

El regulón *mar* determina la respuesta bacteriana intrínseca a los antibióticos

MICHAEL N. ALEKSHUN*

La resistencia múltiple a los antibióticos en las bacterias es generalmente atribuida a la adquisición de plásmidos y/o transposones de otros organismos resistentes. Sin embargo, los mecanismos intrínsecos de resistencia, tales como el locus cromosómico de resistencia múltiple a los antibióticos (*mar*) encontrado en *Escherichia coli* y otros miembros de las *Enterobacteriaceae* (cuadro 1), son igualmente importantes. El locus *mar* de *E. coli* controla la resistencia y/o la susceptibilidad a muchos compuestos estructuralmente no relacionados incluyendo los antibióticos, desinfectantes caseiros, solventes orgánicos y otros químicos tóxicos¹ (cuadro 2).

Los mutantes *Mar* de *E. coli* fueron seleccionados inicialmente por crecimiento en concentraciones subinhibitorias de tetraciclina o cloramfenicol.² Experimentos posteriores demostraron que estas mutantes eran resistentes no sólo a los agentes que las seleccionaron sino también a las penicilinas, cefalosporinas, puromicina, quinolonas y rifampicina.² Los mutantes *Mar* de *E. coli* usan simultáneamente diversos mecanismos de resistencia para alcanzar un estado de susceptibilidad antibiótica disminuida.

Mientras que las bacterias pueden usar genes de resistencia adquirida para producir enzimas que modifican o inactivan fármacos, estos mecanismos comúnmente son específicos para un fármaco o clase de antibióticos en particular (por ejemplo, betalactamasas). Sin embargo, los microbios pueden ser resistentes a múltiples antibióticos a través de otros mecanismos, por ejemplo por aumento de la eliminación desde (eflujo)³ y/o disminución de la penetración en (influjo)⁴ la célula.

Las proteínas responsables de producir un fenotipo *Mar* en *E. coli* están codificadas por el operón *marRAB*.

El *MarR* reprime la síntesis de este operón mientras que *MarA* la activa.¹ Se cree que *MarR* se inactiva por la exposición de la célula a muchos de los químicos a los cuales a la larga se hará resistente. Algunos fármacos, tales como los agentes de estrés oxidativo, pueden interactuar directamente con *MarR* e inactivar el represor, mientras que otros, tales como las tetraciclinas y el cloramfenicol, pueden hacer lo mismo de manera indirecta (cuadro 2). En ambos casos, el resultado que es la sobreexpresión del "activador maestro" *MarA*, será el mismo.

Una vez que la célula ha producido el *MarA* en abundancia, esta proteína activa la expresión de muchos otros genes, constituyentes del regulón *Mar*,¹ a lo

Cuadro 1. Organismos en los cuales se encuentran secuencias de *mar* o se sospechan sistemas putativos similares a *mar*

Procariontes que contienen secuencias de *mar*

Citrobacter freundii
Enterobacter spp
Escherichia spp
Hafnia alvei
Klebsiella spp
Salmonella typhimurium
Shigella spp

Procariontes que contienen sistemas similares a *mar*

Enterobacter cloacae
Haemophilus influenzae
Klebsiella pneumoniae
Mycobacterium smegmatis
Proteus vulgaris
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Pseudomonas cepacia (*Burkholderia*)
Staphylococcus aureus

Eucariontes que contienen sistemas similares a *mar*

Flexibacter sp
Mucor racemosus

* Center for Adaptation Genetics & Drug Resistance, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, Estados Unidos. Traducido por Evangelina Andraca Alcalá de APUA Newsletter 1999;17(2).

Cuadro 2. *Escherichia coli* es resistente a múltiples compuestos diferentes cuando MarA se sobreexpresa

<i>Antibióticos</i>
Betalactamasas
Cloramfenicol
Fluoroquinolonas
Puromicina
Quinolonas
Rifampicina
Tetraciclina
<i>Agentes de estrés oxidativo</i>
Menadiona (vitamina K3)
Paraquat
Plumbagin
<i>Agentes desecopantes</i>
2,4-Dinitrofenol
Cianuro m-clorofenilhidrazona
<i>Desinfectantes caseros</i>
Cloroxilenol (a fenol)
Aceites de pino
Compuestos del amonio cuaternario
(cloruro de alquil dimetil bencil amonio)
Triclosán®
<i>Otros químicos</i>
Ciclohexano (un solvente orgánico)

largo del cromosoma. Mientras que la actividad de MarA inicialmente puede percibirse como promiscua, este regulador transcripcional global logra dos metas principales. En *E. coli*, MarA disminuye la síntesis de la porina de la membrana externa (vía no específica por la que los antibióticos se introducen a la célula) para disminuir el influjo del antibiótico. También activa la bomba multifármaco AcrAB/TolC⁵ para incrementar el eflujo del medicamento. Ambos cambios funcionarán de manera acumulativa para reducir la concentración de los químicos tóxicos dentro de la célula. Sin embargo, algunos fármacos pueden lograr su acceso. Los agentes de estrés oxidativo, tales como el paracuat y el plumbagin, generan el ion superóxido excepcionalmente reactivo y extremadamente dañino⁶ (un radical

libre del ubicuo elemento oxígeno). A fin de contrarrestar los efectos dañinos que el supeóxido inflige sobre la célula, MarA también incrementa la expresión de muchas enzimas citoprotectoras.¹

Mientras que las resistencias de una sola etapa, mediadas por Mar a algunos antibióticos (por ejemplo, tetraciclina) son clínicamente significativas,¹ las resistencias a otros fármacos están a niveles de menor relevancia. A mayor contacto con el fármaco, aparece un mayor nivel de resistencia. Los pacientes que no completan el esquema prescrito de quimioterapia o toman antibióticos a niveles subterapéuticos podrían ser los contribuyentes clave del desarrollo de tales organismos. Esta situación es preocupante, debido a que las mutantes Mar son progenitoras de cepas que se vuelven altamente resistentes, a través de mutaciones en otras partes del cromosoma. Esto es especialmente evidente en la emergencia de resistencia a las fluoroquinolonas donde un porcentaje de cepas clínicas resistentes son mutantes de Mar.⁷ *E. coli* que expresa constitutivamente MarA alcanza niveles clínicos de resistencia a las fluoroquinolonas más rápido que las cepas que no lo hacen.⁸ Además, la resistencia inducible en *Haemophilus influenzae*⁹ sugiere que la sobreexpresión de un sistema de eflujo tipo AcrAB en *H. influenzae* puede facilitar el desarrollo de resistencia.¹⁰ De lo que ahora se sabe acerca del sistema mar de *E. coli* no sorprendería descubrir que otros organismos también utilizan mecanismos de supervivencia similares.

REFERENCIAS

1. Alekshun MN, Levy SB. Antimicrob Agents Chemother 1997;10:2067-75.
2. George AM, Levy SB. J Bacteriol 1983;155:531-40.
3. Levy SB. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:695-703.
4. Nikaido H. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1831-6.
5. Okusu H, Ma D, Nikaido H. J Bacteriol 1996;178:306-8.
6. Demple B. Ann Rev Genet 1991;25:315-37.
7. Oethinger M, Podglajen I, Kern WV, Levy SB. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:2089-94.
8. Cohen SP, McMurry LM, Hooper DC, Wolfson JS, Levy SB. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1318-25.
9. Marshall B, Roberts M, Smith A, Levy SB. J Infect Dis 1984;149:1028-9.
10. Sánchez L, Pan W, Viñas M, Nikaido H. J Bacteriol 1997;179:6855-7.