

# Avance y Perspectiva

Revista de divulgación del CINVESTAV

## Péptidos antimicrobianos: moléculas pequeñas pero efectivas

Karina Galache · Wednesday, May 31st, 2023

Categorías: Ciencias Naturales y de la Salud, Zona Abierta

Todos los organismos: vertebrados, invertebrados, plantas, hongos y microorganismos producen péptidos antimicrobianos (PAM) para defenderse de otros seres vivos. Estas moléculas disminuyen el crecimiento de microbios que pueden causar enfermedades.

Los péptidos antimicrobianos son moléculas pequeñas formados por bloques -entre 12 a 100- llamados aminoácidos. En los seres humanos se usan 20 aminoácidos para construir péptidos y proteínas. Las posibles combinaciones en el orden (secuencia) en el cual se ubican los aminoácidos es asombrosamente grande, tanto como las diferentes palabras que se podrían crear con solo 20 letras distintas. Los aminoácidos que forman los PAM son los que les brindan sus principales propiedades. Por ejemplo, los PAM poseen muchos aminoácidos polares con carga positiva (Figura 1, letras color azul) y otros que tienen afinidad por las grasas, pero no por el agua, lo que les confiere afinidad por la membrana plasmática; a estos últimos se les conoce como aminoácidos hidrofóbicos (Figura 1, letras color amarillo).



Figura 1. Ejemplo de un PAM formado por 13 aminoácidos.

### Funciones de los PAM

La carga positiva de los PAM les permite unirse a la superficie de los microorganismos, que tienen carga negativa, destruyendo partes de su membrana plasmática (Figura 2); este es su principal mecanismo de acción.



Figura 2. Los PAM a través de su carga positiva se unen a la membrana externa del microorganismo.

Generalmente, los PAM se encuentran en piel, en mucosas y secreciones como la saliva y las lágrimas, formando una barrera protectora; su principal actividad es disminuir el crecimiento de microorganismos. Los PAM actúan inmediatamente cuando llega un microorganismo, por lo que estas moléculas son parte de nuestras defensas conocidas como inmunidad innata. Este tipo de

defensa es poco específica; en otras palabras, atacan casi a cualquier microorganismo. Además, los PAM participan en el inicio de la respuesta adaptativa. Es decir, los PAM son moléculas que “avisar” al organismo que debe desarrollar defensas específicas contra un patógeno. La inmunidad adaptativa también permite generar una respuesta de memoria; o sea, reconocer con precisión a cada patógeno con el cual hemos estado en contacto con anterioridad. La inmunidad innata y la adaptativa no actúan de forma aislada una de otra, sino que colaboran entre ellas; además, comparten células, moléculas y mecanismos de acción que les permiten desarrollar una respuesta de defensa más efectiva.

La popularidad de los PAM ha crecido recientemente, lo que ha llevado a profundizar en el conocimiento sobre su estructura, función, posible aplicación y el desarrollo de péptidos sintéticos, que se obtienen en un laboratorio o industria, uniendo de manera ordenada uno a uno cada aminoácido. Algunas veces los péptidos se sintetizan “copiando” la secuencia de péptidos producidos naturalmente por los seres vivos; otras, se modifica su tamaño y sus características.

### Breve historia del estudio de los PAM

En 1921 el reconocido médico Alexander Fleming observó la reducción del crecimiento bacteriano en una caja de Petri, después de que una gota de flujo nasal había caído sobre ella (Figura 3). Esta observación lo llevó a identificar y caracterizar una proteína, responsable de la acción contra bacterias, así, encontró la proteína lisozima, presente en saliva, lágrimas, moco y otros fluidos del hombre y de algunos animales. Después de este importante descubrimiento, en 1956 se logró aislar un péptido antimicrobiano derivado de la lisozima a partir de células blancas (leucocitos) de sangre de conejo. Más recientemente se han descrito otras proteínas antimicrobianas de origen humano, entre ellas la lactoferrina presente en las superficies mucosas, especialmente abundante en el calostro y la leche.

En la actualidad se han identificado aproximadamente 5000 péptidos provenientes de fuentes naturales incluidos los que producen seres humanos y animales, entre otros seres vivos. Aunque estos péptidos tienen diferentes orígenes, comparten algunas similitudes en estructura y función, lo cual ha permitido su clasificación. Por citar un ejemplo, en los seres humanos se han encontrado tres principales familias de PAM: histatinas, defensinas y catelicidinas. Estas familias de PAM no son exclusivas de humanos; las defensinas pertenecen a un grupo de PAM abundantes en plantas (Salas y col., 2015), y las catelicidinas se encuentran ampliamente distribuidas en el reino animal, sobre todo en mamíferos como cerdos, vacas y monos.



Figura 3. Descubrimiento de la proteína antimicrobiana lisozima por Alexander Fleming

### Métodos de obtención de péptidos antimicrobianos

El estudio de los PAM se ha basado en la identificación, aislamiento y purificación de péptidos de origen natural provenientes de diversos organismos. Posteriormente, se realizan estudios en el laboratorio; es decir, estos péptidos se enfrentan con microorganismos patógenos o con células cancerígenas para determinar si tienen algún efecto sobre ellas; también se analiza su interacción con células humanas para descartar la posibilidad de un efecto no deseado. Obtener grandes

cantidades de PAM a partir de seres vivos es complicado, por lo que, a través de métodos químicos se ha logrado la síntesis de péptidos con la misma estructura química de los péptidos naturales. Estas técnicas químicas permiten obtener grandes cantidades de PAM, además de generar variantes sintéticas de péptidos naturales con mejores propiedades (Plisson y col., 2020, Rodríguez y col., 2020).

Otra técnica usada para la obtención de péptidos es su producción por medio de otros seres vivos (principalmente microorganismos) distintos al organismo que los produce de manera natural (ingeniería genética). Para ello se identifican los genes que contienen la información para la producción de los PAM; estos genes se introducen a bacterias, ya que éstas se duplican muy rápidamente y producen péptidos en grandes cantidades. Esta técnica algunas veces resulta ineficiente debido a la toxicidad de los péptidos para el microorganismo que los produce.

### Aplicaciones de los PAM

Diversos estudios han revelado varias áreas para la aplicación de los PAM en las industrias farmacéutica, alimenticia y agrícola (Figura 4). Estas aplicaciones han sido posibles gracias al incremento en el número de péptidos antimicrobianos cuyas funciones han sido descritas, el mejoramiento de los procesos de obtención por síntesis química e ingeniería genética, y los estudios bioinformáticos que optimizan las propiedades de estos péptidos.



Figura 4. Aplicaciones de los PAM en las industrias farmacéutica, alimenticia y agrícola.

### Péptidos como alternativas a antibióticos

Recientemente, se ha incrementado el número de bacterias resistentes a antibióticos. Ante ello, los PAM ofrecen ventajas sobre los antibióticos convencionales. Debido a la carga positiva de los péptidos y la negativa de la membrana celular de las bacterias se da una interacción muy rápida entre ellos; incluso los péptidos pueden actuar sobre bacterias resistentes a antibióticos. Aunque algunas bacterias también han generado resistencia a los péptidos, esto ocurre con menos frecuencia.

Algunos fármacos que se encuentran en evaluación clínica son: el péptido GL13K, aislado de glándulas salivales humanas, que se usa para reducir asociaciones de bacterias (biopelículas) que causan infecciones en los hospitales; y CEMA, producido por plantas a las cuales se ha introducido el gen del PAM y se emplea para inhibir bacterias que causan infecciones de la boca y la garganta.

Ejemplos de PAM aprobados y comercializados como fármacos son Daptomicina y Bacitracina, que son producidos por bacterias, y se utilizan para tratar infecciones de la piel causadas por bacterias Gram Positivas, especialmente aquellas resistentes a antibióticos (Lei y col., 2019). Los PAM suelen ser más seguros, con menos efectos tóxicos e inducen una menor resistencia bacteriana, en comparación con los antibióticos convencionales.

## Péptidos contra virus

Aunque la mayoría de los PAM que se comercializan en la actualidad están dirigidos contra bacterias, existen muchas investigaciones de la actividad de los péptidos frente a otros patógenos, como los virus. En estudios de laboratorio se ha demostrado que péptidos humanos, de anfibios, de peces, de insectos y de microorganismos muestran actividad hacia diferentes virus como el de la influenza y el de inmunodeficiencia humana, entre otros.

Los PAM tienen diferentes mecanismos de acción; los tres principales son: un efecto directo en las partículas virales; obstruir la entrada del virus a la célula hospedadora, e interferir en la creación de nuevas partículas virales. Estos mecanismos pueden funcionar de manera individual o varios PAM pueden interactuar para incrementar su actividad (revisado por Avila, 2017).

Algunos PAM se encuentran en el mercado, por ejemplo Enfuvirtide, que se aplica de forma subcutánea contra la infección por VIH-1, causante del SIDA, y Telaprevir, que se administra de forma oral para tratar la infección por el virus de la Hepatitis C.

## Péptidos contra parásitos y hongos

Varios autores han reportado PAM de distintos orígenes que poseen acción inhibitoria contra una amplia gama de parásitos. Por ejemplo, las temporinas A y B de rana y la histatina 5 poseen actividad contra varias especies de *Leishmania*, los parásitos causantes de la leishmaniasis. La dermaseptina y filoseptina tienen efecto contra el parásito causante de la tripanosomiasis americana. Las lactoferrinas, péptidos derivados de la lactoferrina, se unen y permeabilizan la membrana plasmática de *Entamoeba histolytica* y disminuyen su viabilidad (Reyes- Lopez y col, 2022). La catelicidina humana LL-37 y sus derivados de menor tamaño reducen el crecimiento de *E. histolytica* y *Trichomonas vaginalis*. Estos parásitos causan la amibiasis y la tricomoniasis, respectivamente. Se espera que en el futuro se realicen estudios clínicos empleando algunos de estos PAM, para su posterior uso terapéutico.

Varios PAM actúan contra hongos, principalmente las defensinas aisladas de plantas, animales e insectos. Los PAM que se han evaluado en etapas clínicas demostraron buena respuesta frente a infecciones graves. Algunos ejemplos son los estudios preclínicos para evaluar periondotix y pacgen para candidiasis oral y la heliomocina para diversas infecciones micóticas. Finalmente, la caspofungina es el primer PAM antimicótico aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés).

## Ejemplos de péptidos antimicrobianos con aplicación clínica (Lei y col., 2019)

- Colistina, Polimixina B y Vancomicina son PAM contra diversas infecciones bacterianas, administrados por varias vías, incluida la intravenosa.
- La Bacitracina es un péptido empleado contra infecciones bacterianas de los ojos y de la piel, se aplica por vía tópica, oftálmica e intramuscular.
- Gramicidina es un péptido usado contra infecciones bacterianas en la piel y los ojos, se aplica por vía tópica y oftálmica, debido a su alta toxicidad.
- Los PAM Enfuvirtide y Telaprevir han sido aprobados por la FDA como fármacos contra los virus

causantes del SIDA y de la hepatitis C.

- El PAM caspofungina fue aceptado por la FDA para combatir la infección por hongos.

### **Péptidos antimicrobianos en la agricultura**

El empleo intensivo de pesticidas ha propiciado el desarrollo de plagas resistentes, además de provocar daños al ambiente y a la salud. Los avances biotecnológicos han facilitado nuevas estrategias para producir plantas genéticamente modificadas para que produzcan PAM, lo cual podría permitirles defenderse mejor ante la llegada de plagas.

Esta técnica se ha aplicado exitosamente en algunas plantas económicamente importantes como el tomate y la del tabaco. Por ejemplo, el tabaco genéticamente modificado para producir PAM, resiste a enfermedades causadas por bacterias y hongos. Cuando el tabaco produce el péptido Shiva-1, muestra reducción de la gravedad y mortalidad ante la infección por una bacteria agresiva (*Pseudomonas solanacearum*). El PAM Escueletina-1 genera plantas de tabaco resistentes a bacterias y hongos, y tiene cualidades insecticidas. La propiedad insecticida de algunos PAM permite considerarlos para la producción de plantas resistentes a insectos; sin embargo, también pueden utilizarse como nuevos pesticidas químicos.

### **Péptidos antimicrobianos en la industria alimenticia**

Añadir conservadores químicos a los alimentos, es una forma de prevenir el crecimiento microbiano en ellos y evitar su pérdida. Sin embargo, existe la preferencia de los consumidores por adquirir alimentos naturales o poco procesados. Los PAM como conservadores ofrecen las ventajas de ser compuestos de origen natural que se destruyen durante la digestión, por lo que se pueden usar como conservantes de alimentos. El grupo de las bacteriocinas es el más utilizado como conservador y existen diferentes técnicas para su empleo. Se pueden rociar los alimentos con estos PAM, o disponer empaques que los liberen gradualmente.

### **Ventajas y desventajas del uso de los péptidos antimicrobianos**

Los PAM son una excelente opción en el tratamiento de patógenos resistentes a los fármacos convencionales; además, tienen actividad contra un amplio rango de microorganismos y son biodegradables.

El diseño y síntesis de PAM ha permitido desarrollar un sinnúmero de moléculas con actividad microbicida, además del mejoramiento de las características de los péptidos naturales. Por lo anterior, el mercado global de PAM, en el periodo de 2020- 2027, crecerá 7.9%, debido al avance de la investigación y la entrada de nuevos medicamentos al mercado (Data Bridge Market Research Analyses).

Antes de emplearlos como medicamentos es necesario realizar pruebas de bioseguridad para determinar la toxicidad del compuesto para la salud humana y ambiental, su estabilidad y efectividad en el uso para el cual se pretenda.

Desafortunadamente en México no existe la producción industrial de PAM sintéticos, su costo elevado ha impedido su comercialización. Esta es un área de oportunidad, y si se sintetizan en el país su costo sería menor.

## Conclusiones

La extensa variedad de PAM naturales descritos y la posibilidad de diseñarlos con la actividad antimicrobiana deseada frente a diferentes patógenos permiten prever su aplicación en varias áreas de importancia clínica y económica. Actualmente existe un sinnúmero de estudios de la actividad antimicrobiana de péptidos en contra de patógenos que tienen pocas alternativas farmacéuticas o bien que presentan resistencia a ellas. Algunos ya se encuentran en uso como tratamientos farmacéuticos efectivos. En la industria alimentaria son una opción natural atractiva para la conservación de alimentos y para su producción disminuyendo el empleo de pesticidas químicos. Si bien los PAM tienen muchas ventajas, se considera una inversión de alto riesgo debido a la reducida industria productora de péptidos y al poco mercado que actualmente existe en México. Sin embargo, las ventajas para la salud humana y ambiental son incentivos para que crezca el mercado de PAM.

## Bibliografía

Avila, EE (2017). "Functions of Antimicrobial Peptides in Vertebrates". *Current Protein & Peptide Science*, 18(11), 1098-1119.

Lei, J, L.C. Sun, S. Huang, C. Zhu, P. Li, J. He, V. Mackey, D.H. Coy y Q.Y. He (2019). The antimicrobial peptides and their potential clinical applications. *American Journal of Translational Research*, 11:3919–3931.

Plisson, F, O. Ramírez-Sánchez y C. Martínez-Hernández (2020). Machine learning-guided discovery and design of non-hemolytic peptides. *Scientific Reports* 10:16581.

Reyes-López M, Ramírez RG, Serrano LJ, de la Garza M. Activity of Apo-Lactoferrin on Pathogenic Protozoa. (2022). *Pharmaceutics*. 14(8):1702.

Rodríguez, A., M.Ø. Pedersen, E. Villegas, B. Rivas-Santiago, J. Villegas-Moreno, C. Amero, R.S. Norton y G. Corzo (2020) Antimicrobial activity and structure of a consensus human  $\alpha$ -defensin and its comparison to a novel putative hBD10. *Proteins*, 88:175-186.

Salas, C.E., J.A. Badillo-Corona, G. Ramírez-Sotelo, C. Oliver-Salvador (2015). Biologically active and antimicrobial peptides from plants. *Biomedical Research International*. 2015:102129.

This entry was posted on Wednesday, May 31st, 2023 at 7:14 am and is filed under [Ciencias Naturales y de la Salud, Zona Abierta](#)

You can follow any responses to this entry through the [Comments \(RSS\)](#) feed. Both comments and pings are currently closed.

