



ESTAFILOXANTINA

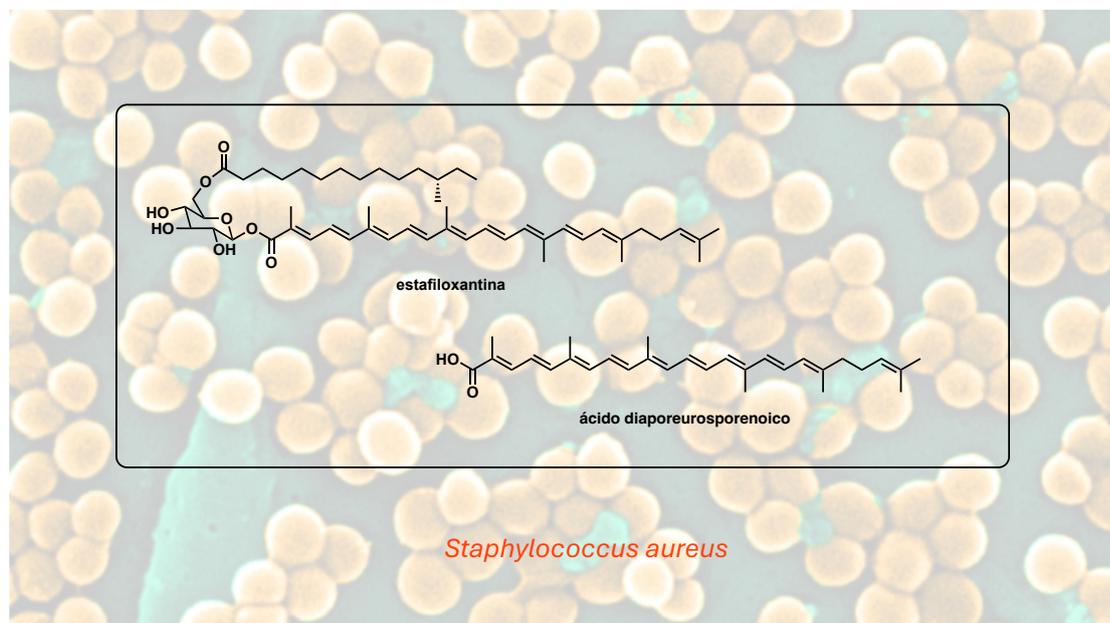
Ángel Rodríguez de Lera

Departamento de Química Orgánica, Universidad de Vigo

Lo hermoso puede ser también peligroso

Las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* siguen siendo una preocupación para la salud humana, ya que dichas bacterias se encuentran incluidas dentro del grupo de Prioridad 2 (ALTA) en la Lista Prioritaria de Patógenos Bacterianos de la Organización Mundial de la Salud (WHO Bacterial Priority Pathogen List). La infección provoca diversas enfermedades en humanos, en particular en la piel y el tejido blando, pero también bacteriemia por su presencia en el torrente sanguíneo, con posibles daños a los tejidos.

Más del 90% de los *S. aureus* aislados clínicamente son capaces de producir el pigmento dorado denominado estafiloxantina, descubierto en 1981 y caracterizado estructuralmente en 2005, que está compuesto de un sacarolípido no fosforilado conectado al ácido diaponeurosporenoico, un apocarotenoide de treinta átomos de carbono. Además de la estafiloxantina, de la membrana bacteriana de *S. aureus* se han aislado una serie de análogos que se encuentran esterificados en el alcohol primario con ácidos grasos lineales de entre trece y veinte átomos de carbono (como el ácido hexadecanoico o palmítico y el tetradecanoico o mirístico). La reconstrucción del proceso biogénico de formación de la estafiloxantina empleando un operón sintético artificial en *E. coli* ha confirmado la capacidad del microorganismo de generar esos nuevos pigmentos. También se ha detectado la estafiloxantina y análogos con otros ácidos grasos en *Staphylococcus capitis* subs. *Capitis*.



Se ha demostrado que la estafiloxantina se condensa en el microdominio funcional de la membrana de *S. aureus*, contribuyendo a su integridad y favoreciendo la regulación de sus propiedades biofísicas. Otro factor de virulencia de *S. aureus* reside en su capacidad de desactivar especies reactivas de oxígeno (reactive oxygen species o ROS) como superóxido, peróxido e



hipoclorito, que son producidas en condiciones normales por los glóbulos blancos del organismo para combatir las infecciones durante la respuesta inflamatoria, lo que impide la eliminación de la bacteria por acción de los neutrófilos. Se considera que la cadena poliénica del ácido diaponeurosporenoico presente en la estafiloxantina es, en gran medida, la responsable de la desactivación de ROS en *S. aureus*, así como de proporcionar su color dorado.

Además, *S. aureus* ha adquirido resistencia a múltiples antibióticos, incluyendo meticilina, daptomicina y otros de última generación, como vancomicina y linezolid. Dada su virulencia, es necesario descubrir nuevas opciones para el tratamiento de *S. aureus* resistente a la meticilina (methicillin-resistant *S. aureus* o MRSA). De hecho, la bacteria explora una presunta combinación de estrategias de supervivencia al residir dentro de las células inmunitarias de los huéspedes, que van desde la inactivación por mutaciones a la formación de biofilms, para de esa manera poder evitar el efecto de los antibióticos habituales.

En cuanto al tratamiento de las infecciones por *S. aureus*, dado que las primeras etapas de la biogénesis de la estafiloxantina están compartidas con la biosíntesis del colesterol y otros esteroides, se ha comprobado que los inhibidores de la enzima escualeno sintasa, como el compuesto BPH-652, bloquean su biosíntesis *in vitro*, lo que origina bacterias incoloras susceptibles de ser atacadas por los glóbulos blancos del organismo. Los conjugados anticuerpo-antibiótico, así como péptidos cíclicos con funciones similares, son estrategias alternativas en el desarrollo de agentes antivirales. La fotólisis puede también utilizarse para el tratamiento de las infecciones de *S. aureus*, dado su potencial para incrementar la permeabilidad de la membrana a moléculas pequeñas y facilitar así el ataque por ROS.

En el lado positivo, se ha determinado la actividad antitumoral *in vivo* de la estafiloxantina producida por *S. gallinarum* KX912244, aislada de la microflora bacteriana intestinal del insecto *Bombyx mori*.