

La zosurabalpina, el nuevo antibiótico contra las superbacterias

Natalia Martínez-Gil.

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

Un ensayo clínico en fase I está evaluando la seguridad y eficacia de zosurabalpina, un nuevo antibiótico que impide el transporte del lipopolisacárido a la membrana externa bacteriana. Esto supone un nuevo mecanismo de acción que aporta algo de optimismo en la lucha contra la resistencia a los antibióticos.

La resistencia a los antibióticos es un fenómeno complejo y extremadamente preocupante en el ámbito de la salud pública a nivel mundial. Este problema ha alcanzado proporciones alarmantes en las últimas décadas debido a diversos factores, como el uso indebido y excesivo de antibióticos y la transmisión de genes de resistencia entre diferentes tipos de bacterias. Los estudios epidemiológicos han demostrado que la resistencia que exhiben las bacterias a los antibióticos varía geográficamente y puede mostrar tendencias temporales. En esta línea, la falta de acceso a servicios de salud de calidad, la presencia de comorbilidades y la exposición a entornos donde la transmisión de bacterias resistentes es más probable, son factores que contribuyen a estas diferencias (1). Las infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos resultan en aproximadamente 700.000 fallecimientos anuales a nivel mundial y se espera que para el año 2050 esta cifra aumente a más de 10 millones de defunciones por año (1). En el año 2017 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó por primera vez una lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos (2). Entre estas bacterias se encuentra *Acinetobacter baumannii* resistente a los carbapenems (del inglés, CRAB).

A. baumannii es un bacilo gramnegativo que se encuentra comúnmente en el medio ambiente y en entornos clínicos. Esta bacteria ha desarrollado diversos mecanismos de resistencia entre los que se incluyen enzimas capaces de hidrolizar antibióticos, así como cambios genéticos que modifican la diana de los fármacos, disminuyendo así su eficacia (3). Aunque puede formar parte de la microbiota de la piel y las mucosas en algunos individuos, causa infecciones oportunistas, especialmente en pacientes hospitalizados

con sistemas inmunitarios comprometidos (4,5). En un estudio de incidencia de infecciones en las Unidades de Cuidados Intensivos realizado en 75 países de los cinco continentes, la *A. baumannii* se posicionó como el quinto patógeno más prevalente (6). Considerando la alta mortalidad atribuida a la infección por *A. baumannii*, la búsqueda de fármacos que impidan su supervivencia ha centrado los esfuerzos de la comunidad científica.

Recientemente, los investigadores de la farmacéutica Roche en colaboración con la Universidad de Harvard han publicado en la revista Nature resultados prometedores obtenidos en modelos experimentales de infección por *A. baumannii*. En estos trabajos, los investigadores muestran el desarrollo de un nuevo antibiótico llamado zosurabalpina (7,8). La zosurabalpina está considerada una nueva clase de antibiótico: se trata de una pequeña molécula un péptido macrocíclico ligado (del inglés, MCP), que impide el correcto transporte del lipopolisacárido hacia la membrana externa bacteriana por inhibición del transportador LptB₂FGC. El lipopolisacárido es esencial para la formación de la membrana de estos microorganismos, por lo que la zosurabalpina actúa no sólo disminuyendo la supervivencia de la bacteria, sino también incrementando su vulnerabilidad frente a otros fármacos (7,8). Tras los excelentes resultados obtenidos en ratones y en cultivos celulares, este antibiótico ya se está probando en humanos mediante un ensayo clínico en fase I (NCT04605718). Este ensayo aportará datos sobre la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética del fármaco.

Finalmente, es relevante destacar que este hallazgo tiene una trascendencia que va más allá del desarrollo de un nuevo antibiótico, puesto que abre la puerta al desarrollo de nuevos antibióticos frente a otras bacterias resistentes a los antimicrobianos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep.* 2020; 21(12):e51034.
2. Organización Mundial de la Salud. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. 27 de febrero de 2017. <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
3. Lee CR, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, *et al.* Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017; 7:55.
4. Antunes LC, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathog Dis.* 2014; 71(3):292-301.
5. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Díaz-Martín A, Cisneros-Herreros JM, Cano ME, Gato E, *et al.* *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: Molecular epidemiology, clinical features and predictors of mortality. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016; 34(9):551-558.
6. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Otal J J, Insausti J, Cerdá E. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos: Informe evolutivo de los años 2003-2005. *Medicina Intensiva.* 2007; 31(1), 6-17.
7. Pahil K S, Gilman M S A, Baidin V, Clairfeuille T, Mattei T, Bieniossek C. *et al.* A new antibiotic traps lipopolysaccharide in its intermembrane transporter. *Nature.* 2024; 625, 572–577.
8. Zampaloni C, Mattei P, Bleicher K, Winther L, Thäte C, Bucher C. *et al.* A novel antibiotic class targeting the lipopolysaccharide transporter. *Nature.* 2024; 625, 566–571.