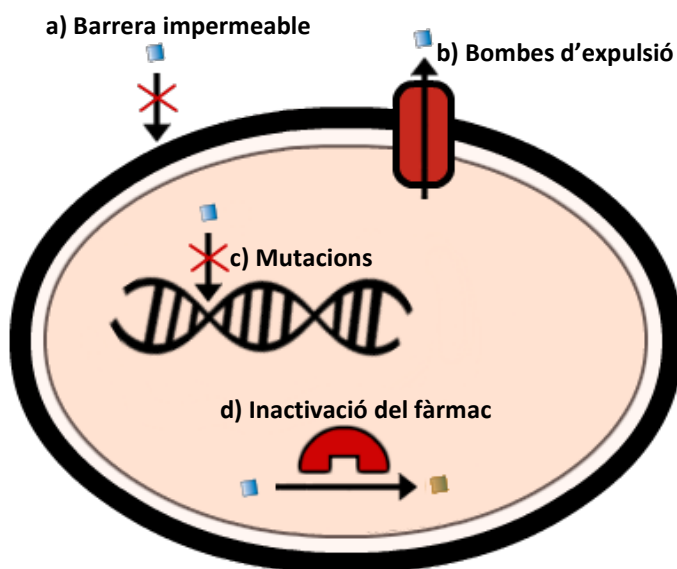
En conclusió, és probable que molts dels gens que confereixen resistència als antibiòtics, en realitat tinguin un altre paper principal en la naturalesa; protegir-se de qualsevol altra adversitat, però, per casualitat, aquest mecanisme també els protegeix dels fàrmacs.

Com aconseguixen evitar els efectes dels antibiòtics?

Ja hem anat comentant que els bacteris acaben desenvolupant diferents mecanismes per defensar-se dels productes tòxics. En alguns casos aquests processos són específics per a una substància en concret, mentre que de vegades disposen de sistemes que abasten moltes molècules nocives per a ells.

Figura 7: Diferents mecanismes de resistència a antibiòtics.

a) Alguns bacteris són resistents a certs antibiòtics (quadradets blaus), perquè tenen una barrera impermeable a ells. **b)** Les bombes d'expulsió actives serveixen per secretar una gran varietat de productes tòxics. **c)** Poden aparèixer mutacions que modifiquen les dianes dels antibiòtics (sense alterar la seva funció en la cèl·lula), de manera que aquests ja no les detecta. **d)** També poden provocar la inactivació de l'antibiòtic mitjançant modificacions d'aquest o degradant-lo directament.



Com es transmeten aquests gens entre bacteris?

Hem vist diferents factors que promouen la selecció de gens que atorguen resistència, però d'on provenen? I, com els adquireixen els bacteris? La resistència als antibiòtics es pot

desenvolupar de diverses formes. Una manera, encara que poc freqüent, és que un bacteri sofreixi una mutació que impedeixi el funcionament de l'antibiòtic. Però el més típic és el que es coneix com a transferència horitzontal de gens (THG). És una forma de transmetre gens, diferent a la que tenim els humans, animals i plantes. En el nostre cas, només existeix la transferència vertical de gens, és a dir, de pares a fills, gràcies a la nostra reproducció sexual. Però els bacteris no tenen sexe pròpiament dit: no existeixen bacteris mascles i femelles. A les hores, els bacteris necessiten algun mecanisme alternatiu per aconseguir el grau de variabilitat genètica que aporta la reproducció sexual que ells no tenen (recordem que en la reproducció sexual es combina el material genètic de dos individus per generar-ne un de diferent, cosa que aporta una gran variabilitat genètica). I aquest mecanisme alternatiu és l'intercanvi d'ADN. Són experts a passar-se els gens els uns als altres, el que es coneix com THG. Així doncs, el problema apareix quan es passen gens que els confereixen resistència als antibiòtics. I és que això de la THG és una cosa molt comuna i que es dona constantment: un sol bacteri pot transmetre un gen de resistència a molts altres, sense tan sols importar si els seus companys són de la seva mateixa espècie..

Pels curiosos: Com funciona la THG?

La THG entre bacteris pot donar-se mitjançant 3 mecanismes: transformació, conjugació o transducció. El més comú d'aquests 3 segurament és la transducció. Aquest mecanisme involucra la participació de bacteriòfags i plasmidis: els gens que atorguen resistents a certs antibiòtics es troben en plasmidis que poden ser transferits de bacteri a bacteri mitjançant un bacteriòfag..

Definició: Plasmidi

Els plasmidis són petites molècules d'ADN circular que es repliquen i transmeten de forma independent de l'ADN cromosòmic del microbi. Si s'integren en l'ADN cromosòmic del bacteri passen a rebre el nom de episomes. No solen contenir informació essencial, sinó que confereixen avantatges al microorganisme com el de resistir l'efecte d'un antibiòtic.

Definició: Bacteriòfag

Els bacteriòfags, també anomenats fags, són virus que infecten exclusivament als bacteris. Són ubics, és a dir, poden trobar-se tant en el sòl, com en l'intestí de persones i animals, en l'aigua de mar, etc. El fag per si sol no pot infectar-nos a nosaltres, però en infectar un bacteri pot provocar la seva mort, o, en alguns casos, fer que aquest expressi alguns dels gens del virus que milloraran les seves propietats. Aquests gens poden codificar per a toxines o per a mecanismes de resistència a antibiòtics. D'aquesta manera, el bacteri serà més perillós per a nosaltres.

Aquest mecanisme genètic es dona constantment en l'ambient (per exemple, en el sòl i en l'aigua). I també dins del nostre intestí entre la flora autòctona i algun bacteri que puguem ingerir.

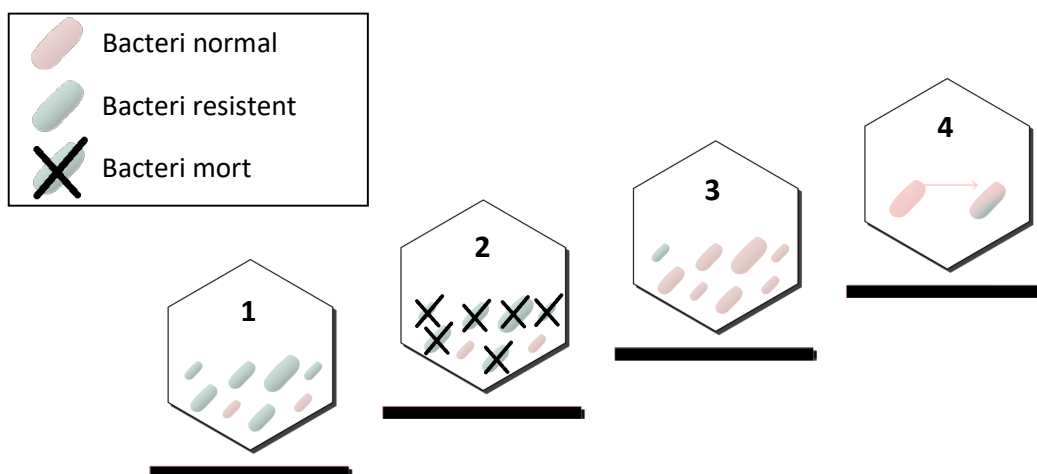
Què pot passar quan prenem un antibiòtic?

Abans hem vist les dianes que tenen els diferents antibiòtics i com tenen la capacitat de limitar les infeccions bacterianes. És cert que alguns són eficaços contra uns patògens, mentre que uns altres ho són per a uns altres. De totes maneres, aquests fàrmacs no solen ser específics per a un sol bacteri, de manera que és probable que també tinguin un efecte sobre la nostra microbiota intestinal si els prenem. I això és quelcom que no volem. La majoria dels bacteris que viuen en el nostre intestí els necessitem per viure. Tenim amb ells una relació simbiòtica en la qual nosaltres els proporcionem un ambient adequat per a la seva replicació i ells ens ajuden a digerir el que mengem, alhora que formen una barrera per impedir que s'instal·lin altres bacteris que podrien ser nocius per a la nostra salut. Així doncs, en prendre antibiòtics afeblim també la nostra flora autòctona i es genera així un espai físic lliure, perquè es pugui instal·lar amb més facilitat un bacteri patògen. Si a més aquest és resistent al fàrmac que estem prenent, les conseqüències poden ser greus. Per això, prendre un antibiòtic al que els bacteris són resistents podria empitjorar la infecció.

Sabies què?

Recomanen prendre iogurt després d'una sessió d'antibiòtics, perquè productes lacto-fermentats com el iogurt fresc, el quefir, la col fermentada i altres, contenen probiòtics.

En alguns casos, s'ha observat que prendre antibiòtic pot posar en alerta a alguns bacteris que canviaran el seu metabolisme. Això passa, per exemple, en algun cas de toxiinfecció alimentària per *E. coli*: en presència d'antibiòtic els bacteris comencen a sintetitzar una toxina que abans no expressaven. La toxina Shiga pot ser letal per a l'ésser humà. Això recorda als canvis metabòlics que es donen en un bacteri quan rep antibiòtic en baixes concentracions i ens demostra que, entendre millor el paper d'aquestes substàncies en l'ambient, podria ajudar-nos a millorar l'ús que en fem d'elles. Per aquestes raons, en molts casos de contaminació alimentària es desaconsella totalment el consum d'antibiòtics, ja que podria empitjorar la infecció per les dues raons anteriors.



Alternatives per combatre infeccions

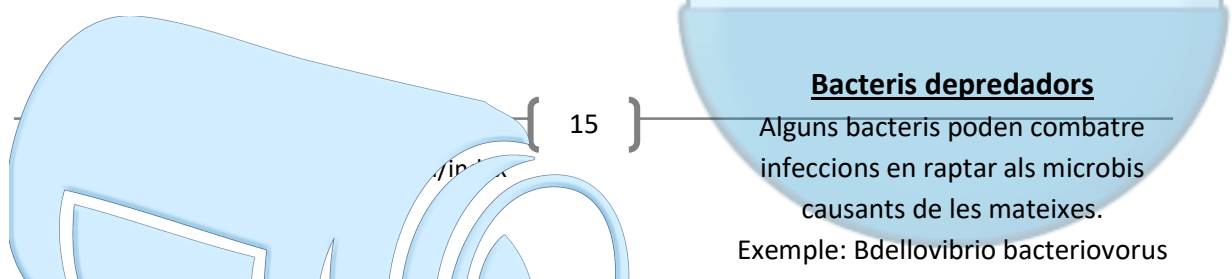
Com hem vist, la resistència als antibiòtics és inevitable, però es pot frenar el seu desenvolupament i dispersió. Hi ha poques iniciatives per solucionar aquest problema i principalment es basen en: d'una banda, trobar nous antibiòtics sense èxit, atès que el cost per desenvolupar aquests fàrmacs és molt alt i corren un gran risc de perdre la seva eficàcia en un període de temps molt curt. D'altra banda, s'ha intentat reduir el consum d'antibiòtics, perquè s'ha vist que això comporta una disminució de resistències. Però en realitat es tracta d'un arma de doble tall, ja que la reducció d'un medicament d'aquest tipus ve associada amb l'augment d'un altre. És com estrènyer un globus per un costat; la bombolla d'aire es col·loca en un altre lloc, de manera que aquesta tècnica sol tenir com resultat l'intercanvi d'un problema de resistència per un altre.

Llavors, el gran repte seria aprendre a utilitzar millor els antibiòtics per evitar l'aparició de resistències, així com trobar també nous mètodes per combatre les infeccions. Mentre investiguem i descobrim com substituir en part els antibiòtics, podem fer grans esforços per alentir el procés en reduir el consum innecessari d'aquests fàrmacs. És necessari conèixer millor el paper dels antibiòtics en la naturalesa i trobar mètodes per poder determinar quan és necessari administrar-los i quan no. La nostra intenció no ha de ser solament la de frenar l'aparició de microorganismes resistents. També és important reduir els costos farmacèutics i la toxicitat que els fàrmacs poden tenir en humans i animals, alhora que preservem la nostra flora intestinal, ja que aquesta no deixa de ser una gran població de bacteris que també són atacats per l'antibiòtic en qüestió que prenem per combatre alguna infecció.

A causa de que la resistència als antibiòtics no és una malaltia, sinó una condició dels bacteris, és complicat recaptar diners per a la seva recerca. Fa falta descobrir nous tipus de tractament front les infeccions bacterianes. Per sort, hi ha alguns grups de recerca que han obtingut resultats molt interessants i algunes de les possibles alternatives ja es troben en fase 2 o 3 d'assajos clínics.

Figura 8: Com es transmeten els gens de resistència entre els bacteris intestinals.

1) Algunes cèl·lules bacterianes que viuen en el cos humà són resistents. **2)** Un antibiòtic que prenem pot provocar la mort de molts bacteris, mentre que els resistents sobreviuen. **3)** Els bacteris resistents a l'antibiòtic es multipliquen. **4)** Els gens de resistència poden transmetre's a altres bacteris.



Fags

Els fags són virus que ataquen als bacteris i porten utilitzant-se en clínica des de 1920 quan els científics de la Unió Soviètica van començar a desenvolupar teràpies amb aquests. Els seus avantatges enfront dels antibiòtics són varis: cada tipus de fag ataca només a un tipus de bacteri, de manera que el tractament no afecta a la flora intestinal. A més, hi ha molts fags en la naturalesa, de manera que, si un bacteri es torna resistent, és fàcil trobar un nou fag que el pugui vèncer.

Pèptids antimicrobians

Plantes, animals i fongs tenen sistemes immunitaris molt diferents, però tots produeixen pèptids (proteïnes petites) que destrueixen bacteris. Els pèptids d'alguns amfibis i rèptils resistent a certes infeccions, podrien utilitzar-se com a nous productes terapèutics.

Exemple: pèptid pexiganan. Sintetitzat a partir d'un pèptid de la pell de granota, ja es troba en fase 3 d'assajos clínics per al tractament de les úlceres de peu en diabètics.

Trampes de lípids

S'ha desenvolupat un esquer per a toxines bacterianes, dissenyat a partir de nanopartícules artificials fetes de lípids. Aquest esquer actua com a cimbell per a les toxines bacterianes aconseguint atrapar-les, segrestar-les i neutralitzar-les, protegint així les cèl·lules de l'hoste. En eliminar les toxines es redueix la gravetat de la infecció bacteriana, donant-li al cos temps, perquè el sistema immunològic elimini als patògens.

Tecnologia CRISPR/Cas9

Aquesta tècnica aprofita una estratègia que utilitzen molts bacteris per combatre als fags que les estan envaint. Els bacteris detecten el material genètic del virus i generen una seqüència curta d'ARN que coincideix amb el genoma invasor. Aquest fragment d'ARN s'uneix a l'ADN del virus i 'crida' a l'enzim Cas9, perquè talli el material genètic del virus. És una cosa així com unes tisores moleculars molt precises capaces de tallar qualsevol molècula d'ADN. Els científics estan dissenyant unes seqüències semblants, perquè ataquin al genoma dels bacteris.

Metalls

El coure i la plata són els antimicrobians més antics. Ja els utilitzaven els antics reis perses per desinfectar aliments i aigua. S'està explorant l'ús de nanopartícules metàl·liques com a antimicrobians, tot i que els metalls s'acumulen en el cos i poden arribar a ser molt tòxics, per la

Enzims que ataquen bacteris

Científics han trobat un compost antimicrobià nou i inusual extret d'un microorganisme marí en els sediments de la costa de Califòrnia. L'estructura química

Una nova via per combatre infeccions bacterianes intracel·lulars

A Barcelona trobem al grup de recerca liderat per l'Annabel Valledor Fernández, investigadora i professora de la Universitat de Barcelona. Amb el seu grup de recerca d'immunologia va obtenir uns resultats molt interessants a principis d'any, que també obren més portes per trobar nous mètodes amb els que combatre les infeccions bacterianes. Per entendre bé els resultats d'aquesta recerca, abans cal aclarir dos conceptes:

- El paper dels macròfags en una infecció.
- Els receptors nuclears.

El paper dels macròfags

Fins ara hem vist com un antibiòtic actua sobre els bacteris i com aquests poden escapar del seu atac, però no s'ha d'oblidar que abans de necessitar qualsevol fàrmac per combatre una infecció, el nostre cos té les seves pròpies eines per lluitar. Una de les més importants en la batalla contra els bacteris són els macròfags.

Els macròfags són cèl·lules del sistema immunitari que fagociten els cossos estranys per poder digerir-los en el seu interior i eliminar-los. Els bacteris són un tipus de cos estrany que el nostre organisme detecta i vol eliminar. Així doncs, quan entren bacteris enemics en el nostre cos, s'envia als macròfags a través del sistema sanguini, perquè se'ls 'mengin'. De totes maneres, hi ha alguns bacteris que tenen mecanismes per sortir il·lesos del sistema immunitari. Algunes soques bacterianes poden ser fagocitades pel macròfag, però, una vegada en el seu interior, eviten ser digerides i utilitzen al macròfag com a nau per replicar-se i per viatjar a través de tot el cos. Quan arriben a un punt d'interès, és a dir, a algun òrgan, tenen la capacitat de sortir de la cèl·lula hoste i escampar la infecció.

Així doncs, els macròfags lluiten contra microorganismes invasors, però de vegades també són un nínxol preferencial per a la replicació de molts bacteris. I és que, en alguns casos, els microorganismes patògens envaeixen activament als macròfags! Per exemple, *Salmonella enterica* serovar Typhimurium (*S. Typhimurium*) fomenta la seva pròpia captació per aquestes cèl·lules fagocítiques. El patògen transforma el compartiment mitjançant el qual és absorbit, de manera que pot replicar-se tranquil·lament a l'interior de la cèl·lula hoste sense que aquesta ho detecti. Després indueix el seu alliberament per poder disseminar-se.

Els receptors nuclears

Un receptor nuclear és una proteïna que es troba adherida a l'ADN i que pot interaccionar amb algun lligant específic. Quan el lligant adequat s'uneix a aquest receptor, pot activar-se la transcripció del fragment d'ADN concret al que està unit. Així s'inicia tota una via de successos dins de la cèl·lula. Un exemple és el receptor nuclear LXR.

Un cop aclarits els conceptes anteriors, podrem entendre els avanços de l'equip de recerca d'immunologia de la Universitat de Barcelona.

El grup dirigit per Anabel ha descobert que en estimular el receptor nuclear LXR dels macròfags s'activa una sèrie de mecanismes que acaba limitant la infecció bacteriana. Això ocorre gràcies a que la via de successos que s'inicia en la cèl·lula, provoca una disminució d'una molècula de l'interior cel·lular que rep el nom de NAD⁺. En disminuir aquest NAD⁺, el bacteri no podrà dur a terme les modificacions del compartiment amb el qual és absorbit a l'interior del macròfag i ja no passarà desapercebut.

Els investigadors han observat que en activar els receptors nuclears LXR hi ha una millora dels signes clínics de la infecció in vivo per *Salmonella Typhimurium*. De moment, aquests experiments solament s'han realitzat en ratolins.

Entrevista a Annabel Valledor Fernández



Annabel Valledor Fernández

És doctora i llicenciada en Biologia, ha fet un màster en Immunologia i és professora d'aquesta matèria a la Facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona. Porta 23 anys investigant i actualment està esbrinant les diferents funcions d'una família de molècules en la que trobem el receptor nuclear LXR. La seva última publicació al febrer de 2017 va ser 'El receptor nuclear LXR en la resposta immunitària/inflamatoria'.

1. ¿Crees que la resistencia a los antibióticos es una amenaza que acabará con la humanidad?

Acabar con la humanidad quizás sea una afirmación algo agresiva. De todas formas, es cierto que desde la OMS nos han alertado de que para el año 2050 las muertes por resistencia a los antibióticos superarán las muertes de cáncer.

2. Y esto, ¿cuántas muertes supondría?

Si la progresión de resistencia a antibióticos sigue como ahora, predicen que habrá 10 millones de muertes al año a nivel mundial.

3. ¿Estamos a tiempo de revertir esta situación si a partir de ahora empezamos a hacer un mejor uso de estos fármacos?

Es cierto que en algunas partes del mundo se hace un uso irresponsable de los antibióticos, pero los microorganismos se ven beneficiados al mutar y hacerse resistentes. Por lo tanto, es una situación inevitable. Hacer un abuso acelera esta situación, pero hacer un consumo responsable no significa que al final del camino no nos encontremos con lo mismo. Es una cuestión de tiempo: como más abusamos, antes aparece la resistencia.

4. Entonces, es imprescindible buscar nuevas herramientas.

Efectivamente. Los antibióticos han sido muy eficaces, porque van dirigidos directamente a matar el microorganismo que nos causa una enfermedad. El uso de estos fármacos ha sido muy cómodo, eficaz y eficiente y quizás esto ha provocado que la investigación de alternativas se paralizara. Ahora estamos viendo que los antibióticos no tendrán una vida eterna. Quizás sea el momento de encontrar terapias alternativas combinadas.

5. ¿Cómo por ejemplo?

Por ejemplo, la 'Host-directed Therapy', que se basa en buscar mecanismos que promuevan las acciones defensivas del propio cuerpo. Sería bueno combinar esto con nuevos fármacos, seguramente no tan eficaces como los antibióticos, pero que puedan frenar el microorganismo o disminuir su virulencia. Combinar ambas terapias.

6. ¿Y por qué es tan interesante lo que habéis descubierto vosotros?

Lo que hemos encontrado abre las puertas a una posible manera de proteger al individuo contra la entrada de algunos patógenos. Es efectivo contra la capacidad de invadir nuestras células que tienen algunas bacterias.

7. ¿Hay muchas bacterias que son intracelulares?

Bastantes. Estas bacterias se aprovechan de nuestras células fagocíticas: los macrófagos. Es decir, las células que están más capacitadas para destruir estos microorganismos, paradójicamente, ofrecen un entorno adecuado a nivel metabólico para el microorganismo.

8. Y así puede viajar por todo el cuerpo.

Efectivamente. Utiliza al macrófago durante un tiempo, después se deshace de él e infecta otras células.

9. ¿Por qué decidieron empezar a investigar en esta línea?

Estábamos explorando las funciones biológicas de una familia en la que encontramos el receptor nuclear LXR y partíamos de resultados previos que nos hacían dudar de si la activación de estos receptores tendría efectos positivos o negativos sobre la infección. No sabíamos si su activación empeoraría o mejoraría los síntomas, así que decidimos ver qué ocurría con la interacción entre el microorganismo y el macrófago al activar los LXRs.

10. Entonces, ¿estos resultados tan prometedores fueron una sorpresa?

Nuestros conocimientos previos nos daban esperanzas para creer que la vía LXR sería una vía protectora, pero había otras publicaciones que nos hacían dudar.

11. ¿Cómo por ejemplo?

Pues había evidencias de que la vía de LXR es antiinflamatoria, algo que también hemos observado en nuestros experimentos. Y claro, la inflamación, en cierta forma es necesaria para combatir al patógeno. Si se disminuye gran parte de la actividad inflamatoria se elimina una herramienta del sistema inmunitario para combatir la infección. Pero vimos que aun y frenando la inflamación, la activación de la vía LXR induce otro mecanismo de defensa, independiente de esta.

12. ¿Se trata de un enzima?

Sí, se induce la expresión de una molécula que se sitúa en la membrana de la célula y tiene función de enzima. Este enzima consume un metabolito que es el NAD⁺ y evita

de esta forma que la bacteria logre entrar eficientemente en la célula. Algunas cepas bacterianas tienen la capacidad de modificar el citoesqueleto de la célula huésped para entrar en su interior a través de unos compartimientos especiales que modifican para pasar desapercibidas. Al disminuir el NAD⁺, la bacteria tiene dificultades para manipular el citoesqueleto, con lo que no podrá invadir la célula.

13. Y entonces, ¿qué ocurre?

Disminuye la entrada de estas bacterias en las células donde necesitan hacer vida intracelular, por lo que quedan desprotegidas en la circulación. El sistema inmunitario tiene otras células como los neutrófilos que las detectarán y se las comerán.

14. ¿Y las bacterias no se pueden aprovechar también de los neutrófilos?

El neutrófilo no es un lugar adecuado para la proliferación de las bacterias, porque es una célula que induce su suicidio. No vive tanto como los macrófagos.

15. Y los macrófagos quedan protegidos.

No es una protección total: es una disminución de la cantidad de bacteria que puede entrar en la célula, lo que proporciona el tiempo suficiente para la activación del sistema adaptativo. Este es el de los linfocitos y los anticuerpos. Una vez los anticuerpos se unen a las bacterias, los macrófagos podrán fagocitar los complejos bacteria-anticuerpo y degradarlos por una vía convencional mediada por anticuerpos, independiente de la activación de la vía LXR.

16. Entonces, esto sería mejor que un antibiótico, ¿no? Porque el antibiótico mata a la bacteria y en cambio, en este caso estamos motivando a nuestro cuerpo para que haga más trabajo.

Por esta razón sí, pero es posible que este tipo de terapia deba ir acompañada con agentes que disminuyan la virulencia de las bacterias. Puede ser que contra las infecciones muy virulentas no tengamos suficiente activando sólo la potencia del sistema inmunitario y protegiéndolo. Sería mejor combinarlo con terapias que neutralizaran parte de la virulencia de la bacteria.

17. Después de un descubrimiento como este, ¿cómo continúa la cosa hasta llegar al mercado?

De momento, hemos obtenido estos resultados en ratones. Ahora ya hemos empezado a hacer pruebas con células derivadas de sangre humana de donantes. Estamos generando macrófagos y mirando si podemos proteger estas células del sistema inmunitario i contra qué patógenos. Cuando esto se haya determinado tendremos que decidir si damos el siguiente paso: ir a visitar una empresa.

18. ¿En qué momento quieren involucrarse las farmacéuticas?

Si ven que obtendrán un buen rendimiento, aceptan rápido. Lo que pasa es que aún no tenemos un fármaco que esté preparado para entrar en ensayos clínicos. Se han creado varios, pero de momento todos tienen efectos secundarios.

19. ¿Esto es porque el receptor nuclear LXR se encuentra en muchas partes del cuerpo?

Exacto, y tiene muchas otras funciones. Entonces, antes de pasar a clínica se tendría que diseñar un fármaco específico de estas moléculas para que se activen unas funciones y no otras.

20. Suena complicado.

De momento estamos viendo cuál es la función de la molécula LXR. Hace falta encontrar un activador de esta receptor apropiado que no cause efectos secundarios incompatibles. La diana es correcta, pero hace falta que el agente activador también los sea.

21. ¿Cuáles son los efectos secundarios?

En relación al metabolismo lipídico, aumentan los niveles de triglicéridos en sangre cuando se activa este receptor nuclear a nivel del hígado. Además, también se han encontrado efectos secundarios a nivel del sistema nervioso central. Hay que seguir investigando.

22. ¿Cómo tiene que ser el fármaco para que active una vía y no otra, si ambas dependen de la activación de LXR?

Cuando estos ligandos se unen al LXR para activarlo, no lo hacen solos. Necesitan reclutar compañeros. El posible fármaco se une a una especie de bolsillo del receptor LXR, causándole un cambio conformacional. Dependiendo de cómo sea este cambio, se verán atraídas unas moléculas u otras. Según cuáles sean estas compañeras, se activarán unos promotores u otros y, consecuentemente, puede que se activen unas vías u otras.

23. Hay muchos pasos desde la activación del LXR hasta su función final deseada, ¿no?

Exacto, y, a lo mejor, nos podemos saltar alguno de estos pasos; ir a buscar el siguiente de la cadena de sucesos para llegar a la función biológica final sobre la que queremos impactar, evitando así la activación de las vías indeseadas. Cuando se exploran estos mecanismos, puede ser que las moléculas con las que se trabaja no lleguen a ser las dianas farmacológicas adecuadas, pero el conocimiento que se genera abre las puertas a los siguientes pasos.

24. Así pues, se presentan muchas opciones para todo aquel que quiera investigar.

Efectivamente. Todo lo que sea aportar conocimiento y desglosar el trayecto de cómo la activación de una molécula acaba con una función biológica es importante para poder acabar identificando la diana perfecta. El conocimiento es necesario y sin el conocimiento no podemos avanzar.

25. Lleva 23 años investigando, pero, concretamente sobre este tema, ¿cuántos?

Siempre me he movido en el ámbito del sistema inmunitario y en el de la inflamación, pero, sobre los experimentos que nos han llevado a concluir los datos que se publicaron en febrero, llevamos 7 años.

26. ¿Y cuántos quedan para que esto pueda llegar a la clínica?

Con las herramientas farmacológicas que tenemos hoy en día el salto a la clínica no lo podemos hacer, aunque obtengamos resultados buenísimos con las muestras de sangre humana. Nos hace falta un fármaco adecuado.

27. Pero, ¿llegaremos a tiempo para el 2050?

¡Yo creo que sí! Se están poniendo muchos esfuerzos en mejorar estos compuestos que se unen a los LXRs, porque no es sólo una buena diana contra la infección, sino también para otras enfermedades.

28. ¿A sí?

En el laboratorio estamos identificando diferentes funciones biológicas del LXR. Una de ellas es a nivel de la infección pero tenemos otros proyectos en relación por ejemplo al cáncer. Además, como se la identificó inicialmente fue en el contexto de la aterosclerosis. Es una diana buenísima para esta enfermedad, si no es la mejor. Hay muchas personas intentando encontrar un buen fármaco para activar el LXR esquivando sus efectos secundarios indeseados.

29. ¿De dónde sale la subvención para esta investigación?

Del Ministerio de Economía y Competitividad, pero ha sido poca. Hemos tenido que exprimir mucho el proyecto e incluso un becario siguió trabajando un tiempo sin cobrar nada.

30. ¿Y la población no puede hacer donaciones a investigaciones como esta por su cuenta?

Sí, a través de actividades de mecenazgo. La 'Marató de TV3' es un ejemplo. También se puede contactar con universidades directamente o con fundaciones que financian unos cuantos proyectos en concreto como la 'Fundació Bosch i Gimpera'. Los investigadores pueden solicitar entrar en estos programas.

31. ¿Y vosotros estáis allí?

Lo estaremos muy pronto. Pero familias, empresarios, quien quiera puede contribuir contactando con el grupo de investigación. Claro que todo tiene que ser de forma legal y por suerte la universidad tiene las vías para hacerlo posible.

32. Tengo la sensación de que ocurre algo parecido al cambio climático: se habla de que hay un gran problema pero parece que casi no se hace nada para solucionarlo. ¿Por qué ocurre esto?

Sí, es curioso. Desde la OMS recibimos muchas alertas pero a nivel europeo no está pasando gran cosa. Yo creo que vamos lentos. Somos una especie de reacción tardía. Esperamos a tener el problema encima en vez de avanzarnos a este. De todas formas, la edición de la 'Marató de TV3' de este año se centrará en las infecciones. Y dentro de las infecciones está también el concepto de resistencia. Poco a poco se irá avanzando.

33. Entonces, como ciudadanos, ¿qué podemos hacer para disminuir el problema de la resistencia?

Por ejemplo, se puede participar en actividades de mecenazgo o ponerse en contacto con grupos de investigación directamente. También hay que vigilar a quién se vota: algunos partidos políticos tienen sensibilidad cero por la investigación. Pese a la crisis económica, si el partido que hemos tenido de gobierno en España hubiera tenido una mayor sensibilidad por el I+D, el tejido científico no habría caído tan bajo. Cuando uno pone su voto en la urna también tiene que considerar esto.

34. ¿Y en cuánto a salud?

Hay que dejarse asesorar por expertos. Hoy en día está proliferando mucho la mala información.

35. ¿Internet?

Sí, en parte. Es un acceso muy fácil a la información pero también a la mala información. Hay un conjunto de personas sin conocimientos científicos que venden la moto a la gente de mala manera y esta se deja llevar por sus ideas.

36. ¿Por ejemplo?

Las teorías conspiratorias contra las farmacéuticas. Y yo no digo que no están aquí para hacer dinero, pero también lo están las empresas que venden coches y todos vamos en coche. Estas teorías influyen en las decisiones que toman las personas. Por ejemplo, relacionado con la resistencia a los antibióticos, hay una parte de la población que decide no vacunar a sus hijos y esto es problemático: tendremos un grupo de personas susceptible a contraer algunas infecciones que serán resistentes a los antibióticos. Estamos dando un caldo de cultivo a ciertas bacterias que podríamos estar eliminando mediante unos sistemas que son efectivos y, además, estos microorganismos se están volviendo resistentes a los antibióticos.

37. La situación parece grave. ¿Cómo debería informarse la gente?

Falta educación en salud en general, partiendo de los colegios. Hace falta explicar a niños y a familias que existe el sistema inmunológico y que se le puede educar para que combata con facilidad las posibles infecciones. La sociedad debe entender que cuando hay una campaña de vacunación no estamos intentando engañar a nadie, sino que estamos dando una herramienta muy potente a la población. Menos internet y más educación de la buena.

38. Y no ser tan mal pensado.

Exacto. El objetivo principal de científicos y médicos no es ganar dinero. Si fuera así no escogeríamos esta profesión. Estamos aquí por el bien de la sociedad.

39. No hay nada más satisfactorio para un investigador que obtener buenos resultados en su experimento.

Cuando investigo, no lo hago pensando en que va a beneficiarme económicamente. Pienso en cómo solucionar un problema. El problema está allí y yo planteo alternativas; busco, exploro, identifico y a lo mejor exploto, pero no lo hago por la recompensación económica. Lo hago porque quiero un bien para la sociedad. Claro que tiene que haber una empresa potente que pueda hacerse cargo de dar el paso a clínica. Esta empresa necesita tener un rendimiento económico para hacerlo, porque sino nadie lo haría. Generar un medicamento es carísimo con todo lo que supone su desarrollo desde el inicio hasta el final y es algo que la sociedad tiene que ver.

Bibliografia:

ALLEN, H.; DONATO, J.; WANG, H.; CLOUD-HANSEN, K.; DAVIES, J.; HANDELSMAN, J. (2010) *Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments*. Nature Reviews Microbiology, Vol. 8(4):251-9. doi: 10.1038/nrmicro2312. Epub 2010 Mar 1.

ALMEIDA, M Cystic Fibrosis News Today [consulta online]
<https://cysticfibrosisnewstoday.com/gallium-for-cf-lung-infections/>

AUSTIN, D. J.; KRISTINSSON, K. G.; ANDERSON, R. M. (1999) *The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance*. Proc. Natl Acad. Sci. USA 96, 1152–1156.

BASSLER B, et al. (2006) Bacterially speaking. Cell; 125: 237-246.

BEUTIN, L.; MARTIN, A. (2012) *Outbreak of Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) O104: H4 infection in Germany causes a paradigm shift with regard to human pathogenicity of STEC strains*. J Food Prot., 75:408–418.

BHULLAR K, et al. (2012) *Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome*. PLoS ONE; 7: e34953. Doi:10.1371/journal.pone.0034953.

CALABRESE, E. J.; BALDWIN, L. A. (2002) *Defining hormesis*. Hum. Exp. Toxicol. 21, 91–97.

COMISIÓN EUROPEA. Eurobarómetro Especial 445, Resistencia Antimicrobiana, España. 2013

COMISIÓN EUROPEA. Eurobarómetro Especial 445, Resistencia Antimicrobiana, España. Abril 2016.

CONSUMER REPORTS [consulta online] <http://consumerhealthchoices.org/depth-antibiotics/>

DAVIES, J. (1998) *Unanswered questions concerning antibiotic resistance*. Clin. Microbiol. Infect. 4, 2–3.

DAVIES, J. et al. (2011) *Introducing the parvome: bioactive compounds in the microbial world*. ACS Chem Biol; 7: 252-259.

D'Costa VM, et al. (2011) *Antibiotic resistance is ancient*. Nature 477: 457-461.

GOULD, I. M. (2007) *Antimicrobials: an endangered species?* International Journal of Antimicrobial Agents; 30:383 4.

GOULD, I.M. (2008) *The epidemiology of antibiotic resistance*. International Journal of Antimicrobial Agents; 32(Suppl 1):S2 9.

GOULD, I. M. (2009) *Antibiotic resistance: the perfect storm*. International Journal of Antimicrobial Agents 34, S3 S2-S5

GYLES, C.; BOERLIN, P. (2014). *Horizontally Transferred Genetic Elements and Their Role in Pathogenesis of Bacterial Disease*. Veterinary Pathology, Vol. 51(2) 328-340.

- FLEMING, A. (1992) *On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae*. *Br. J. Exp. Pathol.* 10, 226–236.
- HENKE, J. M.; BASSLER, B. L. (2004) *Bacterial social engagements*. *Trends Cell Biol.* 14, 648–656.
- HUANG, J.; BRUMELL, J.; (2014) *Bacteria-autophagy interplay: a battle for survival*. *Nature Reviews Microbiology*, Vol. 12, 101-114.
- ISGlobal: Resistencia Antimicrobiana [consulta online]
- JESSICA, M. A.; ALISON, J.; DAVID, O.; LAURA, J. V. (2014) *Molecular mechanisms of antibiotic resistance*. *Nature Reviews Microbiologist*, Vol. 13, 42-51.
- MARTINEZ, J. L. *et al.* (2009) *Functional role of bacterial multidrug efflux pumps in microbial natural ecosystems*. *FEMS Microbiol. Rev.* 33, 430–449.
- OMS (Organización Mundial de la Salud) *Antimicrobial resistance: Global report on surveillance 2014*.
- O'NEIL, J. (2014). *Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations*. United Kingdom.
- REARDON, S. (2015) *Antibiotic alternatives rev up bacterial arms race*. *Nature* 521, 402-403.
- ROLLAND, R. M.; HAUSFATER, G.; MARSHALL, B.; LEVY, S. B. (1985) *Antibiotic-resistant bacteria in wild primates: increased prevalence in baboons feeding on human refuse*. *Appl. Environ. Microbiol.* 49, 791–794
- RYAN, R. P.; DOW, J. M. (2008) *Diffusible signals and interspecies communication in bacteria*. *Microbiology* 154, 1845–1858.
- SANCHES, LA; GOMES, MDS; TEIXEIRA, RHF; OLIVEIRA, MGX; VIEIRA, MAM; GOMES, TAT; KNOBL, T (2017) *Captive wild birds as reservoirs of enteropathogenic E. Coli (EPEC) and Shiga-toxin producing E. Coli (STEC)*. S1517-8382(16)30822-X. doi: 10.1016/j.bjm.2017.03.003.
- TOTH M *et al.* (2010) *An antibiotic-resistance enzyme from a deep-sea bacterium*. *J Am Chem Soc*; 132: 816-823
- VALLEDOR, F.; MATALONGA, J.; GLARIA, E.; BRESQUE, M.; ESCANDE, C.; CARBÓ, JM.; KIEFER, K.; VICENTE, R.; LEÓN, TE.; BECEIRO, S.; PASCUAL-GARCÍA, M.; SERRET, J.; SANJURJO, L.; MORÓN-ROS, S.; RIERA, A.; PAYTUBI, S.; JUAREZ, A.; SOTILLO, F.; LINDBOM, L.; CAELLES, C.; SARRIAS, M.R.; SANCHO, J.; CASTRILLO, A.; CHINI, E.N.; (2007) *The Nuclear Receptor LXR Limits Bacterial Infection of Host Macrophages through a Mechanism that Impacts Cellular NAD Metabolism*. *Cell Rep.* Jan 31; 18(5):1241-1255. doi: 10.1016/j.celrep.2017.01.007.
- WILLEY, J. M. *et al.* (2009) *Microbiología: séptima edición*. (McGraw/Hill Interamericana de España).
- WITTE, W. (1998) *Medical consequences of antibiotic use in agriculture*. *Science* 279, 996–997.