

## PUNTO DE VISTA/PONTO DE VISTA

# Antibióticos, resistência e novos mecanismos de ação

## Antibiotics, resistance and a new action mechanisms

### Hélio Vasconcellos Lopes\*

\* *Professor Titular da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC. Professor Assistente da UNIMES (Universidade Metropolitana de Santos). Membro do Comitê de Resistência a Antibacterianos da Associação Pan-Americana de Infectologia. Membro do Comitê de Antibióticos da Sociedade Brasileira de Infectologia.*

Rev Panam Infectol 2009;11(2):67-68.

Conflicto de intereses: ninguno

A resistência bacteriana a antibióticos é constatada há mais de 60 anos e sua ocorrência tem se mostrado cronologicamente crescente. Desde a descoberta da penicilina – que comemora em 2009 seus 80 anos – as bactérias vêm sendo avaliadas quanto à sua sensibilidade aos antibióticos e é fato que a resistência preexiste a estes agentes (resistência natural, inata) ou se desenvolveu após sua introdução (resistência adquirida, por mutação ou por transferência de genes de resistência).

Os mecanismos de ação dos antimicrobianos já foram definidos há longa data, seja por meio de atividade bactericida, seja através de atividade bacteriostática. Ação inibitória na síntese da parede celular, alteração da permeabilidade da membrana citoplasmática, inibição ou alteração da síntese proteica e atuação nos ácidos nucleicos são os mecanismos rotineiramente descritos.

Admite-se também que, para que o antibiótico atue, ele precisa se ligar a um determinado ponto (sítio) da bactéria para interferir em seu metabolismo e tentar destruí-la.

Como a todos estes mecanismos e sítios de ligação as bactérias desenvolveram formas de sobrevivência (bomba de efluxo, impene-trabilidade, proteção ribossômica, beta-lactamases, beta-lactamases de espectro estendido), a ciência passou a pesquisar novos meios de atingir e destruir tais microrganismos.

Trabalhos têm sido publicados mostrando tentativas de se obter novos mecanismos de ação ou novos sítios de ligação para neutralizar as resistências atuais.

Pesquisadores da Universidade de Upsala<sup>(1)</sup> afirmam que inibindo-se a bomba de efluxo da bactéria pode-se mascarar o efeito das mutações que determinam resistência antimicrobiana por reduzirem a afinidade da droga ao sítio de ligação da bactéria. Fange e colaboradores têm mostrado experimentalmente que a inibição da bomba de efluxo pode mascarar completamente o efeito resistência determinado por mutações redutoras da afinidade do antibiótico ao seu ponto de ligação, na célula bacteriana.

Pesquisadores da Universidade de Illinois<sup>(2)</sup> estudaram o modo como bactérias podem “sentir” a presença do antibiótico (no caso, eritromicina) e ativar a produção de genes de resistência. Combinando

Recibido en 15/5/2009

Aceptado para publicación en 2/6/2009

dados bioquímicos com o conhecimento da estrutura do ribossoma, estes autores se dizem aptos a identificar algumas das chaves moleculares que estão envolvidas no mecanismo de indução de resistência causado pelo antibiótico.

Em 1983, Irschik e Jansen<sup>(3)</sup> isolaram duas mixopironinas (A e B), os primeiros antibióticos de uma nova classe de inibidores da RNA polimerase. A síntese laboratorial desses antimicrobianos foi obtida por Panek e colaboradores em 1998.<sup>(4)</sup>

Recentemente, pesquisadores da Universidade de Rutgers<sup>(5)</sup> resolveram reativar as pesquisas envolvendo esses antibióticos, em parceria com os seus descobridores (Irschik e Jansen) e estudaram, além da mixopironina, outros dois antibióticos análogos: coralopironina e ripostatina. Estes antibióticos, segundo os autores, têm um novo sítio de atuação: inibição da RNA polimerase, mas em uma região distinta da de outras drogas ativas nesta enzima, caso da rifampicina. Eles denominaram este ponto de ligação de "switch region". Afirmam que a RNA polimerase "tem a forma semelhante à de uma pata de caranguejo, com duas garras projetadas, uma fixa e uma móvel; a que se move abre e fecha para manter o DNA no lugar; estes três antibióticos (mixopironina, coralopironina e ripostatina) ligam e bloqueiam esta estrutura, impedindo a transcrição da informação genética do DNA para o RNA". Afirmam também que este mecanismo de ação é único, excluindo a possibilidade de resistência cruzada com outros antibacterianos e que, além de constatada atividade contra bactérias Gram-positivas, também exercem excelente atividade contra o bacilo

da tuberculose, sugerindo a possibilidade de erradicar esta infecção com tratamento de, admire-se, apenas duas semanas. Como as pesquisas com estas drogas são iniciais, resta-nos aguardar a comprovação destas suas citadas qualidades.

#### Referências

1. Fange D et al. Drug efflux pump deficiency and drug target resistance masking in growing bacteria. Proceedings of the National Academy of Sciences, May 1, 2009.
2. Vasques-Laslop N, Thum C & Mankin AS. Molecular Mechanism of Drug-Dependent Ribosome Stalling. Molecular Cell 2008 April 25;30:190-202.
3. Irschik H et al. The Myxopyronins, New Inhibitors of Bacterial RNA synthesis from *Myxococcus fulvus* (Myxobacterales). The Journal of Antibiotics 1983 Dec;36(12):1651-1658.
4. Hu T et al. Total Synthesis and Preliminary Antibacterial Evaluation of the RNA polymerase inhibitors. Journal of Organic Chemistry 1998;63(7):2401-2406.
5. Mukhopadhyay J et al. The RNA Polymerase "SwitchRegion" is a Target for Inhibitors. Cell 2008 Oct 17;135(2):295-302.

#### Correspondência:

**Dr. Hélio Vasconcellos Lopes**

Av. Brigadeiro Luís Antonio, 4.178

CEP 01402-002 - São Paulo - SP - Brasil.

e-mail: hvl@uol.com.br