

Título del podcast: En busca de un antibiótico que rompa armaduras

Descripcion del Sitio Web

Los gérmenes resistentes a los medicamentos son grandes asesinos. La Organización Mundial de la Salud estima que las infecciones causadas por microbios resistentes a los medicamentos matan a cerca de cinco millones de personas al año, una cifra que se espera que aumente.

El mundo necesita nuevos antibióticos, pero las bacterias están burlando a los científicos y a los desarrolladores de fármacos a cada paso.

Los microbios pueden producir moléculas complejas, como los antibióticos, para protegerse de otros organismos. Y, naturalmente, desarrollan mecanismos de supervivencia para luchar contra estas moléculas, incluido el intercambio de material genético entre ellos. Además de eso, la exposición continua por nuestro propio uso de antibióticos contribuye al inevitable aumento de bacterias que pueden sobrevivir incluso a los antibióticos más nuevos.

Entre las principales causas de muerte se encuentran las bacterias gramnegativas, que también son más difíciles de combatir debido a sus capas adicionales de protección (o armadura, como las llama la Dra. Skyler Cochrane, investigadora de la Duke University).

Las bacterias gramnegativas causan peste, cólera, tos ferina, salmonella, fiebre tifoidea e infecciones del tracto urinario, y son la raíz de muchas neumonías e infecciones del torrente sanguíneo.

Cochrane está trabajando en un laboratorio que busca grietas en la armadura de las bacterias gramnegativas.

En este episodio de One world, One health, escuche mientras habla sobre un nuevo compuesto prometedor que podría ofrecer la primera arma nueva contra estas bacterias en décadas.

Biografía de la invitada

La Dra. Skyler Cochrane es una recién graduada de Doctorado del Departamento de Química de la Duke University. Proveniente de Nashville, Tennessee, Skyler ha estado trabajando en laboratorios de investigación orientados al desarrollo

medicinal desde que estaba en la escuela secundaria y recientemente ha tenido un gran éxito trabajando con el Dr. Pei Zhou en el desarrollo de nuevos antibióticos orientados a abordar la crisis de resistencia a los antibióticos en constante crecimiento. Su pasión y dedicación a la investigación han resultado en numerosas publicaciones como coautora en revistas respetadas y le valieron la beca Jo Rae Wright para mujeres destacadas en la ciencia en Duke University en 2021.

Transcripción

En busca de un antibiótico que rompa armaduras

martes, 05 de septiembre de 2023

PALABRAS CLAVE DE RESUMEN

bacterias, antibióticos, bacterias Gram negativas, cristales, resistencia

ALTAVOCES

Maggie Fox y Skyler Cochrane

Maggie Fox 00:00

Hola y bienvenidos a One World, One Health con las últimas ideas para mejorar la salud de nuestro planeta y su gente. Soy Maggie Fox. Todos nosotros aquí en el planeta Tierra enfrentamos problemas como la contaminación, el cambio climático y las enfermedades infecciosas (viejas y nuevas). Salud animal, salud humana, sanidad vegetal y clima; están todos vinculados. Este podcast es presentado por One Health Trust con información breve sobre formas de ayudar.

El mundo necesita desesperadamente nuevos antibióticos, pero las bacterias están burlando a los científicos y a los desarrolladores de medicamentos a cada

paso. Los gérmenes viven en su propio mundo competitivo y han desarrollado mecanismos para mantener a raya a rivales y enemigos. Esto los hace naturalmente resistentes a los medicamentos que nosotros, los humanos, intentamos desarrollar para combatirlos. Además de eso, nuestro propio uso de antibióticos conduce al inevitable aumento de bacterias que pueden sobrevivir a sus efectos. Los laboratorios de todo el mundo están trabajando para desarrollar antibióticos nuevos y mejores, pero es una lucha difícil. La mayoría de los medicamentos nuevos fracasan en su desarrollo. Y en ningún otro lugar esto es más cierto que en el caso de los antibióticos.

En este episodio de Un mundo, una salud, conversamos con la Dra. Skyler Cochrane, investigadora de la Duke University, que forma parte de un equipo que trabaja en nuevos antibióticos prometedores, y uno que parece funcionar de forma segura contra una variedad de bacterias. . Las pruebas en ratones sugieren que puede matar insectos como Staphylococcus aureus y Klebsiella, que se encuentran entre los mayores asesinos de gramnegativos. Esperamos aprender un poco más sobre lo difícil que es desarrollar nuevos antibióticos y lo que su equipo encontró en el laboratorio. Skyler, muchas gracias por acompañarnos.

Skyler Cochrane 01:36

Muchas gracias por invitarme. Estoy muy emocionada de estar con ustedes hoy.

Maggie Fox 01:39

¿Podemos volver a lo básico y hablar de bacterias gramnegativas y grampositivas?
¿Cual es la diferencia?

Skyler Cochrane 01:48

Bien, comenzando solo con el nombre en sí, grampositivos versus gramnegativos. Pensamos, ¿qué significa esto? Hay un tinte muy especial, es de color morado y se llama tinción de Gram. Y lo que sucede es que cuando cubres bacterias con este tinte, o las sumerges en una solución, verás que las bacterias absorben el tinte y se vuelven moradas, o verás que no tienen ningún cambio de color. Y de ahí provienen los grampositivos. Significa que absorbe la tinción de Gram. Los gramnegativos no lo absorben.

Y la razón principal de esto se reduce a la composición real de las propias células, lo que hace que las bacterias gramnegativas no absorban el tinte y, a su vez, lo haga más difícil para nuestros medicamentos es el hecho de que las bacterias gramnegativas tienen una doble membrana en su envoltura celular. Pero normalmente, cuando pensamos en una pared celular, se la denomina peptidoglicano.

Y las bacterias grampositivas tienen una capa gruesa junto con una membrana interna. Pero en el caso de las bacterias gramnegativas, ese tipo de componente de la pared celular es más delgado. Y luego hay otra membrana externa que la intercala, creando una especie de envoltura celular completa que es mucho más difícil de penetrar para drogas o sustancias extrañas.

Maggie Fox 02:58

Y por eso son más difíciles de matar. La droga no puede entrar.

Skyler Cochrane 03:02

Las bacterias gramnegativas básicamente llevan una armadura adicional en comparación con las grampositivas.

Maggie Fox 03:09

Las bacterias gramnegativas, como dices, a veces son naturalmente resistentes a los antibióticos simplemente por su estructura y también por otras razones. Pero también pueden adquirir resistencia. ¿Podemos hablar un poco sobre la diferencia entre resistencia evolucionada y resistencia adquirida?

Skyler Cochrane 03:26

Absolutamente. Comenzando con lo que acabas de decir, tenemos esos dos básicos: hay resistencia intrínseca, lo que significa que solo la composición de la bacteria misma impide que el medicamento funcione por cualquier motivo. Y luego la resistencia adquirida se presenta en dos formas diferentes. Y esto puede ser a través de un cambio genético. Entonces, por ejemplo, las bacterias desarrollarán algún pequeño cambio en algún lugar de su ADN que les permita vencer a las bacterias.

Bien, digamos que usted tiene un objetivo proteico y su medicamento generalmente se une a él. A veces, las bacterias pueden desarrollar un ligero cambio en la composición de esa proteína, donde de repente hay algo que ocupa ese espacio o bloquea la penetración del fármaco a partir de una única mutación de aminoácido. Y eso es resistencia evolucionada.

Ahora bien, la resistencia adquirida es algo fascinante. En este sentido, las bacterias pueden transferir sus propios genes entre sí. Entonces, digamos que una bacteria desarrolla un mecanismo de resistencia, desarrolla ese pequeño cambio especial que hicimos. Básicamente, puede enviar ese pequeño paquete de ADN a otras bacterias en el área que luego pueden absorberlo y ahora también pueden implementar ese mecanismo de resistencia. Se convierte en parte de su nuevo ADN.

Maggie Fox 04:34

Y, para abordar el origen de los antibióticos, la penicilina, el primer antibiótico verdadero, surgió de la naturaleza. En ese caso, se trataba de moho y otros antibióticos, como las cefalosporinas, también procedían de hongos. Las bacterias producen sus propios antibióticos, pero también puedes diseñarlas en el laboratorio y construirlas desde cero. ¿Es eso lo que estás haciendo?

Skyler Cochrane 04:56

Si, absolutamente. Esa es una de las principales cosas en las que trabajamos en este momento. Si bien muchos de los medicamentos actuales en el mercado provienen de ese tipo de productos naturales que estamos discutiendo, es un poco difícil reconocer ese tipo de productos nuevos e identificar otros nuevos de la naturaleza. Hay muchas bibliotecas de millones y millones de compuestos y fármacos que los científicos han aislado y recopilado a lo largo de los años.

Y cada vez que tenemos un nuevo objetivo que queremos analizar, podemos hacer lo que se llama Detección de Alto Rendimiento, donde puedes examinar bibliotecas de todos esos millones de fármacos contra tu objetivo con un método muy rápido. Y de ellos, puedes obtener un par de los que aparecen y que tienen al menos algo de eso. Y luego, podemos observar esa estructura básica, ver cómo funciona realmente en la enzima, crear un modelo de la misma y luego comenzar a realizar cambios usando algo racional. Entonces, si miramos y vemos que nuestro medicamento ocupa este pequeño bolsillo, pero hay todo este otro espacio a su alrededor, podemos usar nuestro conocimiento químico para pensar en grupos adicionales que podemos agregar. Podemos ampliarlo para crear nuevas pequeñas interacciones.

Una de las formas en que me gusta pensar en las proteínas es como una cerradura 3D realmente complicada. Y el diseño de nuestro fármaco consiste en crear la llave perfecta, empezando por una pequeña pieza a la vez. Y la forma en que hacemos esto es esta técnica de desarrollo llamada Relación Estructura-Actividad, o SAR, que es mi método favorito para el desarrollo de fármacos. Tiene una progresión muy lógica. Entonces, donde comienza, tenemos este compuesto que creemos que podría funcionar. Y lo que haremos es probarlo contra nuestro objetivo purificado por sí solo y luego lo probaremos contra la bacteria misma.

Primero, vemos si funciona en nuestro objetivo ——. A continuación, probaremos y veremos si puede penetrar las bacterias para llegar a su objetivo. Aunque (puede ser) tendremos éxito allí. Y luego, cuando veamos que nuestro fármaco es eficaz en ambos, haremos esta técnica llamada cristalografía de rayos X. Y básicamente, se trata de que cuando pensamos en cosas como cristales, pensamos en diamantes y piedras y todas esas cosas. Pero los cristales en realidad pueden formarse a partir de muchos materiales diferentes, incluidos compuestos y proteínas (pueden formar cristales).

Entonces, lo que hago es formar cristales de mi proteína con el fármaco presente. Y estos cristales son microscópicos. Se cultivan en gotas de dos microlitros. Tenemos que sacarlos bajo un microscopio. Tengo este pequeño ——. Por eso mis amigos se refieren a mí como la vaquero de cristal. Es algo divertido. Pero una vez que recolectemos estos cristales, podremos enviarlos a una instalación donde dispararán rayos X al cristal. Cuando se forman cristales, es básicamente una estructura reticular perfecta de cualquier material. Entonces, se formará en este perfecto estado reflexivo.

Cuando un haz de rayos X lo golpea, difractará esos haces en diferentes ángulos y de maneras únicas dependiendo de cuál sea su estructura central. Básicamente, ese rayo lo impactará y tendrás una sala completa de haces de rayos X difractados

con sensores que pueden captarlos y luego realizar ingeniería inversa en un modelo 3D a nivel atómico de una proteína. Y puedes ver literalmente la presencia de tu droga en él, en esta densidad atómica.

Entonces, a partir de eso, podemos crear estos hermosos diagramas de cintas de cristal, donde podemos ver dónde está presente el fármaco, dónde interactúa y luego usarlos para crear nuevos diseños. Se lo enviamos de vuelta a nuestro — con nuestra idea; Nos ayudarán a sintetizar el nuevo fármaco. Y comenzaremos el proceso de nuevo. Y luego, una vez que sintamos que tenemos propiedades lo suficientemente buenas, pasaremos a realizar más pruebas. En nuestro caso nos vamos a los modelos de ratón.

Maggie Fox 08:14

Entonces, estás usando una y otra vez esta palabra objetivo, y tienes uno. ¿Puedes contarnos un poco sobre el objetivo en el que estás trabajando?

Skyler Cochrane 08:21

Sí, nos dirigimos a una proteína llamada específicamente LpxC. Esta proteína forma parte de una vía biosintética de un componente muy especial de las bacterias gramnegativas. Les decía antes que los gramnegativos tienen una doble membrana especial y una capa adicional de protección. Cuando miramos esa membrana externa, su componente más externo está formado por algo llamado lípido A. Entonces, el lípido A se une en la superficie muy, muy externa.

Casi puedes pensar en ello como la epidermis de las bacterias (esa capa externa), que si pudieras tocarla, sería con lo que interactuarías. Básicamente, el lípido A es la primera línea de defensa que tienen las bacterias gramnegativas ante los

fármacos. Entonces, la vía sintética mediante la cual las bacterias crean el lípido A es una vía diferente de siete pasos. Entonces (comenzaremos con) comenzará con un componente base. Y pasará por cada una de estas proteínas.

Básicamente, son pequeñas máquinas. Cuando tienes algo, entra en la máquina y sale ligeramente diferente o ——. Y... el camino en sí es una cinta transportadora de estas diferentes máquinas. Por último, se obtiene el componente lípido A final que sale y forma esta capa. Nuestro objetivo LpxC es el segundo paso en este camino. Se ha descubierto que si se puede inhibir la producción de lípido A, se puede causar la muerte celular y de muchas bacterias gramnegativas porque esencialmente desestabilizará esa membrana externa y contribuirá al eventual desmoronamiento de las bacterias.

Entonces, con nuestro objetivo, si podemos evitar que funcione, podemos obstruir el camino de la cinta transportadora y las bacterias eventualmente morirán.

Maggie Fox 09:54

Y parece que este compuesto puede matar de forma segura y eficaz una variedad de bacterias. ¿Puedes contarnos un poco cómo lo hace y también el factor de seguridad?

Skyler Cochrane 10:04

No solo unas pocas bacterias, probamos nuestro medicamento contra más de 285 cepas diferentes, incluidas cepas resistentes y no resistentes que ya han sido identificadas. Entonces, descubrimos que, en gran medida, no se ve afectado por mecanismos de resistencia conocidos, lo cual es muy interesante. Y luego, hicimos

varias pruebas diferentes de seguridad y eficacia de este medicamento. Bien, para empezar, por lo general, una vez que tenemos un medicamento que queremos llevar a algún tipo de prueba en modelo vivo, comenzamos con diferentes estudios de toxicidad.

Por ejemplo, colocaremos células humanas de mamíferos y las pondremos en presencia del medicamento, (y) para empezar, nos aseguraremos de que no sea tóxico para las células humanas. A continuación, comenzaremos a realizar estudios en ratones y ratas. Hicimos un estudio toxicológico de siete días en ratas, donde les dimos altas dosis del medicamento solo para ver si les afectaba y si mostraban algún efecto secundario negativo. Y descubrimos que allí era completamente seguro. Luego pasamos al modelo de ratón, así es que, probamos dos cepas diferentes de E. coli que ya tienen ciertas resistencias a los medicamentos.

Y lo que encontramos fue que cuando les administramos dosis durante cinco días, dos veces al día, pudimos eliminar al 100% la infección de ambas bacterias en estos ratones. Repetimos los estudios utilizando fármacos administrados por vía oral o fármacos por vía oral en lugar de nuestras inyecciones habituales. Y descubrimos que el fármaco era igual de eficaz cuando se administraba por vía oral, en lugar de inyectarse. Y la razón por la que esto es importante es que está bien cuando estás en un hospital tener que recibir una inyección de un medicamento, ¿verdad? Pero nadie quiere llevarse agujas a casa y tener que ponerse inyecciones en casa cuando ya se siente enfermo y tiene una infección.

Entonces, cuando se trata de algo que se puede administrar ampliamente a la población general (un medicamento), lo ideal es que siempre esté disponible por vía oral, lo que significa que se puede tomar en forma de pastilla y se puede absorber a través del estómago. Entonces, nos emocionó mucho ver que nuestro

medicamento funcionaba de ambas maneras diferentes: que el cuerpo podía absorberlo cuando se administraba de esa manera.

Maggie Fox 11:52

Entonces, seamos claros. Aún no lo has probado en personas.

Skyler Cochrane 11:56

Lo ideal sería pasar algún tiempo a los estudios en humanos. Ese es el objetivo de este trabajo. Puede que todavía pase un poco de tiempo antes de que lleguemos a ese paso, porque hay muchos otros procesos involucrados antes de eso, incluida la formulación, las pruebas y otras cosas. Porque no quieres dárselo a los humanos hasta que te sientas muy, muy bien al respecto.

Debes tener en cuenta que lo que estamos haciendo son vidas humanas. Y la medicina está diseñada para ayudar a sanar. Y queremos asegurarnos de que, antes de que llegue a una persona, nos sintamos lo más seguros posible.

Pero, hasta ahora, según todos nuestros estudios, este es el inhibidor de Lp(x)C más prometedor producido para alcanzar este tipo de etapa. Sólo ha habido otros dos inhibidores de nuestra enzima en la historia que han llegado a ensayos clínicos. Pero ambos fueron descalificados desde el principio porque se descubrió que inducían toxicidad cardiovascular. Entonces, estaban causando problemas cardíacos y daños cardíacos.

Pero una cosa interesante que demostramos en nuestro estudio es que en realidad hicimos estudios cardiovasculares debido a este efecto conocido. Y descubrimos que no tuvimos toxicidad cardiovascular ni cambios en la salud del

corazón con la administración de nuestros medicamentos. Entonces, eso significa que somos el primer inhibidor que no induce esta toxicidad y que tiene este alto nivel de eficacia. Por lo tanto, esperamos que eventualmente esto avance hacia los ensayos clínicos. Y esperamos haber superado este obstáculo que ha impedido alcanzar este objetivo en el pasado.

Maggie Fox 13:18

Pero muchas más cosas pueden salir mal. Sabemos que las pruebas de detección de drogas son difíciles y que la mayoría de los antibióticos fallan en las pruebas. ¿Qué ves que podría salir mal a medida que avanzas?

Skyler Cochrane 13:27

Siempre hay muchas cosas que pueden salir mal en la ciencia. Por lo tanto, pensamos que hay muchas cosas que podemos probar de antemano. Entonces, por ejemplo, como mencioné con esos dos inhibidores anteriores, no sabían que habría toxicidad cardiovascular antes de ir a los ensayos clínicos. Era algo que no supieron hasta que llegaron allí. Y de la misma manera, no podemos predecir qué efectos secundarios o efectos fuera del objetivo podríamos tener en el futuro.

Eso es algo que sólo el tiempo puede decir. Pero sí tenemos características prometedoras de nuestros estudios preliminares de las que tenemos muchas esperanzas. Y una de las cosas buenas para nosotros es que, dado que nos dirigimos a algo que es exclusivo de las bacterias gramnegativas, la LpxC no existe en los humanos. No existe en muchos de los lugares que nos preocuparían, mientras nuestro medicamento, si podemos producirlo (esa llave perfecta que solo encaja en esa cerradura), tenemos muchas esperanzas de que no tenga ningún efecto no deseado.

Los antibióticos se agrupan en cosas llamadas clases y una clase de antibióticos se define por su estructura central. Todos compartirán este punto central muy similar con solo diferentes variaciones. Si piensas en penicilina, amoxicilina, ampicilina, esa “cilina” es la referencia a la clase misma. Y todos contienen esto muy específico, con variaciones, no hemos descubierto una nueva clase de antibióticos desde los años 80 (es decir, en más de 40 años). Y donde eso se convierte en un problema suele ser cuando las bacterias desarrollan resistencia, desarrollan resistencia basada en clases.

Mecanismos que están diseñados para ser resistentes a esa característica básica, trabajarán contra múltiples en esa área. Entonces, como estamos en hospitales y tenemos infecciones y infecciones resistentes, seguimos tratándolas, pero cuanto más las tratamos, más resistencias de clase pueden desarrollar estas bacterias hasta que ya no tenemos nada que pueda funcionar.

Trabajando en este tipo de cosas, desarrollar este inhibidor de LpxC sería una nueva clase de antibióticos en caso de que llegue al mercado o supere los ensayos clínicos. Por lo tanto, sería la primera nueva clase de antibióticos aprobados en más de 40 años si llega tan lejos en el proceso.

Maggie Fox 15:28

Skyler, gracias.

Skyler Cochrane 15:30

Muchas gracias por invitarme, ha sido una alegría y un placer, me encanta poder hablar sobre mi investigación y compartir más información sobre la ciencia y la medicina.

Maggie Fox 15:40

Si le gustó este podcast, presentado por One Health Trust, compártalo por correo electrónico o en las redes sociales. Y háganos saber qué más le gustaría saber en owoh@onehealthtrust.org . Gracias por su atención.