

## Las bacterias contraatacan

Isabel Parunella Aguiló



La pandemia de la resistencia a antibióticos amenaza con poner fin a la era dorada de la terapia con estos fármacos. Está poniendo en riesgo los avances conseguidos en salud global en las últimas décadas y está aumentando los costes de los sistemas de salud. Nuestra capacidad de tratar enfermedades infecciosas se ve mermada a alta velocidad, algo que cada vez nos cuesta más vidas; cada vez hay más víctimas y más pacientes de una enfermedad que no existe como tal. De momento, la investigación de nuevos métodos para combatir infecciones es mínima, pero en la Universidad de Barcelona tenemos la suerte de tener al grupo de investigación de inmunología dirigido por Annabel Valledor Fernández. A principios de año descubrieron una posible nueva vía para luchar contra muchas infecciones bacterianas.

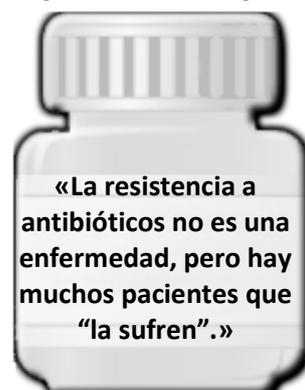
### La resistencia a los antibióticos

#### *Definición*

La resistencia a antibióticos es un proceso natural por el cual las bacterias desarrollan mecanismos y propiedades que las hacen inmunes a los fármacos que se utilizan para combatirlos. De esta forma, el patógeno ya no se ve afectado por un antibiótico al que anteriormente era sensible.

#### *Motivos de preocupación mundial*

La pandemia de la resistencia a antibióticos amenaza con poner fin a la era dorada de la terapia con estos fármacos. Está poniendo en riesgo los avances conseguidos en salud global en las últimas décadas y está aumentando los costes de los sistemas de salud. Cuando las infecciones se vuelven resistentes a medicamentos de primera línea, hay que utilizar terapias más caras. Además, la mayor duración de la enfermedad y del tratamiento, supone un mayor coste de la atención sanitaria y un aumento de la carga económica para las familias y las sociedades. Así pues, la resistencia a antibióticos está poniendo en riesgo nuestra capacidad de tratar enfermedades infecciosas, lo que nos conduce a que cada vez sean más las vidas que se llevan. Cada vez hay más víctimas y más pacientes de una enfermedad que no existe como tal.



### Las cuatro causas

Las bacterias se están volviendo cada vez más resistentes, una amenaza que se ha llegado a comparar con las guerras de destrucción masiva a nivel sanitario y económico. Por lo tanto, es un problema muy importante y es fundamental que la sociedad lo conozca y que sepa cuáles son las cuatro causas que nos han llevado a esta situación:



1) Se ha hecho un uso inadecuado y excesivo de los antibióticos, es decir, que se recetan antibióticos en situaciones en las que no se requieren, o hay farmacias que venden estos medicamentos sin receta médica. Tal vez sea la causa más conocida popularmente, aunque este problema no se da solo en la esfera humana: el inconveniente más importante lo tenemos en la ganadería. Naturalmente, los animales deben ser tratados cuando están enfermos y necesitan antibióticos, pero el problema nace cuando se empiezan a utilizar estos fármacos de forma preventiva y en exceso. Esto sucede, ya que, para producir mucha cantidad de carne, se tienen muchos animales muy juntos y en estos casos es necesario dar fármacos para que no enfermen y mueran todos. Además, cuando se empezó a administrar antibiótico regularmente con la alimentación del ganado, se observó que los animales crecían más, por lo que no sólo no enfermaban, sino que aumentaba también la producción. Es algo que sucede a nivel mundial, aunque ya se ha empezado a prohibir el mal uso de estos fármacos y hay muchos granjeros que hacen todo lo posible para hacer un uso correcto de los antibióticos.

2) La globalización, las importaciones y exportaciones, los largos viajes, etc., todo esto promueve la diseminación de las bacterias resistentes, de manera que ha incrementado la incidencia de la aparición de estos microorganismos multiresistentes. Antes aparecían sólo en un lugar concreto del mundo, pero ahora, en poco tiempo pueden llegar a cualquier parte del planeta. Esta diseminación se da a través de numerosas vías (figuras 1 y 2).

#### ¿Sabías qué?

Los establecimientos de comida rápida como *McDonalds*, *Subway* y *KFC* han tomado iniciativas de comprar carne libre de antibióticos. De todas formas, esta política sólo se aplica a un mero 2% de sus locales.

#### Las 4 causas de la resistencia a los antibióticos:

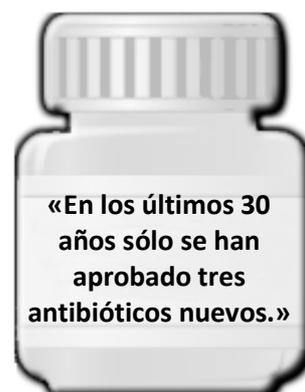
El abuso de antibióticos en pacientes, pero sobre todo en el ámbito de la ganadería.

La globalización promueve la diseminación a gran escala de las bacterias multiresistentes.

La disminución de nuevos antibióticos y de farmacéuticas que los investigan.

La falta de herramientas rápidas y baratas para saber si se trata de un microorganismo tratable con antibiótico o no.

- 3) Los expertos llaman a esta situación «La tormenta perfecta», una tormenta que podría acabar con los antibióticos: mientras tenemos un incremento de infecciones multiresistentes, hay a la vez una disminución gradual de nuevos antibióticos para combatir estas infecciones. Cada vez son menos las compañías farmacéuticas que investigan el desarrollo de nuevos antibióticos. La inversión que supone es demasiado grande y no llega a rentabilizarse, puesto que antes de que se recuperen los gastos de desarrollo de la nueva molécula, aparece una resistencia y deja de ser eficaz.



- 4) Hay una falta de herramientas de diagnóstico rápidas y baratas para diagnosticar infecciones en las que no hay que administrar antibiótico, es decir, cuando se trata de una infección vírica. Por ejemplo, cuando vamos a una consulta al médico con síntomas de resfriado faltan métodos que permitan diagnosticar el resfriado vírico y que, por lo tanto, no hace falta antibiótico para tratar la enfermedad. Necesitamos un kit rápido, parecido a la prueba de embarazo, para acertar mejor los diagnósticos.

### La era post-antibiótica

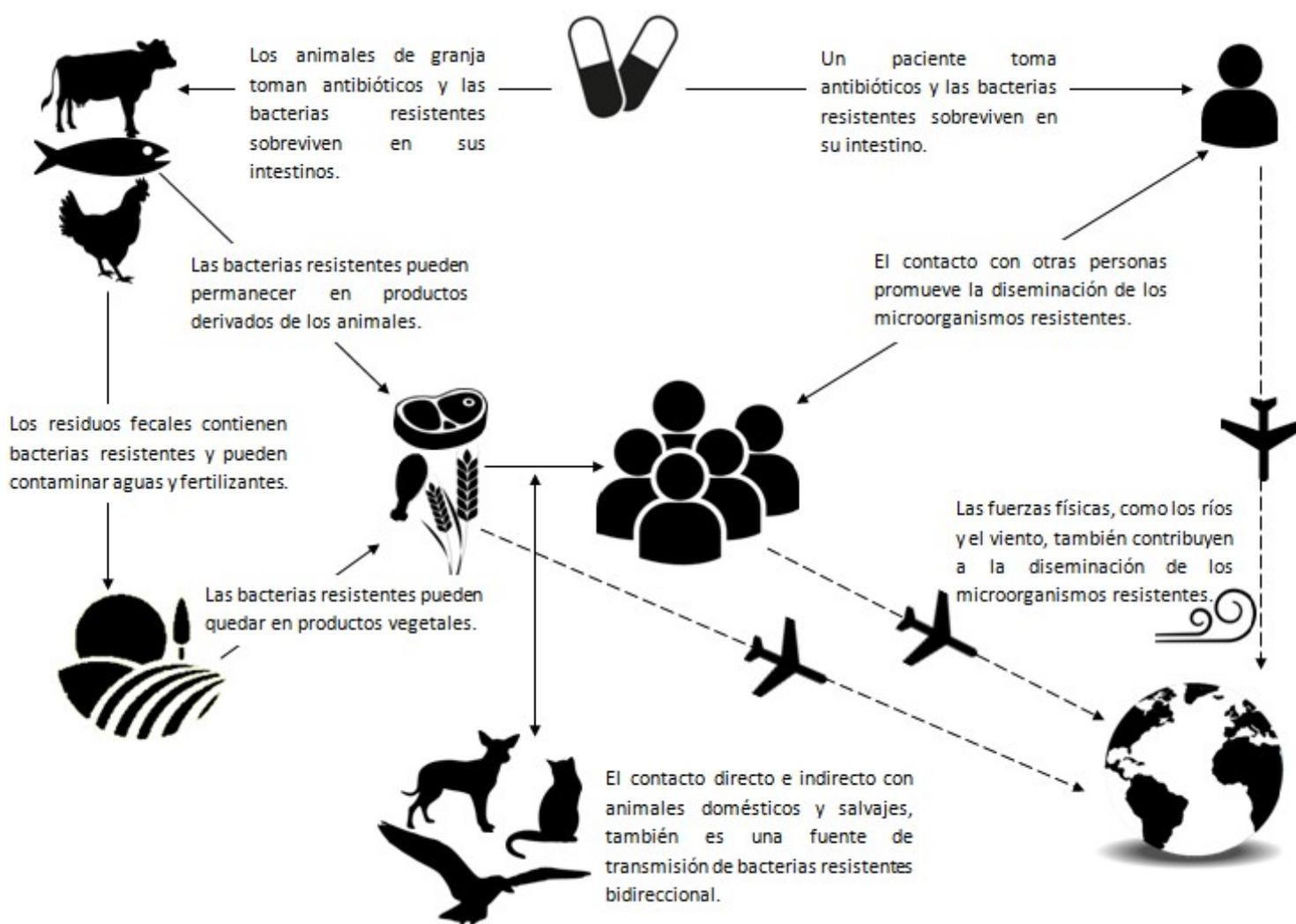
Quizás nos encontramos al final de la edad de oro de la terapia con antibióticos que ha sido testigo del desarrollo de procedimientos inmunosupresores y terapéuticos agresivos. El gran potencial de estos fármacos y los avances que han supuesto para la medicina nos ha llevado a menospreciar el peligro de las infecciones. La creencia de que los antibióticos lo curan todo nos ha conducido a una situación en la que las infecciones adquiridas en hospitales y las resistencias a los antibióticos van de la mano y se alimentan las unas de las otras causando un gran número de víctimas. Empezamos a vislumbrar una época en la que muchos antibióticos están perdiendo su eficacia, debido a la aparición de bacterias que resisten sus efectos. Incluso la OMS se ha puesto en alerta, y es que en los hospitales hay pacientes de muy difícil tratamiento, cada vez son más las muertes que se dan debido a simples infecciones que no pueden curarse con ningún antibiótico. Hemos llegado a recuperar antibióticos que ya no se utilizaban debido a su toxicidad, porque no hay otra alternativa. Nos estamos acercando a la era post-antibiótica. ¿Qué nos depara esta nueva era? Los antibióticos son fundamentales no solo para tratar infecciones como neumonías. Han mejorado el pronóstico de madres y niños en los partos complicados. En el momento en el que Fleming descubrió la Penicilina, el primer antibiótico, todo cambió: desde entonces existen los niños pre-término y muchas más mujeres sobreviven a los partos. Además, estos medicamentos son fundamentales para la cirugía; son necesarios desde la intervención más simple hasta para colocar una prótesis de cadera o rodilla. Sin antibióticos ya no se podrían poner las prótesis. Además, en la medicina más moderna tenemos terapias como la quimioterapia y el trasplante de órganos sólidos que también serían imposibles en ausencia de antibióticos. Así pues, la medicina daría un gran paso atrás. Es a lo que nos estamos exponiendo si la resistencia a los antibióticos sigue adelante.



## El ecosistema de las resistencias a los antibióticos

La capacidad que tienen los microorganismos de ser resistentes a ciertos antibióticos reside en unos genes especiales que les otorgan esta propiedad. Estos genes de resistencia existen de forma natural en el ambiente, pero aumentan en presencia de la presión selectiva que pueden generar diversos factores. Los humanos hemos aumentado mucho esta presión selectiva sobre las bacterias y sus genes de resistencia, debido a las grandes cantidades de antibióticos que producimos, consumimos y que aplicamos tanto en medicina como en agricultura. Además, otros factores, como las fuerzas físicas y biológicas, contribuyen a la diseminación de resistencias a través de largas distancias.

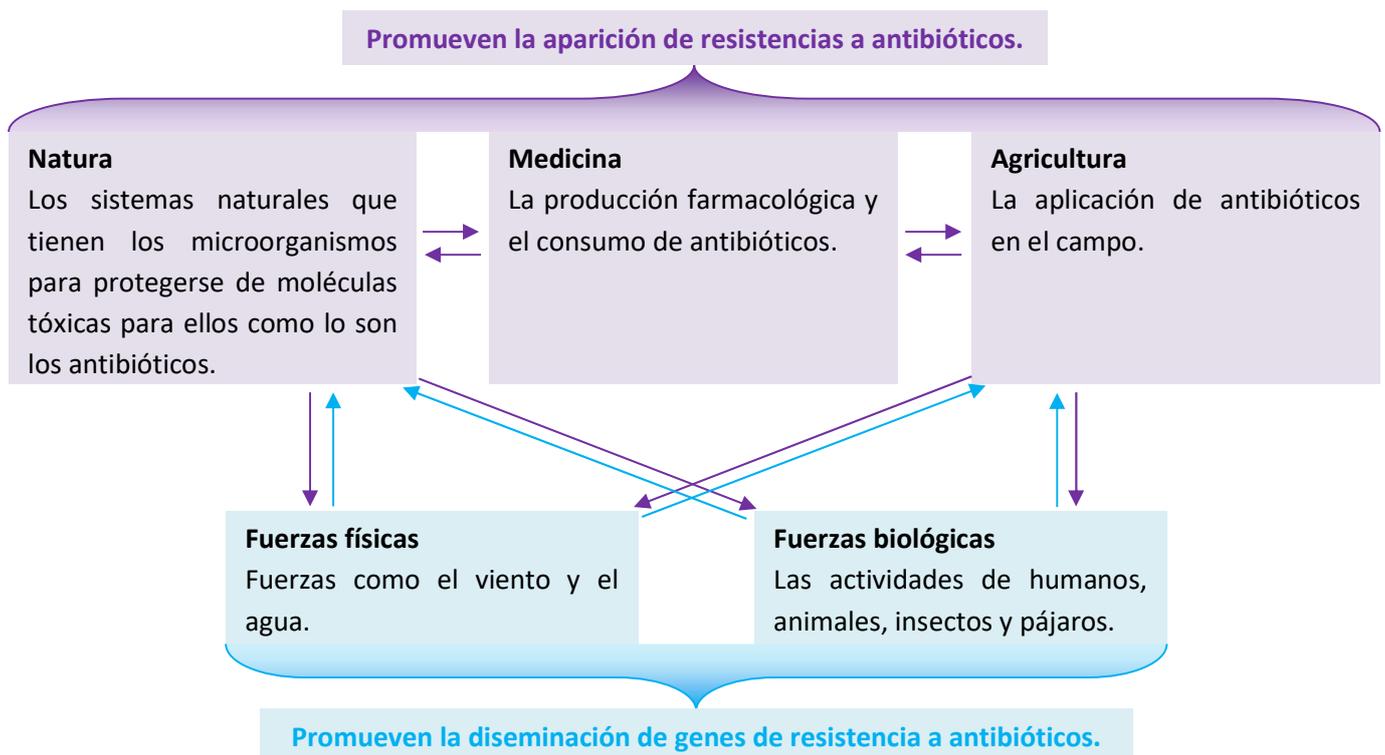
«Los antibióticos y los genes de resistencia han existido siempre en el ambiente desde antes de que los humanos introdujeran estos fármacos en nuestras terapias.»



**Figura 1: Diferentes vías de aparición y de transmisión de bacterias resistentes a antibióticos.**

Tanto si la aplicación de estos fármacos se da en humanos o en granjas, existen muchas ocasiones en las que puede haber una transmisión de persona a animal o viceversa. De todas formas, el gran problema se encuentra en el uso profiláctico de antibióticos en el ganado, debido a las grandes cantidades que se aplican. A partir de allí, existen numerosas vías de contacto hasta los humanos.

Hasta ahora hemos hablado de los animales de granja, pero nuestro contacto con los animales salvajes y los de compañía también tiene un lugar en este ecosistema. Los pájaros recorren largas distancias y llegan a una inmensidad de ambientes distintos, por lo que tienen la capacidad de transportar y de adquirir bacterias resistentes por todo el mundo. En cuanto a los animales de compañía, les transferimos bacterias por contacto directo cuando jugamos con ellos y a veces también los tratamos con antibióticos. Toda esta red de interconexiones tiene su lógica, pero a la vez parece improbable que en ningún punto se rompa la cadena y que estos genes puedan diseminarse tan fácilmente por todo el planeta. Hay estudios que han analizado la presencia de estas bacterias en diferentes lugares del mundo y se han podido hacer relaciones que apoyan que este ecosistema es real. Se ha visto que hay más cepas de bacterias resistentes en el intestino de animales salvajes en zonas que tienen una densidad de población humana mayor. Esto sugiere que las actividades humanas influyen en la aparición de resistencias en animales salvajes. Por ejemplo, en África, algunos simios como los babuinos que están en contacto con humanos albergan más bacterias entéricas resistentes que los que viven en zonas remotas, lejos del contacto humano. Las personas que viven en ciudades más pobladas muestran más bacterias resistentes en su intestino que las que viven en zonas alejadas de la ciudad, aunque se han encontrado cepas resistentes en comunidades humanas muy remotas que no han tenido contacto con sistemas de salud modernos y el contacto con gente de fuera de su comunidad es mínimo. Esto sólo puede explicarse con la llegada de genes de resistencia a través de animales, viento y agua.



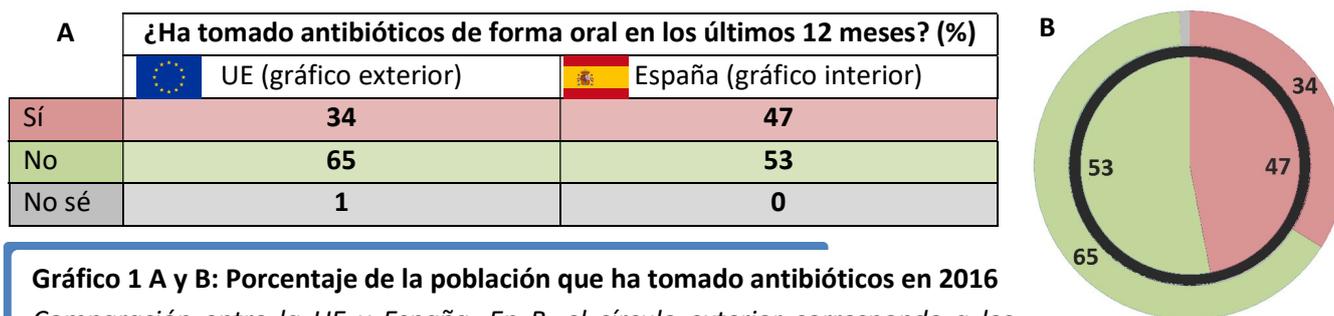
**Figura 2: El ecosistema de la resistencia a los antibióticos se teje en una gran red.**

*Intervienen la natura, la medicina, la agricultura, y las fuerzas físicas y biológicas. Los factores naturales propios de los microorganismos y el uso de antibióticos generan la selección de resistencias, mientras que las fuerzas como el viento y el agua y el contacto entre seres vivos generan la dispersión de los genes de resistencia.*

### Datos que asustan

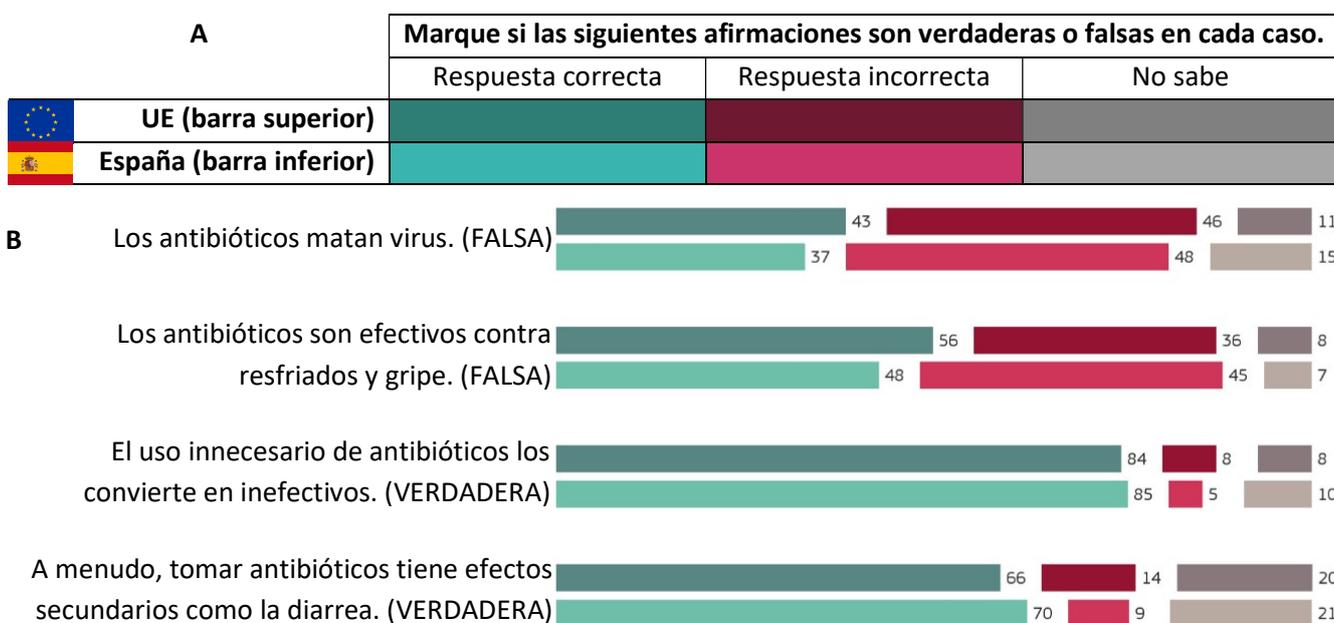
Hace tiempo que se oye a hablar de la resistencia a los antibióticos y de que es algo peligroso, pero, ¿cuál es el estado de conocimiento de la población española en todo lo referente a los antibióticos? Los datos del Eurobarómetro 2016 sirven de herramienta para poder medirlo.

España es uno de los países que más antibióticos consume. Observemos que el consumo de antibióticos en 2016 fue de un 34% en la Unión Europea (UE), mientras que, en España, el 47% de la población había consumido algún antibiótico ese año.



**Gráfico 1 A y B: Porcentaje de la población que ha tomado antibióticos en 2016**  
 Comparación entre la UE y España. En B, el círculo exterior corresponde a los datos de la UE, mientras que el interior hace referencia a los de España.

Lo más alarmante es que el 48% de los españoles cree firmemente que estos fármacos se usan para cuadros virales. Al menos, gran parte de la población es consciente de que el uso innecesario de antibióticos los convierte en inefectivos, pero a la vez se trata del país de la UE que más los consume. Esto se debe a que las personas desconocen cuándo hay que tomar antibióticos: el 48% de los españoles afirma que hay que tomarlos en casos de resfriados y gripes, pero estas enfermedades las causan virus, por lo que se trata de situaciones evitables.



**Gráfico 2 A y B: Resultados de un corto test sobre antibióticos en 2016**  
 Comparación entre la Unión Europea y España.

**¿Se puede arreglar?**

Sí, aunque necesitamos tiempo y dinero. Como muestran los datos del Eurobarómetro, es esencial que, primero de todo, el mensaje llegue a la sociedad. Si las personas se dan cuenta de la amenaza que representa el mal uso de los antibióticos y empiezan a no excederse en su consumo, podremos retrasar la aparición de más microorganismos resistentes letales para nosotros y otros animales, de manera que dispondremos de más tiempo para desarrollar nuevas herramientas. Otra cosa que se requiere es que haya inversiones económicas. Hay mucha inversión para enfermedades como el cáncer, la diabetes y el SIDA, pero de momento hay poco dinero para la investigación sobre resistencia a los antibióticos.

**¿Por qué hay que actuar ahora?**

Recordemos que los antibióticos son unas herramientas vitales para la medicina moderna. Como hemos comentado previamente, no sólo son útiles para el tratamiento de infecciones como neumonías, meningitis y la tuberculosis. También los necesitamos para evitar infecciones durante la quimioterapia, las cesáreas y otras intervenciones quirúrgicas. Por lo tanto, si somos incapaces de atender este problema de resistencia a los antibióticos, podríamos llegar a un futuro (2050) en el que se estima que podría llegar a haber 10 millones de muertes cada año en el mundo debidas a este problema, frente a las 700 mil vidas que las infecciones resistentes se llevan en este momento. Además, el gobierno del Reino Unido ha calculado que los problemas derivados de la resistencia a antibióticos podrían conllevar un coste de 78 trillones de euros en la economía global.

**¿Qué es un antibiótico?**

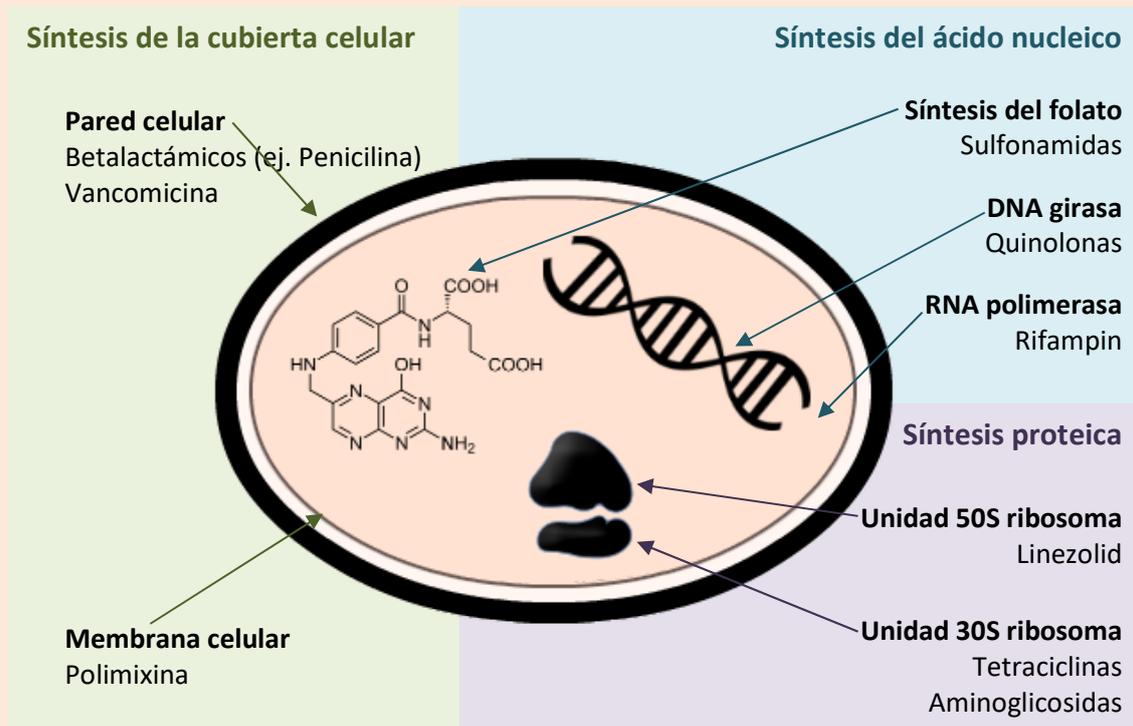
Los microorganismos sintetizan una gran cantidad de pequeñas moléculas. Una parte de estas son lo que conocemos como antibióticos. Entonces, un antibiótico es una molécula generada por un microorganismo y que, en grandes cantidades, tiene efectos nocivos sobre otros microorganismos. Los diferentes antibióticos que existen pueden frenar infecciones bacterianas a diferentes niveles: en algunos casos matan a las bacterias, mientras que en otros enlentecen su crecimiento y multiplicación. En ningún caso tienen efectos sobre los virus. Así pues, los antibióticos no son un invento humano. Sin embargo, hemos conseguido crear sustancias microbicidas sintéticas, y, de hecho, la mayoría de antimicrobianos que se utilizan hoy en día son sintéticos o modificaciones de antibióticos naturales.

**Aclaración**

Los microorganismos productores de antibióticos pueden ser bacterias y hongos. En algunos casos estas sustancias afectarán a los hongos y en otros a las bacterias.

### Para los curiosos: ¿Cómo funcionan los antibióticos?

Primero de todo, hay que saber que existen dos tipos de antibióticos: los antibióticos bactericidas, que matan bacterias, y los antibióticos bacteriostáticos, que sólo ralentizan su crecimiento para que el sistema inmune pueda eliminarlas. Por otro lado, un antibiótico puede afectar a pocos o a una gran variedad de tipos de bacterias. Así, cuando un antibiótico puede actuar contra muchos tipos diferentes de bacterias, se dice que es de amplio espectro y cuando sólo unas pocas bacterias son sensibles a él, se dice que su espectro es reducido.



#### Figura 3: Las dianas de los antibióticos también son diferentes.

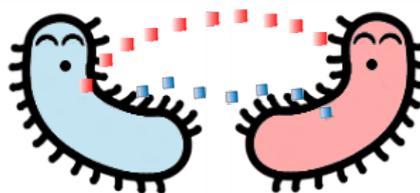
*Algunos inhiben la formación de la cubierta celular, otros afectan a la síntesis del material genético y otros actúan a nivel de los ribosomas, los que se encargan de sintetizar la proteína.*

Ejemplo: la penicilina es un antibiótico **bactericida** que **inhibe la formación de la pared celular** de bacterias. Cuando una bacteria se divide con la intención de reproducirse, necesita sintetizar pared nueva para las dos células hijas. Si hay penicilina, la bacteria perderá su pared celular quedando desprotegida, por lo que morirá en pocos segundos.

Situamos la aparición de estos fármacos en el año 1928 con uno de los mayores descubrimientos médicos del siglo XX que ocurrió de manera accidental. El científico Alexander Fleming encontró moho en una de sus placas de Petri; luego comprobó que alrededor de donde crecía el moho, todas las bacterias habían sido destruidas. El moho bactericida fue la primera forma que tuvo la penicilina. Así fue como nuestra sociedad ingresó en una nueva era médica. Pero, en realidad, el origen de los antibióticos se remonta muchísimos siglos atrás.

### Origen e importancia ecológica de los antibióticos.

Los antibióticos no nacieron para hacernos la vida más fácil a los humanos. El propósito de la vida de un antibiótico es algo diferente. Hay que imaginarse el arsenal de moléculas que producen los microorganismos, en parte, como el armamento que tienen para luchar entre sí, pero sobretodo, como su herramienta principal de comunicación. Y es que, curiosamente, en cantidades por debajo de las que conducirían a la muerte del microbio, los antibióticos activan señales en el microorganismo diana, como si se estuvieran comunicando. En todo caso, hemos tomado su 'arma' prestada.



**Figura 4: Dos bacterias comunicándose**  
En algunas ocasiones se atacan y en otras se comunican.

Entender un poco los reservorios ambientales, donde los antibióticos tienen su función natural, es esencial para comprender la aparición de las resistencias. De todos modos, es algo que nunca se ha estudiado en profundidad y aún hace falta un conocimiento detallado de las interacciones entre microorganismos en la naturaleza.

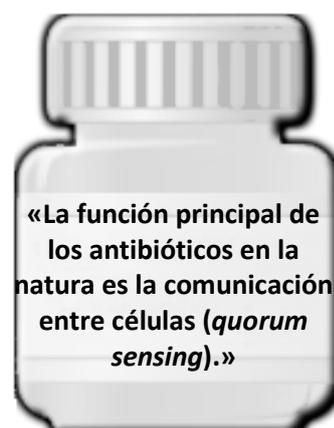
Los microorganismos generan un parvoma, es decir, una gran cantidad de diferentes moléculas. En 1928, los humanos descubrimos el potencial terapéutico de los antibióticos y nos olvidamos de los otros productos naturales que generan los microorganismos e incluso no nos interesamos demasiado en el papel que estos fármacos que adquirimos tienen en la naturaleza. En base a los estudios genómicos que se han hecho, se cree que las poblaciones microbianas son capaces de producir un amplio rango de pequeñas moléculas bioactivas y muy pocas de estas han sido aisladas. Además, se sugiere que los antibióticos se llevan produciendo desde hace más de 500 millones de años, datando desde el período Cambriano y la aparición de peces vertebrados.

#### Definición: Parvoma

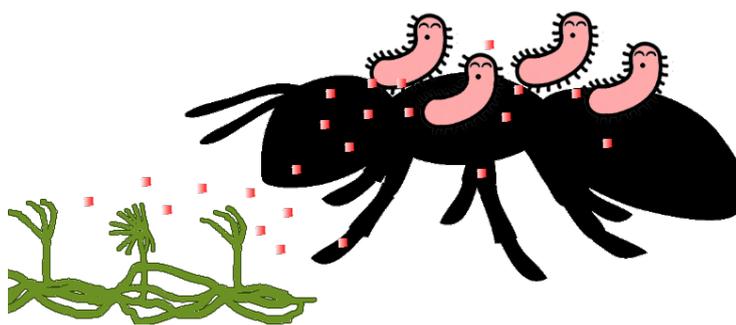
Es el conjunto de diminutos compuestos bioactivos que son producidos por un microorganismo. Entre otras múltiples funciones, estas pequeñas moléculas intervienen en la señalización de la célula (*quorum sensing*), adhesión, formación de biopelículas, regulación del crecimiento y sexo, resistencias y muerte celular. Los antibióticos son una ínfima parte del parvoma de un microbio.

### Las comunidades microbianas

Por las acciones que tienen los antibióticos sobre los microorganismos, podríamos asumir que estas moléculas seguramente tienen roles hostiles en la naturaleza. De todas formas, desconocemos la concentración de dichas moléculas con actividad antibiótica en las comunidades microbianas en la natura, ya que nunca se han medido. Hay pocos ejemplos ecológicos de las funciones de los



antibióticos, pero se conocen algunos casos. Por ejemplo, hay unas hormigas que llevan una bacteria productora de antibiótico en su cutícula. Esta bacteria les sirve como biocontrol de un hongo parasitario. Es decir, la bacteria produce un antibiótico que restringe el crecimiento de un hongo que podría parasitar a la hormiga.



**Figura 5: Simbiosis entre hormigas y bacterias**

*Las bacterias de la cutícula de unas hormigas producen un antibiótico para combatir a los hongos que parasitan a estos insectos.*

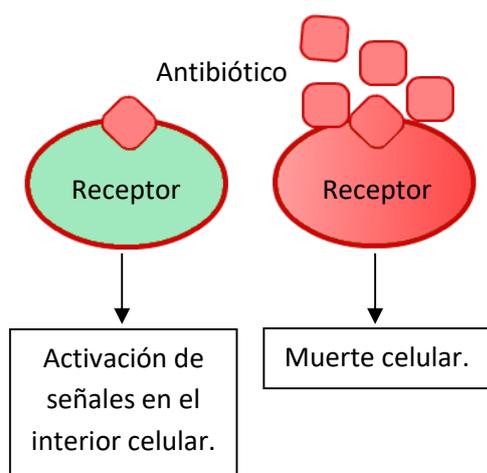
Hay muchos otros casos en los que las dosis de los antibióticos son menores y consecuentemente subletales. Se ha visto que en las comunidades microbianas se producen algunos compuestos bioactivos que a bajas concentraciones activan vías bioquímicas en uno o más organismos diana sin provocar su muerte. En cambio, a elevadas concentraciones, estas mismas moléculas tienen un efecto letal.

En los últimos años se han hecho diversos experimentos comprobando los efectos de los antibióticos y otras moléculas del parvoma a concentraciones por debajo de las necesarias para inhibir el crecimiento celular. La mayoría de los compuestos probados generaron hormesis. Esto sugiere que los compuestos que sintetizan constituyen una red de señalización, en la que los receptores para las pequeñas moléculas son estructuras macromoleculares del interior celular que pueden conllevar a la transcripción de nuevas proteínas. Esto deriva a cambios en el metabolismo y/o en el comportamiento del microorganismo, que podrá adaptarse así a un ambiente en concreto y formar, por ejemplo, un biofilm.

**Definición: Hormesis**

Es un fenómeno de respuesta a dosis caracterizado por presentar estimulación cuando la dosis es baja e inhibición cuando la dosis es alta. Un contaminante o toxina que produzcan el efecto de hormesis tiene, pues, a bajas dosis el efecto contrario al que tiene en dosis más elevadas.

Lo curioso es que estos receptores macromoleculares citoplasmáticos son en realidad lo que designamos como dianas de un antibiótico. Es decir, los antibióticos, a dosis bajas, se unen a estos receptores que serán, por ejemplo, los ribosomas o los complejos encargados de la replicación del material genético, y los activan para que la célula se adapte. Si aumentamos la dosis, estos compuestos se unirán igualmente a sus mismos receptores, pero causarán la muerte del microorganismo.



**Figura 6: Fenómeno de hormesis**

*Una dosis baja de antibiótico activa favorablemente el receptor, mientras que dosis muy elevadas condicionan la supervivencia del microorganismo.*

## Mecanismos de resistencia a antibióticos

### *La resistencia a los antibióticos en la naturaleza*

Al igual que los antibióticos no los inventamos nosotros, la resistencia a ellos tampoco. Como hemos visto, en la naturaleza hay microorganismos que fabrican antibióticos para competir con los de su entorno. No es de extrañar, por tanto, que en esos lugares hayan evolucionado bacterias resistentes, capaces de sobrevivir a esas sustancias. Así pues, la resistencia les aporta enormes ventajas y no olvidemos que las propias bacterias productoras de antibióticos han de ser resistentes a las sustancias que producen, o de lo contrario, al fabricarlas se estarían suicidando.

Con estudios genéticos se ha visto que la capacidad de producir antibiótico viene asociada con la presencia de genes que codifican para procesos de auto-protección. Es decir, los clústers que contienen los genes para producir antibiótico, también contienen los genes para producir proteínas de resistencia. En algunos casos, estas proteínas protectoras serán específicas del compuesto que generan: por ejemplo, si su propio compuesto entra en su interior, tendrán herramientas específicas para provocar modificaciones de este, eliminando así su toxicidad. En otros casos, estas proteínas serán multifuncionales: por ejemplo, tendrán un sistema de bombeo para eliminar cualquier molécula tóxica y no sólo la propia que producen.

También se ha visto que condiciones ambientales adversas y algunos compuestos ofensivos para las bacterias han conducido a la selección natural de mecanismos de resistencia. De nuevo, algunos de estos mecanismos son específicos para el factor concreto que les provoca daño, pero en otros casos son de espectro más amplio.

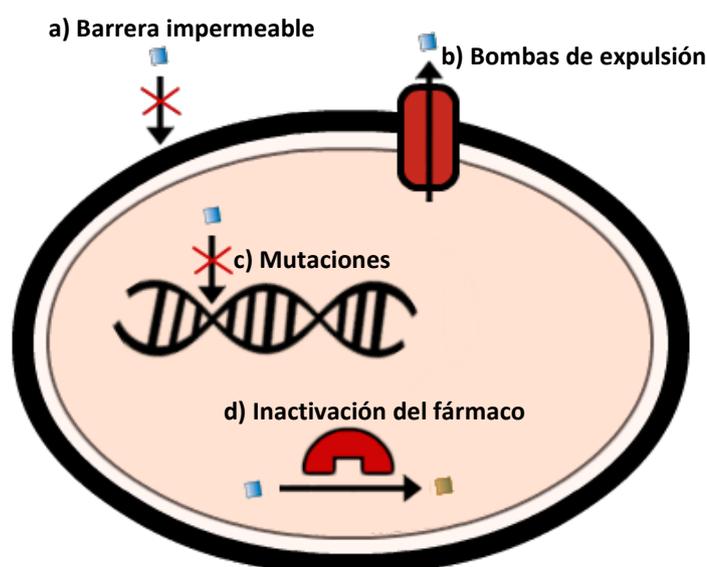
Por ejemplo, las comunidades microbianas que viven en el intestino de los insectos no han estado expuestas a antibióticos, pero aun así tienen propiedades de resistencia a estos fármacos. Esto se debe a que ciertos insectos ingieren compuestos que pueden ser tóxicos

para su microbiota, de manera que sus bacterias intestinales se adaptan gracias a unas bombas de expulsión activa que les sirven para sacar estos compuestos de su interior celular. Algunas condiciones ambientales como la radiación y la contaminación pueden provocar cierto estrés sobre las bacterias, de manera que estas desarrollan propiedades para protegerse.

En conclusión, es probable que muchos de los genes que confieren resistencia a los antibióticos, en realidad tengan otro papel principal en la naturaleza; protegerse de cualquier otra adversidad, pero por casualidad, ese mecanismo también les protege de los fármacos.

### ¿Cómo logran evitar los efectos de los antibióticos?

Ya hemos ido comentando que las bacterias acaban desarrollando diferentes mecanismos para defenderse de los productos tóxicos. En algunos casos estos procesos son específicos para una sustancia en concreto, mientras que a veces disponen de sistemas que abarcan muchas moléculas nocivas para ellas.



**Figura 7: Diferentes mecanismos de resistencia a antibióticos.**

**a)** Algunas bacterias son resistentes a ciertos antibióticos (cuadrados azules), porque tienen una barrera impermeable a ellos. **b)** Las bombas de expulsión activas sirven para secretar una gran variedad de productos tóxicos. **c)** Pueden aparecer mutaciones que modifican las dianas de los antibióticos (sin alterar su función en la célula), de manera que estos ya no los detecta. **d)** También pueden provocar la inactivación del antibiótico mediante modificaciones de este o degradándolo directamente.

### ¿Cómo se transmiten estos genes entre bacterias?

Hemos visto diferentes factores que promueven la selección de genes que otorgan resistencia, pero ¿de dónde provienen? Y, ¿cómo los adquieren las bacterias? La resistencia a los antibióticos se puede desarrollar de diversas formas. Una manera, aunque poco frecuente, es que una bacteria sufra una mutación que impida el funcionamiento del antibiótico. Pero lo más típico es lo que se conoce como transferencia horizontal de genes (THG). Es una forma de transmitir genes, diferente a la que tenemos los humanos, animales y plantas. En nuestro caso, sólo existe la transferencia vertical de genes, es decir, de padres a hijos, gracias a nuestra reproducción sexual. Pero las bacterias no tienen sexo propiamente dicho: no existen bacterias machos y hembras. Entonces, las bacterias necesitan algún mecanismo alternativo para

conseguir el grado de variabilidad genética que aporta la reproducción sexual que ellas no tienen (recordemos que en la reproducción sexual se combina el material genético de dos individuos para generar uno de diferente, cosa que aporta una gran variabilidad genética). Y este mecanismo alternativo es el intercambio de ADN. Son expertas en pasarse los genes las unas a las otras, lo que se conoce como THG. Así pues, el problema aparece cuando se pasan genes que les confieren resistencia a los antibióticos. Y es que esto de la THG es algo muy común y ocurre constantemente: una sola bacteria puede transmitir un gen de resistencia a muchísimas otras, sin importar siquiera si sus compañeras son de su misma especie.

#### Para los curiosos: ¿Cómo funciona la THG?

La THG entre bacterias puede darse mediante 3 mecanismos: transformación, conjugación o transducción. El más común de estos 3 quizás sea la transducción. Este mecanismo involucra la participación de bacteriófagos y plásmidos: los genes que otorgan resistentes a ciertos antibióticos se encuentran en plásmidos que pueden ser transferidos de bacteria a bacteria mediante un bacteriófago.

##### **Definición: Plásmido**

Los plásmidos son pequeñas moléculas de ADN circular que se replican y transmiten de forma independiente del ADN cromosómico del microbio. Si se integran en el ADN cromosómico de la bacteria pasan a recibir el nombre de episomas. No suelen contener información esencial, sino que confieren ventajas al microorganismo como la de resistir un antibiótico.

##### **Definición: Bacteriófago**

Los bacteriófagos, también llamados fagos, son virus que infectan exclusivamente a las bacterias. Son ubicuos, es decir, pueden encontrarse tanto en el suelo, como en el intestino de personas y animales, en el agua de mar, etc. El fago por sí sólo no puede infectarnos a nosotros, pero al infectar una bacteria puede provocar su muerte, o, en algunos casos, hacer que esta exprese algunos de los genes del virus que mejorarán sus propiedades. Estos genes pueden codificar para toxinas o para mecanismos de resistencia a antibióticos. De esta manera, la bacteria será más peligrosa para nosotros.

Este mecanismo genético ocurre constantemente en el ambiente (por ejemplo, en el suelo y en el agua). Y también dentro de nuestro intestino entre la flora autóctona y alguna bacteria que podamos ingerir.

#### ***¿Qué puede suceder cuando tomamos un antibiótico?***

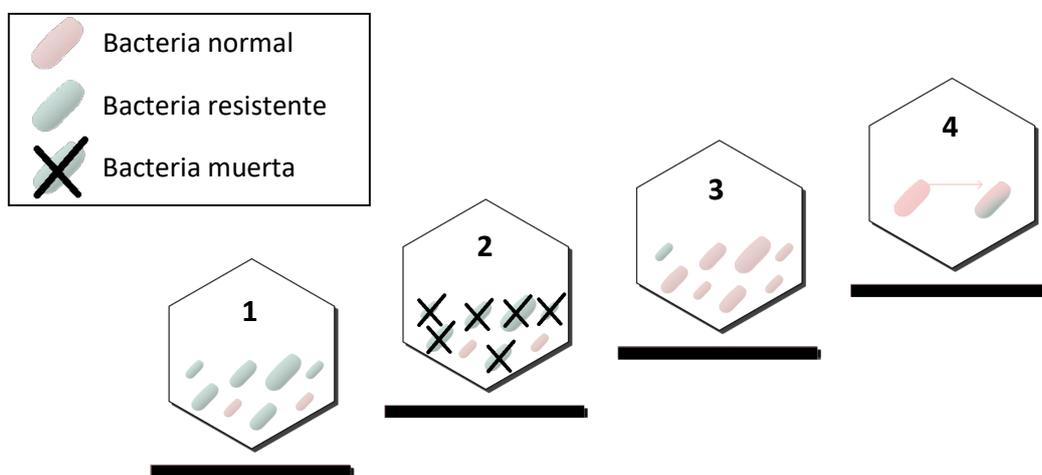
Antes hemos visto las dianas que tienen los diferentes antibióticos y cómo tienen la capacidad de limitar las infecciones bacterianas. Es cierto que algunos son eficaces contra unos patógenos, mientras que otros lo son para otros. De todas formas, estos fármacos no suelen ser específicos para una sola bacteria, de modo que es probable que también tengan un efecto sobre nuestra microbiota intestinal si los tomamos. Y esto es algo que no queremos. La mayoría de las bacterias que viven en nuestro intestino las necesitamos para vivir. Tenemos con ellas una relación simbiótica en la que nosotros les proporcionamos un ambiente

adecuado para su replicación y ellas nos ayudan a digerir lo que comemos, a la vez que forman una barrera para impedir que se instalen otras bacterias que podrían ser nocivas para nuestra salud. Así pues, al tomar antibióticos debilitamos también nuestra flora autóctona, generándose así un espacio físico libre para que se pueda instalar con más facilidad una bacteria patógena. Si además esta es resistente al fármaco que estamos tomando, las consecuencias pueden ser graves. Por eso, tomar un antibiótico al que las bacterias son resistentes podría empeorar la infección.

#### ¿Sabías qué?

Recomiendan tomar yogurt después de una sesión de antibióticos, porque productos lacto-fermentados como el yogurt fresco, el kéfir, la col fermentada y otros contienen probióticos.

En algunos casos, se ha observado que tomar antibiótico puede poner en alerta a algunas bacterias que cambiarán su metabolismo. Esto ocurre, por ejemplo, en algún caso de toxiinfección alimentaria por *E. coli*: en presencia de antibiótico empiezan a sintetizar una toxina que antes no expresaban. La toxina Shiga puede ser letal para el ser humano. Esto recuerda a los cambios metabólicos que se dan en una bacteria cuando recibe antibiótico en bajas concentraciones y nos demuestra que, entender mejor el papel de estas sustancias en el ambiente, podría ayudarnos a mejorar el uso que hacemos de ellas. Por estas razones, en muchos casos de contaminación alimentaria se desaconseja totalmente el consumo de antibióticos, puesto que podría empeorar la infección por las dos razones anteriores.



**Figura 8: Cómo se transmiten los genes de resistencia entre las bacterias intestinales.**

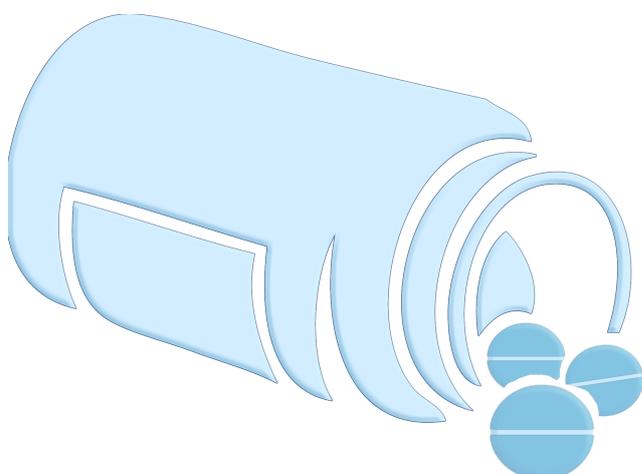
**1)** Algunas células bacterianas que viven en el cuerpo humano son resistentes. **2)** Un antibiótico que tomamos puede provocar la muerte de muchas bacterias, mientras que las resistentes sobreviven. **3)** Las bacterias resistentes al antibiótico se multiplican. **4)** Los genes de resistencia pueden transmitirse a otras bacterias.

## Alternativas para combatir infecciones

Como hemos visto, la resistencia a los antibióticos es inevitable, pero se puede frenar su desarrollo y dispersión. Hay pocas iniciativas para solucionar este problema y principalmente se basan en: por un lado, encontrar nuevos antibióticos sin éxito, dado que el coste para desarrollar estos fármacos es muy alto y corren un gran riesgo de perder su eficacia en un período de tiempo muy corto. Por otro lado, se ha intentado reducir el consumo de antibióticos, porque se ha visto que esto conlleva a una disminución de resistencias. Pero en realidad se trata de un arma de doble filo, puesto que la reducción de un medicamento de este tipo viene asociada con el aumento de otro. Es como apretujar un globo por un lado; la burbuja de aire se coloca en otro sitio, de manera que esta técnica suele tener como resultado el intercambio de un problema de resistencia por otro.

Entonces, el gran reto sería aprender a utilizar mejor los antibióticos para evitar la aparición de resistencias, así como encontrar también nuevos métodos para combatir las infecciones. Mientras investigamos y descubrimos como sustituir en parte los antibióticos, podemos hacer grandes esfuerzos para ralentizar el proceso al reducir el consumo innecesario de estos fármacos. Es necesario conocer mejor el papel de los antibióticos en la naturaleza y encontrar métodos para poder determinar cuándo es necesario administrarlos. Nuestra intención no debe ser solamente la de frenar la aparición de microorganismos resistentes. También es importante reducir los costes farmacéuticos y la toxicidad que los fármacos pueden tener en humanos y animales, a la vez que preservamos la flora intestinal, ya que nuestra flora no deja de ser una gran población de bacterias que también son atacadas por el antibiótico en cuestión que tomamos para combatir alguna infección.

Debido a que la resistencia a los antibióticos no es una enfermedad, sino una condición de las bacterias, es complicado recaudar dinero para su investigación. Hace falta descubrir nuevos tipos de tratamiento frente las infecciones bacterianas. Por suerte, hay algunas investigaciones que han obtenido resultados muy interesantes y algunas de las posibles alternativas ya se encuentran en fase 2 o 3 de ensayos clínicos.



### **Bacterias depredadoras**

Algunas bacterias pueden combatir infecciones al raptar a los microbios causantes de las mismas.

Ejemplo: *Bdellovibrio bacteriovorus* ataca a las bacterias presas incrustándose entre sus membranas celulares, se replica en su interior y las envuelve con sus filamentos hasta matarlas.

### **Fagos**

Los fagos son virus que atacan a las bacterias y llevan utilizándose en clínica desde 1920 cuando los científicos de la Unión Soviética empezaron a desarrollar terapias con estos. Sus ventajas frente a los antibióticos son varias: cada tipo de fago ataca sólo a un tipo de bacteria, de manera que el tratamiento no afecta a la flora intestinal. Además, hay muchos fagos en la naturaleza, de manera que, si una bacteria se vuelve resistente, es fácil encontrar un nuevo fago que la pueda vencer.

### **Péptidos antimicrobianos**

Plantas, animales y hongos tienen sistemas inmunitarios muy distintos, pero todos producen péptidos (proteínas pequeñas) que destruyen bacterias. Los péptidos de algunos anfibios y reptiles resistentes a ciertas infecciones, podrían utilizarse como nuevos productos terapéuticos.

Ejemplo: péptido pexiganan. Sintetizado a partir de un péptido de la piel de rana, ya se encuentra en fase 3 de ensayos clínicos para el tratamiento de las úlceras de pie en diabéticos.

### **Trampas de lípidos**

Se ha desarrollado un cebo para toxinas bacterianas, diseñado a partir de nanopartículas artificiales hechas de lípidos. Este cebo actúa como señuelo para las toxinas bacterianas consiguiendo atraparlas, secuestrarlas y neutralizarlas, protegiendo así las células del huésped. Al eliminar las toxinas se reduce la gravedad de la infección bacteriana, dándole al cuerpo tiempo para que el sistema inmunológico elimine a los patógenos.

### **Tecnología CRISPR/Cas9**

Esta técnica aprovecha una estrategia que utilizan muchas bacterias para combatir a los fagos que las están invadiendo. Las bacterias detectan el material genético del virus y generan una secuencia corta de ARN que coincide con el genoma invasor. Este fragmento de ARN se une al ADN del virus y 'llama' a la enzima Cas9 para que corte el material genético del virus. Es algo así como unas tijeras moleculares muy precisas capaces de cortar cualquier molécula de ADN. Los científicos están diseñando unas secuencias parecidas para que ataquen al genoma de las bacterias.

### **Metales**

El cobre y la plata son los antimicrobianos más antiguos. Ya los utilizaban los antiguos reyes persas para desinfectar alimentos y agua. Se está explorando el uso de nanopartículas metálicas como antimicrobianos, aunque los metales se acumulan en el cuerpo y pueden llegar a ser muy tóxicos, por lo que su uso estaría restringido a ungüentos para infecciones de la piel. Una excepción es el galio: es tóxico para las bacterias, pero suficientemente seguro para las personas, por lo que podría ser un tratamiento intravenoso para infecciones pulmonares. Está en fase 2 de ensayos clínicos para pacientes de fibrosis quística.

### **Enzimas que atacan bacterias**

Científicos han encontrado un compuesto antimicrobiano nuevo e inusual extraído de un microorganismo marino en los sedimentos de la costa de California. La estructura química única del compuesto podría dar lugar a una nueva clase de antibióticos. Este compuesto, llamado anthracimycin, parece ser eficaz para combatir infecciones como las del estafilococo resistente a la meticilina (SARM) y el ántrax.

## Una nueva vía para combatir infecciones bacterianas intracelulares



En Barcelona encontramos al grupo de investigación liderado por Annabel Valledor Fernández, investigadora y profesora de la Universidad de Barcelona. Con su grupo de investigación de inmunología obtuvo unos resultados muy interesantes a principios de año, que también abren más puertas para encontrar nuevos métodos con los que combatir las infecciones bacterianas. Para entender bien los resultados de esta investigación, antes hay que aclarar dos conceptos:

- El papel de los macrófagos en una infección.
- Los receptores nucleares.

### El papel de los macrófagos

Hasta ahora hemos visto como un antibiótico actúa sobre las bacterias y cómo estas pueden escapar de su ataque, pero no hay que olvidar que antes de necesitar cualquier fármaco para combatir una infección, nuestro cuerpo tiene sus propias herramientas para luchar. Una de las más importantes en la batalla contra bacterias son los macrófagos.

Los macrófagos son células del sistema inmunitario que fagocitan los cuerpos extraños para poder digerirlos en su interior y así eliminarlos. Las bacterias son un tipo de cuerpos extraños que nuestro organismo detecta y quiere eliminar. Así pues, cuando entran bacterias enemigas en nuestro cuerpo, se envía a los macrófagos a través del sistema sanguíneo para que se las 'coman'. De todos modos, hay algunas bacterias que tienen mecanismos para salir ilesas del sistema inmunitario. Algunas cepas bacterianas pueden ser fagocitadas por el macrófago, pero, una vez en su interior, evitan ser digeridas y utilizan al macrófago como naves para replicarse y para viajar a través de todo el cuerpo. Cuando llegan en algún punto de interés, es decir, a algún órgano, tienen la capacidad de salir de la célula huésped y esparcir la infección.

Así pues, los macrófagos luchan contra microorganismos invasores, pero a veces también son un nicho preferencial para la replicación de muchas bacterias. Y es que, en algunos casos, los microorganismos patógenos invaden activamente a los macrófagos! Por ejemplo, *Salmonella enterica* serovar Typhimurium (*S. Typhimurium*) fomenta su propia captación por estas células fagocíticas. El patógeno transforma el compartimiento mediante el cual es absorbido, de manera que puede replicarse tranquilamente en el interior de la célula huésped sin que esta lo detecte. Luego induce su liberación para poder diseminarse.

### Los receptores nucleares

Un receptor nuclear es una proteína que se encuentra adherida al ADN y que puede interactuar con algún ligando específico. Cuando el ligando adecuado se une a este receptor, puede activarse la transcripción del fragmento de ADN concreto al que está unido. Así se inicia toda una vía de sucesos dentro de la célula. Un ejemplo es el receptor nuclear LXR.

Una vez aclarados los conceptos anteriores, podremos entender los avances del equipo de investigación de inmunología de la Universidad de Barcelona.

El grupo dirigido por Anabel ha descubierto que al estimular el receptor nuclear LXR de los macrófagos se activa una serie de mecanismos que acaba limitando la infección bacteriana. Esto ocurre gracias a que la vía de sucesos que se inicia en la célula, provoca una disminución de una molécula del interior celular que recibe el nombre de NAD<sup>+</sup>. Al disminuir este NAD<sup>+</sup>, la bacteria no podrá llevar a cabo las modificaciones del compartimiento con el que es absorbida en el interior del macrófago y ya no pasará desapercibido.

Los investigadores han observado que al activar los receptores nucleares LXR hay una mejora de los signos clínicos de la infección in vivo por *Salmonella Typhimurium*. De momento, estos experimentos solamente se han realizado en ratones.

## Entrevista a Annabel Valledor Fernández



### Annabel Valledor Fernández

Es doctora y licenciada en Biología, ha hecho un máster en Inmunología y es profesora de esta materia en la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona. Lleva 23 años investigando y actualmente está averiguando las diferentes funciones de una familia de moléculas en la que encontramos el receptor nuclear LXR. Su última publicación en febrero de 2017 fue 'El receptor nuclear LXR en la respuesta inmunitaria/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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>, 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.

**Bibliografía:**

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.