



Antibióticos y anticancerígenos: Potenciar la actividad farmacológica de las bacterias

Que el Desierto de Atacama sea fructífero puede sonar paradójico, sin embargo, no está tan alejado de la realidad. Luego de la investigación realizada en conjunto entre un grupo de científicos extranjeros y académicos de la FCFM de la Universidad de Chile sobre los tipos de bacterias desarrolladas en climas extremos y sus propiedades, el equipo de Beauchef decidió agregarle otra arista al proyecto: producir y optimizar fármacos naturales a partir de estos microorganismos, los que podrían, en un futuro, revolucionar la medicina actual.

La prescripción y consumo de antibióticos ya es común en la sociedad al momento de tratar una enfermedad. Sin embargo, poco se sabe que estos medicamentos que matan o impiden el crecimiento de bacterias dañinas en nuestro cuerpo provienen de la misma clase de microorganismos a los que combaten.

Las bacterias son los organismos unicelulares más abundantes en el planeta ya que crecen en cualquier tipo de hábitat, permitiendo que muchas de sus funciones sean esenciales para el ecosistema. Gracias a sus ciclos bioquímicos son fundamentales para la descomposición orgánica o el reciclaje de elementos, y es en estos procesos cuando el microorganismo puede generar sustancias químicas favorables para la salud humana. Es por este motivo que la investigación de estos microbios ha sido de gran interés científico por muchos años.

En 2004, un grupo de investigadores ingleses junto al académico del Departamento de Ingeniería Química y Biotecnología de la FCFM, Juan Asenjo, descubrieron las propiedades inigualables de los microorganismos provenientes del Desierto de Atacama. Debido a las condiciones climáticas extremas de esa zona del país, las bacterias, aunque ya conocidas, proliferaban con características distintas que en otros lugares, lo que derivó en una serie de estudios que dieron origen al descubrimiento de la Chaxalactina y la Chaxamicina, antibióticos cuyos resultados, aún experimentales, han funcionado contra bacterias como *Staphylococcus aureus* -causante de una serie de infecciones en humanos ligadas principalmente a la piel-; e incluso, en ensayos preliminares, se ha encontrado actividad anticancerígena en el caso de esta última. Ambos fármacos provienen de la cepa C34 de la bacteria *Streptomyces*, una de las más importantes en el desarrollo de antibióticos en el mundo.

Fue en este escenario que el académico Juan Asenjo y la Profesora Barbara Andrews, del mismo Departamento, decidieron agregar otra línea investigativa al proyecto, y junto con los estudiantes de Doctorado de la FCFM Valeria Razmilic y Jean Franco Castro se introdujeron en la ingeniería metabólica de estos microorganismos con el fin de mejorar y aumentar su producción medicinal.

“Se eligió utilizar *Streptomyces* C34 porque es una cepa versátil en el sentido de que podemos trabajar en distintos ámbitos del proceso metabólico. Además, es la que tenía mayor potencial ya que produce Chaxamicina y Chaxalactina, y por las posibilidades que tiene para generar nuevos productos. De hecho, dos tercios



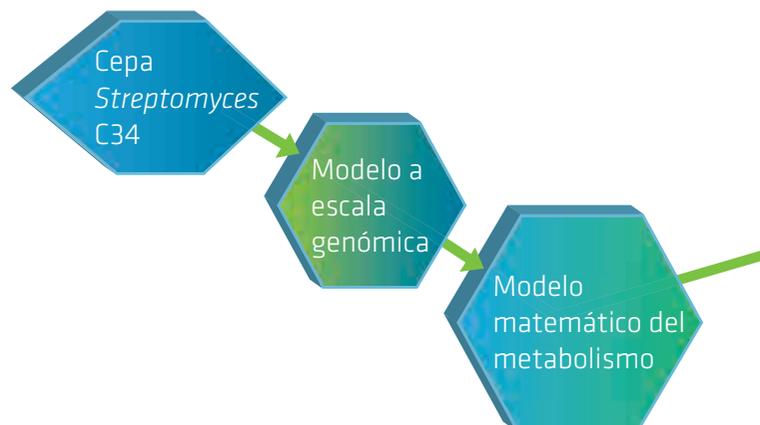
de los antibióticos naturales que hay en el mercado provienen de la categoría *filum* Actinobacteria, al cual pertenece esta cepa, y de esta, el 80% se origina del género *Streptomyces*”, señala Jean Franco Castro.

Mejorando los resultados

Los factores favorables de esta bacteria se relacionan con su sistema metabólico, es decir, con los procesos y reacciones que realiza para obtener energía y nutrientes para sobrevivir. Cada microorganismo tiene dos tipos de metabolismo: el primario, cuyo fin está directamente relacionado con el crecimiento; y el secundario, el cual comienza en la fase estacionaria del microbio, produciendo reacciones químicas que no tienen una implicancia directa en su supervivencia. Es en este periodo cuando el microorganismo genera los compuestos con propiedades farmacológicas.

“Mi proyecto está enfocado en optimizar y sintetizar nuevos policétidos a través de la ingeniería metabólica. Los policétidos son compuestos que se generan del metabolismo secundario y que potencialmente presentan actividad antimicrobiana

Investigación del Equipo del



y antitumoral. Sin embargo, no todos ellos se sintetizan en condiciones de cultivo estándar, por lo que es necesario utilizar otras condiciones para lograrlo. Por eso, la idea del estudio es expresar las enzimas que sintetizan estos metabolitos secundarios o policétidos, con el fin de generar nuevos productos como los antibióticos, y, eventualmente, aumentar su producción mediante el uso de ingeniería metabólica guiada por herramientas computacionales”, explica Valeria Razmilic.

De esta manera, la ingeniería metabólica, la cual se relaciona con la manipulación de reacciones metabólicas para alcanzar una propiedad deseada, se apoya en la biología de sistemas, disciplina que busca modelar los microorganismos como un sistema matemático. Gracias a esta herramienta, las rutas o reacciones metabólicas son expresadas en esquemas numéricos, creando un modelo a escala genómica.

“Mediante este modelo uno puede intervenir el metabolismo y ver los posibles resultados. Por ejemplo, mutar tal enzima va a mejorar la producción de la Chaxalactina o la va a optimizar. Luego en el laboratorio lo realizas y corroboras la información obtenida sin tener que trabajar en base al ensayo y error”, agrega la estudiante de Doctorado en Ingeniería Química y Biotecnología.

Potenciar la producción

En la misma línea, pero con otros objetivos, es la investigación de Jean Franco Castro. “Mi proyecto de doctorado es potenciar

la producción de Chaxamicinas y Chaxalactinas, además de modificar químicamente estas últimas para ver si hay una mayor actividad antimicrobiana por parte de ese metabolito”, indica, añadiendo que “a través de una plataforma computacional puedo manejar el modelo a escala genómica y así estudiar el efecto de modificaciones al metabolismo, simulando posibles resultados, los cuales luego, se traducen en una bacteria sintética de la cepa silvestre realizada en el laboratorio a la

que se le implementan los resultados propuestos por las simulaciones obtenidas. A esto se le llama ingeniería genética”, explica.

Es así que gracias a estas dos investigaciones, ambos estudiantes ganaron becas de pasantía de Conicyt por diez meses en Inglaterra con el objetivo de instruirse en el ámbito de

la manipulación genética, principalmente de *Streptomyces*. “Nuestros proyectos son bien ambiciosos, primero porque hay una importante colaboración internacional y, segundo, porque no es algo que se sea muy explorado en Chile, por tanto, tiene mucha proyección. Nuestro entrenamiento va a ser muy beneficioso para seguir desarrollándonos, ya que hay pocos expertos en esta área en el país. Y teniendo zonas inexploradas como el Desierto de Atacama, donde se pueden encontrar nuevos microorganismos, el potencial de investigación es impresionante”, señala Jean Franco Castro. **f**

“Y teniendo zonas inexploradas como el Desierto de Atacama, donde se pueden encontrar nuevos microorganismos, el potencial de investigación es impresionante”

