



Foto: Robinson Henao

Cultivo *in vitro* de la bacteria patógena *Ralstonia solanacearum* (creciendo sobre toda la placa) y la bacteria *Bacillus* sp. (fragmentos redondos, creciendo en tres puntos). En la placa de la derecha, la cual tiene el inductor, se observan zonas "limpias" alrededor de *Bacillus* donde *Ralstonia* no crece.

Se busca nuevo antibiótico

Para la OMS es urgente encontrar nuevos tratamientos para combatir el creciente problema mundial de la resistencia a los antibióticos. El Grupo de Investigación en Ciencias Biológicas y Bioprocesos (Cibiop) está incursionando en este reto.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en febrero de 2017 las 12 familias de bacterias más peligrosas para la salud humana, un llamado que busca guiar investigaciones y desarrollos que permitan encontrar nuevos compuestos.

Pese al llamado, no todos los sectores están interesados en invertir. Como lo recalca Jesús Rodríguez Baño, coordinador de la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa, en entrevista con el diario *El País* de España: "Hay poco interés por parte de la industria farmacéutica en el desarrollo de nuevos antibióticos porque los retornos son pequeños. Los antibióticos son medicamentos con los que el paciente se cura y su uso es siempre temporal".

+

Desde la perspectiva de las preguntas y metodologías planteadas el país tiene "ciencia de talla mundial": Laura Sierra.

En este escenario, el sector académico es el llamado a comprometerse en esta búsqueda. Desde la Universidad EAFIT, el Grupo de Investigación en Ciencias Biológicas y Bioprocesos (Cibiop) trabaja en identificar un antibiótico que es promisorio desde varias perspectivas: funcionaría para diferentes tipos de bacterias, la sustancia se produciría de manera no tradicional y con potencial de ser novedosa, y tendría importancia en varias industrias, por ejemplo, agrícola, farmacéutica y de cuidado personal, dependiendo de las especies de patógenos que se busquen controlar.

El fenómeno que observó Valeska

Durante 2010, la investigadora Valeska Villegas Escobar estaba haciendo su tesis doctoral sobre la identificación y caracterización de compuestos activos contra patógenos de plantas de banano como el Moko, enfermedad producida por la bacteria *Ralstonia*. Durante uno de sus experimentos observó un fenómeno que merecía ser estudiado con mayor detalle.

Cuando tenía un cultivo de *Ralstonia* y en ese mismo medio ponía diferentes cepas de *Bacillus* –bacterias bien conocidas, pero inocuas–, no se generaba ninguna inhibición del patógeno. No obstante, si a ese mismo cultivo le agregaba una nueva sustancia (llamada inductor), algo inesperado sucedía: alrededor de *Bacillus* morían todas las bacterias de *Ralstonia*.

La importancia del hallazgo de la profesora Valeska Villegas se puede dimensionar al contrastarlo con la manera en que el científico británico Alexander Fleming, mientras trabajaba en su laboratorio observó cómo un hongo, que por error crecía en uno de sus cultivos, producía la muerte de las bacterias. Así el médico microbiólogo descubrió en 1928 la penicilina, uno de los hitos más importantes en la historia de la medicina y por lo que obtuvo el Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1945.

En dicho contexto, para la investigadora eafitense el fenómeno era contundente: ahí se generaba un compuesto antibiótico con una actividad muy fuerte. La sustancia (el inductor) estimulaba algo dentro de *Bacillus* que mataba a *Ralstonia*. Este fenómeno fue objeto de una solicitud de patente PCT en diciembre de 2016, en la que se describe el proceso de inducción de actividad antimicrobiana en bacterias aeróbicas formadoras de endospora (especialmente *Bacillus* sp.).

El desafío de Laura

Descubrir cuál era la "sustancia responsable" de dicha actividad sería reto de otra tesis doctoral. Laura Sierra Zapata es la estudiante de doctorado en Ingeniería de EAFIT que hace cuatro años decidió descubrir cuál era "la sustancia responsable" de la actividad antibiótica.

La pregunta parecía sencilla, pero implicaba un conocimiento profundo de la biología de la bacteria. ¿Cómo comprender qué estaba pasando allí?, ¿sería que el inductor entraba a la célula de *Bacillus*?, ¿sería que *Bacillus* producía "la sustancia responsable" en todas sus etapas de crecimiento?, ¿sería que mataba solo a un tipo de bacterias?, ¿sería que dependía de la cantidad del inductor?, y un largo etcétera.

Y es que Laura Sierra en su tesis doctoral *Bacillus* sp. strains and Their Inducible in vitro Antagonism Against *R. solanacearum*: a Biochemical and Genomic Study –dirigida por la profesora Valeska Villegas–, formuló hipótesis y diseñó experimentos para dar respuesta a cada una de las preguntas, proceso característico del método científico clásico.

Bacillus es una bacteria que se ha adaptado a diferentes hábitats de la Tierra. Es una fuente de antibióticos para la industria y los científicos la conocen muy bien. Sin embargo, la mayoría de las veces se ha estudiado en una caja de Petri –un instrumento, de cristal o de plástico, utilizado en laboratorio principalmente para el cultivo de bacterias, mohos y otros microorganismos–, con los mismos medios de cultivo y produciendo lo mismo.



Foto: Robinson Henao

A través de la técnica de HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) se separan las sustancias que produce *Bacillus*, para acercarse más a su identificación individual y a la selección de la sustancia responsable de la actividad antibiótica.

“La ciencia en el mundo es colaborativa”

“Para uno avanzar en problemas complejos necesita equipos más sofisticados que aquí [en Colombia] no hay”, afirma Laura Sierra. Teniendo esta convicción, buscó los laboratorios más punteros en las técnicas que ella necesitaba mediante tres pasantías en los Estados Unidos que realizó como investigadora visitante en: Harvard Medical School, University of California (Berkeley) y University of Massachusetts Dartmouth.

De esta experiencia en el exterior resalta que desde la perspectiva de las preguntas y metodologías planteadas el país tiene “ciencia de talla mundial”, pero desde los recursos todavía falta mucho camino por recorrer.

“La diferencia es la disponibilidad de insumos. Por ejemplo, si se necesita un reactivo especializado, allá llega en dos días y aquí en tres meses. Allá haces en un mes lo que aquí en seis. El avance es diez veces mayor”, concluye Laura Sierra.

*Mediavilla, D. (7 de agosto de 2016). “Las farmacéuticas tienen poco interés en desarrollar nuevos antibióticos”. *El País*. Recuperado de <https://elpais.com>

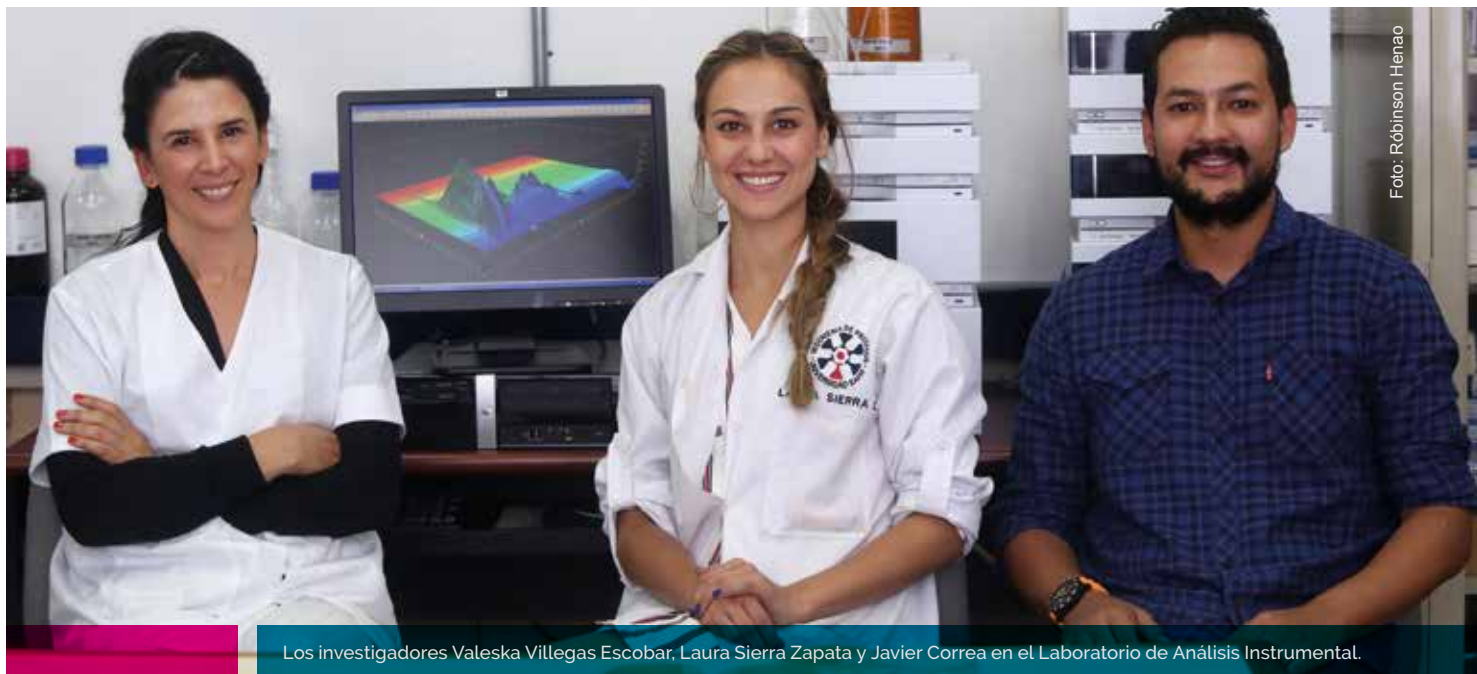
Y en el mundo de los antibióticos la probabilidad de encontrar algo nuevo haciendo lo mismo es muy baja. Los compuestos con los que se cuenta en la actualidad se han obtenido a través de métodos tradicionales donde los medios de cultivo son generalmente los mismos.

Lo novedoso en esta metodología era que al adicionar algo nuevo al medio, en este caso el inductor, se activaban posiblemente otros genes que normalmente estaban apagados. Es decir, *Bacillus*, una de las bacterias más conocidas del mundo, podía producir posiblemente algo nuevo.

Bacillus, una bacteria que se ha adaptado a diferentes hábitats de la Tierra, es una fuente de antibióticos para la industria y los científicos la conocen muy bien.

Ante la complejidad del problema los investigadores decidieron utilizar metodologías de nueva generación. No solo se acercaron desde las técnicas de la química y la microbiología más tradicionales, sino que incorporaron pruebas genéticas de vanguardia. De cada una de las aproximaciones se fueron eliminando sustancias candidatas. Pasaron así de un universo de miles de moléculas a una decena de estas. Y ahora están cerca de identificar la molécula responsable de la acción antibiótica.

Particularmente, en las técnicas genéticas y de nueva generación invitaron a Javier Correa Álvarez,



Los investigadores Valeska Villegas Escobar, Laura Sierra Zapata y Javier Correa en el Laboratorio de Análisis Instrumental.

profesor de EAFIT y doctor en Genética y Biología Molecular. Para este investigador su prioridad era conocer y comprender el mecanismo genético por el que *Bacillus* produciría una molécula nueva al momento de ser inducido artificialmente.

En la aproximación genética se partía de la premisa de que *Bacillus*, en presencia del inductor, encendería genes que en el tratamiento sin inductor permanecían dormidos, y así en la comparación entre los tratamientos encontrarían "la sustancia responsable". Porque, como él lo explica, "aunque todas las células heredan de su progenitora la misma información genética, es el ambiente el que modula lo que se va a expresar y lo que no".

Pero como los problemas científicos no siempre se resuelven al ritmo de las becas de Colciencias, Laura Sierra debe terminar su doctorado por asuntos administrativos y "la sustancia responsable" sigue sin nombre propio. Sin embargo, como ella misma lo recalca, quiere "seguir hasta llegar al fondo del problema".

"Tenemos luces de qué es, pero todavía no lo podemos decir con certeza", afirma Valeska Villegas. Para poderlo asegurar debe ser posible purificar completamente el compuesto y que retenga la actividad antibiótica.

Producir el compuesto para su comercialización será otra historia. En la actualidad, los medicamentos se generan de maneras muy diversas y cada aproximación requiere investigación e inversión. Se pueden modificar bacterias para que produzcan el compuesto –como el caso de la insulina que se co-

mercializa hoy en día–, construir el compuesto desde cero en un laboratorio tradicional de química o modificar moléculas existentes.

Investigadores

Laura Sierra Zapata

Ingeniera de procesos, Universidad EAFIT; máster en Microbiología y Parasitología, Investigación y Desarrollo, Universidad Complutense de Madrid (España). Es candidata a doctora en Ingeniería de EAFIT, donde es integrante del Grupo de Investigación de Ciencias Biológicas y Bioprocesos (Cibiop).

Valeska Villegas Escobar

Ingeniera química, Universidad Pontificia Bolivariana; máster en Biotecnología Vegetal, Imperial College London (Reino Unido), y doctora en Biotecnología, Universidad Nacional de Colombia. Es docente del Departamento de Ciencias Biológicas de la Universidad EAFIT, donde es integrante del Grupo de Investigación de Ciencias Biológicas y Bioprocesos (Cibiop).

Javier Correa Álvarez

Biólogo y máster en Biología, Universidad de Antioquia. Doctor en Genética y Biología Molecular, Universidad Estatal de Campinas (Unicamp), Sao Paulo, Brasil. Es docente del Departamento de Ciencias Biológicas de la Universidad EAFIT, donde es integrante del Grupo de Investigación de Ciencias Biológicas y Bioprocesos (Cibiop) y donde coordina el semillero de investigación en Biología Computacional de EAFIT.