

EL RESURGIMIENTO DE LAS TETRACICLINAS

THE TETRACYCLINES' RETURN

Alejandro Canale-Guerrero¹, Patricia Chombo-Morales², Elsa Ramírez-Cerda², Alfredo I. Feria-Velasco³
cga35024@cucba.udg.mx, pchombo@ciatej.net.mx, eramirez@ciatej.net.mx, aferiav@biosmedica.com

Recibido: junio 30, 2010/ Aceptado: junio 28, 2011 /Publicado: septiembre 1, 2011

RESUMEN. Reportes recientes mencionan que las tetraciclinas han vuelto a ser consideradas agentes terapéuticos importantes en el tratamiento de viejas enfermedades como la conjuntivitis gonocócica y contra nuevos padecimientos como la infección de *Helicobacter pylori* en pacientes dispépticos, en enfermedades causadas por protozoarios patógenos, en la terapia génica contra el cáncer y como agente anti-reumático. La creación de programas para limitar el uso de antibióticos, junto con la extensión de hábitos y prácticas de higiene, en algunos países y la reciente producción industrial de moléculas de tetraciclina modificadas mediante síntesis química, han sido acciones decisivas para lograr que antibióticos de primera generación, que en su momento fueron útiles pero que generaron resistencia bacteriana, vuelvan a ser efectivos.

PALABRAS CLAVE: Tetraciclinas, *Helicobacter pylori*, terapia génica,

ABSTRACT. Recent reports mention that tetracyclines has being taking again into consideration as important therapeutic agents to eradicate *Helicobacter pylori* from dyspeptic patients, in the treatment of gonorrheal conjunctivitis, certain parasitic diseases caused by protozoa, in the genic therapy against cancer and anti-rheumatic drug. The programs developed in some countries oriented to restrict the use of antibiotics, the hygienic practices attained and the modern research studies that converges in the chemical modification of the original molecule and its industrial production, are decisive factors to achieve that a first generation antibiotic that was useful, but generated bacterial resistance to it, turns to be an effective one.

KEYWORDS: tetracyclines, *Helicobacter pylori*, genomic therapy

Introducción

La producción de antibióticos es un proceso interminable por la rápida respuesta de los microorganismos para generar resistencia, a causa del intercambio de material genético, vía plásmidos o transposones [1]. El uso masivo y constante de antibióticos, tanto en la práctica médica pública como en la privada y en la zootecnia, ha ocasionado esta crisis. Un ejemplo de este abuso hasta nuestros días lo es la presencia de antibióticos, incluyendo la tetraciclina, en leche bronca y pasteurizada, en el Edo. de Jalisco, México, tal como lo muestra el estudio de Noa y cols. [2]. La mayoría de los gérmenes resistentes a los antibióticos se adaptan a vivir en alimentos, utensilios y equipo en las industrias; en el aire acondicionado, cánulas y tubos en los hospitales, desarrollando variantes peligrosas en pacientes inmuno-debilitados [3]. El presente manuscrito de difusión, describe la forma en que un antibiótico en desuso como la tetraciclina, puede volver a ser importante en la terapéutica, al ser modificada químicamente.

Las tetraciclinas de primera, segunda y tercera generaciones.

Del conocimiento a fondo, tanto del mecanismo de acción del antibiótico como del de tolerancia del microorganismo, puede surgir una solución decisiva al problema de resistencia. Paratek Pharmaceuticals Inc., y Laboratorios Glaxo, en los Estados Unidos de Norteamérica, están desarrollando una versión de tetraciclina, que puede "saltarse" la resistencia desarrollada por los microorganismos hacia la droga.

¹ AUTOR DE CORRESPONDENCIA. Depto. de Salud Pública. Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Universidad de Guadalajara. Carretera Guadalajara-Nogales Km 15.5. Las Agujas, Nextipac. C.P. 45110. Zapopan, Jal. México.

² Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología del Estado de Jalisco. Av. Normalistas 800. Colinas de la Normal. CP 44270. Guadalajara, Jalisco.

³ Coordinación de Investigación. Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Universidad de Guadalajara. Carretera Guadalajara-Nogales Km 15.5. Las Agujas, Nextipac. C.P. 45110. Zapopan, Jal. México.

Ello está permitiendo el nacimiento de nuevas tetraciclinas en el mercado mundial. Nelson y Levy [4] opinan que hay dos formas de hacer susceptible a una bacteria, respecto de un antibiótico al cual ella es resistente. Primero, hay que eliminar los mecanismos de resistencia de la bacteria, con el propósito de permitir que el antibiótico actúe, es decir, aquellos que destruyen el antibiótico y los que protegen la función de sus ribosomas. El otro método consiste en crear una molécula que ataque ambos mecanismos de defensa. También se ha estado trabajando en el desarrollo de compuestos que limitan la habilidad de una bacteria, de sondear su ambiente. Esta habilidad está codificada en el cromosoma bacteriano y permite a una bacteria detectar los peligros potenciales, tales como la presencia de un antibiótico o de un desinfectante, que le permiten una resistencia múltiple a diversos compuestos químicos producidos, por ejemplo, por el género *Streptomyces*, que produce la tetraciclina [5].

Al grupo de las tetraciclinas de primera generación, pertenecen la clorotetraciclina, oxitetraciclina y la tetraciclina base [6], las cuales comparten una fórmula común (figura 1). La tetraciclina base era biosintetizada por *Streptomyces aureofaciens* siguiendo la ruta metabólica mostrada en la figura 3 en biorreactores aireados y luego purificada bajo condiciones controladas.

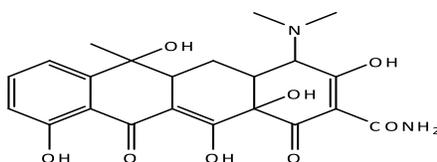
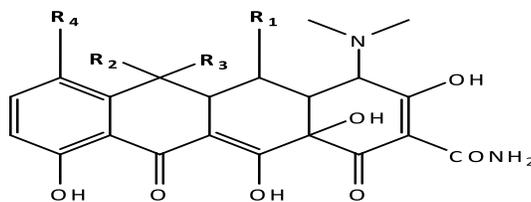


Figura 1. Tetraciclina base: 4-(dimetilamino)-3,6,10,12,12a-pentahidroxy-6-metil-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetracene-2-carboxamida [7].

Las tetraciclinas de segunda generación, la metaciclina, doxiciclina y minociclina, son productos de modificaciones químicas de la molécula de tetraciclina base, que han potenciado la acción de las tetraciclinas naturales o de primera generación [5]. Esto se ha hecho, aplicando los métodos automatizados de “química combinatoria”, al introducir cuatro diferentes grupos químicos sustituyentes en cuatro sitios (designados con la letra “R” en la figura 2) de la molécula de tetraciclina original. Tales sustituciones producirían 625 diferentes tetraciclinas en pocas horas [5 x 5 x 5 x 5, es decir, cinco compuestos derivados de cada uno de los cuatro sitios, o sea, si R=4, entonces la fórmula es: R+1, elevada a la R, por lo que queda: 5⁴, o lo que es lo mismo, (R+1)^R] [8]. De la misma forma, las tetraciclinas de tercera generación, como la tigeciclina (TBG-MINO) es el resultado de la modificación de la posición 9 del anillo tetracíclico de la minociclina (figura 2). Es así que todas estas formas, se ensayan rápidamente y de forma automática *in vitro* para medir su acción frente a cepas de diferentes microorganismos patógenos.



Tetraciclinas de primera generación (1948-1963):

ANTIBIÓTICO	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Tetraciclina Base	H	CH ₃	OH	H
Oxitetraciclina (Terramicina)	OH	CH ₃	OH	H
Clorotetraciclina (Oleandomicina)	H	CH ₃	H	Cl

Tetraciclinas de segunda generación (1965-1972):

ANTIBIÓTICO	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Minociclina	H	H	H	N(CH ₃) ₂
Doxiciclina	OH	CH ₃	H	H
Metaciclina	OH	=CH ₂	-	H

Tetraciclina de tercera generación (Tigeciclina) (1993-):

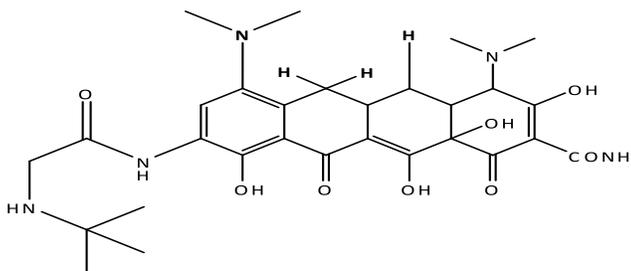


Figura 2. Tetraciclinas de primera generación (productos naturales) y tetraciclinas de segunda [9] y tercera generaciones (productos semisintéticos) [10].

Las tetraciclinas de segunda generación tienen nuevas funciones que hay que resaltar, son actualmente usadas en el tratamiento de enfermedades diversas. La minociclina, por ejemplo, tiene propiedades anti-inflamatorias e inmuno-modulatorias, más que antibacterianas, en pacientes con cuadros de artritis reumatoide no grave y cuando se administra durante la primera fase de esa enfermedad, aunque se pueden presentar efectos adversos, como la neumonitis, hepatitis y desórdenes gástricos y autoinmunes [11]. La doxiciclina y la minociclina se aplican contra *Staphylococcus aureus* y en afecciones tales como: acné, dermatitis perioral, Hidrandenitis supurativa, uretritis gonocócica y no gonocócica, linfogranuloma venéreo, granuloma inguinal, enfermedad de Lyme, en la profilaxis y tratamiento del ántrax, en la profilaxis y tratamiento del paludismo (*Plasmodium falciparum*) [12] y contra *Entamoeba histolytica* y *Balantidium coli* [13].

Un descubrimiento importante condujo a usar exitosamente la tetraciclina en la terapia génica para el tratamiento del cáncer, como inductora de la expresión del transgén, es decir; para que esta terapia funcione, el gen terapéutico debe ser transferido a la célula cancerosa y este **transgén** (gen transducido) se expresa sólo cuando una droga inductora como la tetraciclina, se administra al paciente, por separado [14]. Tal es el caso de la doxiciclina y el DMSO (Dimetil-sulfóxido) que tienen efectos sinérgicos sobre la expresión del transgén, lo que acarrea la fragmentación del ADN en las células del melanoma y su subsecuente muerte (apoptosis) [15]. De igual manera se ha popularizado el uso de tetraciclina combinada con otros compuestos, como en el tratamiento para erradicar la infección por *Helicobacter pylori* que es la principal causa de gastritis, úlcera gastroduodenal y cáncer gástrico, la cual se usa combinada en triple régimen, con tetraciclina, furazolidona y subcitrate de bismuto coloidal [16]. Söngur, et al [17] encontraron que los

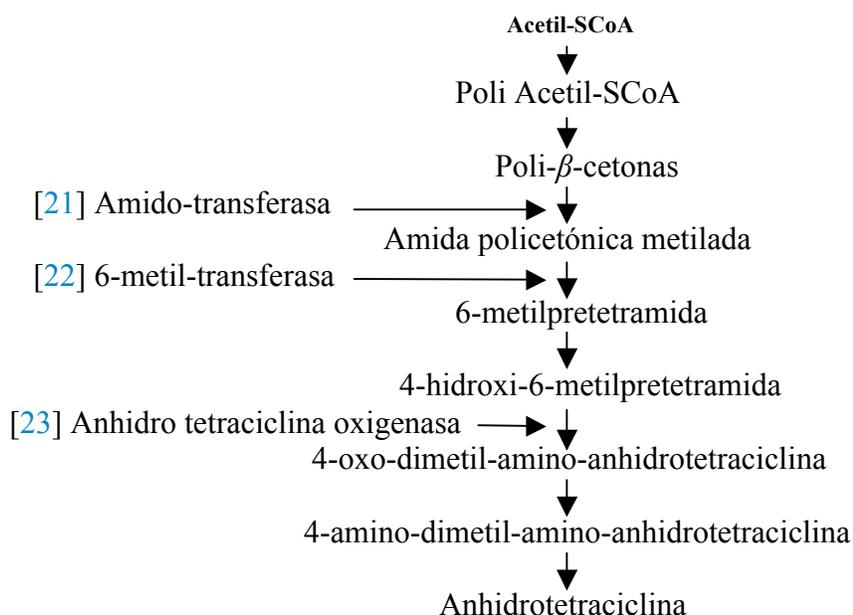
tratamientos con lansoprazol-tetraciclina-metronidazol (LTM) y LTM-bismuto, eran significativamente superiores al tratamiento con lansoprazol-amoxicilina-claritomicina en la erradicación de *Helicobacter pylori*. Un tratamiento promisorio consiste de quinolonas, tetraciclina (doxiciclina), rifabutin y furazolidona, más una dosis alta de citrato de bismuto, adicionada de amoxicilina [18], o bien, lansoprazol, bismuto, tetraciclina y metronidazol [19]. De las tetraciclinas de tercera generación, la Tigeciclina, es activa contra cocos Gram positivos, bacilos Gram negativos y anaerobios, infecciones en la piel causadas por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus* y contra la gangrena [6], [12]. Otras glicilglicinas (GAR 936, derivada de la minociclina y la Way 152,288) son activas contra la brucelosis, tularemia, meloidiosis, nocardiasis, leptospirosis, cólera y tracoma [6].

Modo de acción de la tetraciclina.

Las tetraciclinas son antibióticos de amplio espectro antimicrobiano que bloquean la síntesis de proteínas, impidiendo la unión del ARN de transferencia, que porta el aminoácido, con las subunidades 30S y 50S que están montadas sobre la cadena de ARN mensajero y que están produciendo la cadena polipeptídica. Además de este mecanismo, las tetraciclinas pueden combinarse con el magnesio que favorece la unión ribosómica e inhibir algunos sistemas enzimáticos bacterianos, dentro de ellos, la fosforilación oxidativa [9]. Duval y cols. [20] descubrieron que las tetraciclinas, en conjunto con las beta-lactamas, por ser moléculas hidrofílicas, pueden penetrar a través de las porinas (en el caso de bacterias Gram-negativas), manteniéndose en el periplasma bacteriano, logrando aumentar la susceptibilidad bacteriana a la tetraciclina. Las tetraciclinas de segunda generación (demeclociclina, metaciclina, doxiciclina, minociclina y limeciclina), actúan además, bloqueando a las proteínas bacterianas que actúan como bombas que expulsan a los antibióticos de las células, permitiendo que se concentren en su interior.

Biosíntesis de la tetraciclina.

La biosíntesis de la tetraciclina original se inicia con acetil-SCoA, la cual se polimeriza a subunidades de acetato. Éstas, mediante la enzima policetona sintetasa, generan policetonas que son clave para la síntesis final de la tetraciclina, después de varios pasos metabólicos (figura 3).



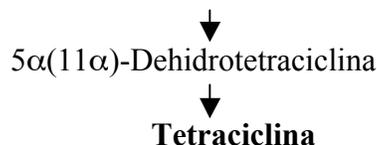


Figura 3. Ruta metabólica de biosíntesis de la tetraciclina [24].

Conclusiones

En el presente artículo de difusión se mostró que la tetraciclina, un antibiótico considerado desahuciado por la resistencia generada en los microorganismos patógenos, causada por el abuso en su consumo, puede resurgir gracias a los nuevos métodos químicos, al desarrollar nuevas moléculas activas en corto tiempo. Estas moléculas activas de tetraciclina, no sólo tienen actividad contra *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Enterococcus* sino también contra las viejas enfermedades como la gonorrea, gangrena, brucelosis, tularemia, meloidiosis, nocardiasis, leptospirosis, cólera, tracoma. Son efectivas contra afecciones tales como: acné, dermatitis perioral, hidrandenitis supurativa, uretritis gonocócica y no gonocócica, linfogranuloma venéreo, granuloma inguinal, enfermedad de Lyme, en la profilaxis y tratamiento del ántrax, en la profilaxis y tratamiento del paludismo (*Plasmodium falciparum*), contra *Entamoeba histolytica* y *Balantidium coli*. Están siendo usadas para erradicar el *Helicobacter pylori* de pacientes dispépticos, como agentes anti-reumáticos y como droga anticancerígena. Aspectos importantes, si se considera que este modelo de “renovación” de la tetraciclina sería igual de útil para la penicilina, una alternativa para resolver el problema de resistencia a los antibióticos.

Referencias

1. Neu C. H. 1992. The Crisis in Antibiotic Resistance. *Science*. 257:1064-1073.
2. Noa-Lima E., Noa M., Gonzalez D.G., Landeros P., Reyes W. 2009. Evaluación de la Presencia de Residuos de Antibióticos y Quimioterapéuticos en Leche, en Jalisco, Mexico. *Rev. Salud Anim.* 31(1):24-33.
3. Altekruze J. 1999. Lucha contra los Microbios. Zeit Film. Programa Prisma. Deutsche Welle. Alemania.
4. Nelson M. L. and Levy S.B. 1999. Reversal of tetracycline resistance mediated by different bacterial tetracycline resistant determinants by an inhibitor of the Tet (B) antiport protein. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 43 (7): 1719-1724.
5. Corbett K. 1992. Producción de Antibióticos. En: *Biología Básica*. Bu'lock J. & Kristiansen B. Editorial Acribia, S.A. Zaragoza, España. pp. 425-447.
6. Morejón G.M., Salup R.D., Cué B.M. 2003. Actualización en Tetraciclinas. *Revista Cubana Farm.* 37(3).
7. O'Neil M. J., Heckelman P. E., Koch Ch. B., Roman K. J., Kenny C. M., D'Arecca M. R. (Editors) 2006. The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. 14th Ed. Merck Research Laboratories. Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ. USA.
8. Madigan, M.T., Martinko J.M., Parker J. 2006. Brock. Biology of Microorganisms. Chapter 20: The Search for New Antimicrobial Drugs. 11th. Ed. Pearson, Prentice Hall.
9. Nelson M.L. 1998. Chemical and Biological Dynamics of Tetracyclines. *Adv. Dent. Res.* 12:5-11.
10. Aleksandrov A. and Simonson T. 2008. Binding of Tetracyclines to Elongation Factor Tu, the Tet Represor and the Ribosome: A Molecular Dynamics Simulation Study. *Biochemistry.* 47: 13594-13603.
11. Langevitz P., Livneh A., Bank I., Pras M. 2000. Benefits and Risks of Micoocycline in Rheumatoid Arthritis. *Drug safety.* 22(5):405-414
12. Sánchez-Saldaña L., Sáenz-Anduaga E., Pancorbo-Mendoza J., Lanchipa-Yocota P., Zegarra-Del-Carpio R. 2004. Antibióticos Sistémicos en Dermatología. *Dermatología Peruana.* 14 (3).

13. Pérez-Trallero E. e Iglesias L. 2003. Tetraciclinas, Sulfamidas y Metronidazol. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 21 (9): 520-529.
14. Ruiz-Castellanos, M. y B. Sangro. 2005. Terapia génica: ¿qué es y para qué sirve?. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra.* **28**:1
15. Oppermann, M., Fechner H., Eberle J. 2007. Dimethyl Sulfoxide enhances doxycycline-dependent protein expression in Tet-On cells. *BioTechniques.* 42:304-312.
16. Araujo-Castillo R., Pinto-Valdivia J.L., Ramírez D., Cok G.J., Busalleu R. A. 2005. Nuevo esquema ultracorto para erradicar la infección por *Helicobacter pylori* utilizando tetraciclina, furazolidona y subcittrato de bismuto coloidal en pacientes dispépticos con o sin úlcera péptica, en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev. Gastroenterológica del Perú,* **25**: 23-41.
17. Söngür Y., Senol A., Balkarli A., Basürk A., Cerci S. 2009. Triple or Quadruple Tetracycline-Based Therapies Versus Standard Triple Treatment for *Helicobacter pylori* Treatment. *Am. J. Med. Sci.*338(1):50-53.
18. Suzuki H., Nishizawa T., Hibi T. 2010. *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Future Microbiol.* 5 (4):639-48
19. Luther J., Higgins P.D., Schoenfeld P.S., Moayyedi P., Vakil N., Chey W.D. 2010. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am. J. Gastroenterol.* 105 (1): 65-73.
20. Duval, V., Niocoloff H., Levy S.B. 2009. Combined inactivation of Ion and ycgE decreases multidrug susceptibility by reducing the amount of OmpF porin in *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53 (11): 4944-8.
21. Zhang W., Ames D.B., Shiou-Chuan T., Tang Y. 2006. Engineered biosynthesis of a novel amidated polyketide, using the malonamyl-specific Initiation module from the oxytetracycline polyketide synthase. *Applied Environmental Microbiology.* **72**(4): 2573-2580.
22. Zhang W., Watanabe, K., Wang C., Tang Y. 2007. Investigation of early tailoring reactions in the oxytetracycline biosynthesis pathway. *The Journal of Biological Chemistry.* **282** (35): 35717-25725.
23. Wang P., Zhang W., Zhang, J., Tang Y. 2009. Identification of OxyE as an ancillary oxygenase during tetracycline biosynthesis. *ChemBiochem.* **10** (9): 1544-1550.
24. Demain A. L. 1973. Mutation and the Production of Secondary Metabolites. En: Perlman, D. *Advances in Applied Microbiology.* Vol 16. Academic Press, N.Y.