

INNOVACIÓN EN ANTIBIÓTICOS: MELANINAS CONTRA AGENTES PATÓGENOS

INNOVATION IN ANTIBIOTICS: MELANINS AGAINST PATHOGENS

Cassandra I. Flores-Miralda (*)

Blanca Ramirez-Anguiano

Licenciatura en Biotecnología, Facultad de Ciencias
Biológicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

cassandra.forez@alumno.buap.mx
blanca.ramirezang@alumno.buap.mx

Abstract

Melanins are the main pigment in charge of giving color to cells and the pigment with the greatest distribution in nature, we can find it in a different number of organisms such as; mammals, humans, plants, fungi and bacteria. There is currently evidence that during the melanization process in the face of an infection by pathogens their disappearance is prevented. This is why an interest has been awakened by these molecules as an alternative to fight against antimicrobial resistance and even though there is not enough information about the role of melanins in the pharmacology future there is enough information that makes it important not to dismiss them at all.

Keywords: melanin, melanization, infections, pathogens, antibiotics, antimicrobial resistance

Resumen

Las melaninas son el principal pigmento encargado de otorgarle el color a las células y el pigmento y de mayor distribución en la naturaleza, podemos encontrarlo en un diferente número de organismos como; mamíferos, humanos, plantas, hongos y bacterias. Actualmente existen evidencias de que durante el proceso de melanización ante una infección de agentes patógenos se impide la proliferación de estos por lo que se ha despertado un interés por estas moléculas como una alternativa para combatir la resistencia antimicrobiana y, si bien aún no existe suficiente información acerca del papel que puedan jugar en el futuro de la farmacología existe la suficiente para que sea imprescindible no descartarlas por completo.

Palabras clave: melaninas, melanización, infección, agentes patógenos, resistencia antimicrobiana, antibiótico

Introducción

La melanina es un conjunto de pigmentos que se encuentran en distintos organismos, incluyendo bacterias, plantas, hongos y animales. Los pigmentos se obtienen a partir de diferentes sustratos químicos y entre sus diversas funciones, una de las más populares es la protección contra la radiación ultravioleta (UV). Esta capacidad se debe a la absorción del espectro electromagnético, además de su alto índice de refracción o la facultad de disminuir la velocidad con que incide la radiación que proviene del sol cuando toca un organismo (D'Alba y Shawkey, 2019).

Actualmente se sabe que la melanina se compone principalmente de dos macromoléculas: la eumelanina, que es la molécula que propicia un color oscuro-marrón y la feomelanina que da un color rojo-amarillento.

La melanina se produce en estructuras celulares especializadas llamadas melanosomas, los cuales se encuentran en los melanocitos. Los melanocitos son células ubicadas en el estrato basal de la epidermis y en otras partes del cuerpo. Después de la síntesis y almacenamiento del pigmento, los melanosomas son transportados a través de prolongaciones celulares hasta los queratinocitos, que son el principal componente celular de la piel. Una vez ahí, los melanosomas se disponen cerca del núcleo, protegiéndolo así de los efectos dañinos de la radiación UV, que es absorbida y disipada en forma de calor (Araujo, 2021).

Además de la capacidad para proteger al núcleo celular de la radiación UV, existe evidencia de su capacidad antioxidante que la hacen una molécula de gran interés en la actualidad en investigaciones acerca del cáncer (principalmente de piel). Sin embargo se ha observado que el proceso de melanización —su formación y el oscurecimiento de células y tejidos— funciona como defensa contra patógenos, debido a que al iniciarse una infección se forma una capa de melanina alrededor del patógeno que impide su proliferación (Martínez, L. et al., 2021) Esta característica ha convertido a las melaninas en uno de los focos principales como alternativa en las investigaciones para combatir la resistencia antimicrobiana.

Según la Organización Mundial de la Salud y el Foro Económico Mundial, la resistencia a los antibióticos es uno de los mayores problemas de salud pública mundial debido a que nos impide combatir enfermedades infecciosas ya que en la actualidad no existen muchas alternativas que nos ayuden a eliminar microorganismos patógenos de nuestro organismo. Es por esto que es importante la exploración de moléculas o bien, metodologías que puedan expandir nuestro panorama de investigación para el desarrollo de alternativas antimicrobianas.

En el presente artículo se hace una revisión bibliográfica acerca de las investigaciones actuales de caracterización de las melaninas y su potencial antimicrobiano.

Resistencia microbiana a antibióticos

La resistencia de ciertas especies de bacterias patógenas a los antibióticos actuales es un problema que va creciendo y complicándose día con día debido a la falta de alternativas para combatir enfermedades infecciosas.

Las bacterias, como el resto de los organismos vivos que habitan en el planeta, crecen, se desarrollan y evolucionan con el paso del tiempo y la exposición a ciertas circunstancias de estrés a las que tienen que adaptarse para poder sobrevivir. Es por esto que cuando una especie de bacteria se expone a un antibiótico durante un tiempo prolongado, ésta adquiere ciertas características de adaptación que le permiten sobrevivir a la situación de estrés en que la somete la exposición a ciertas sustancias. Estas características se adhieren a su información genética y son transmisibles a las generaciones posteriores por lo que, con el paso de los años, es de esperar que un antibiótico resulte inútil en su papel de eliminación de microorganismos.

Mecanismos de resistencia

Bombas de eflujo o expulsión del antibiótico del interior de la célula bacteriana

Estas bombas transportan al antimicrobiano hacia el exterior de la célula sin modificaciones, pero sin acción antimicrobiana. Para ello, estas bombas de expulsión dependientes de energía que posee la bacteria pueden comportarse como sistemas de eliminación de uno o varios antibióticos (Calderón, G. et al., 2016).

Modificación o inactivación del antibiótico mediante enzimas hidrolíticas

Este es el mecanismo más común de resistencia adquirida y está determinado en gran medida por la producción de enzimas que hidrolizan al antimicrobiano (Calderón, G. et al., 2016). El ejemplo más representativo son las betalactamasas que son enzimas que inactivan el antibiótico por medio de la hidrólisis del anillo betalactámico de la molécula.

Bloqueo de la penetración del antibacteriano mediante modificación del sitio activo

La alteración o modificación del sitio de unión del antimicrobiano se traduce en una pérdida de la afinidad y por ende en un impedimento para ejercer su acción. Un ejemplo de esto es la modificación de un aminoácido que genera un blanco diferente disminuyendo así la afinidad de unión por el antimicrobiano (Calderón, G. et al., 2016). Existen dos tipos de modificación del sitio activo:

Modificación de PBP (penicilín-binding protein): Es un complejo enzimático que permite la síntesis del peptidoglicano, compuesto que se encuentra en la pared celular de bacterias principalmente gram positivas. Si se produce la mutación del sitio de unión al antimicrobiano como los betalactámicos, estos no pueden actuar y se genera así la resistencia (Calderón, G. et al., 2016).

Modificación ribosomal: los genes *ermA* y *ermB* pueden modificar el sitio activo del ribosoma mediante metilación, el cual es un mecanismo importante en la resistencia a los macrólidos (*S. pneumoniae* y *S. pyogenes*) (Calderón, G. et al., 2016).

Alteración o disminución de la permeabilidad de la membrana celular bacteriana

Los cambios en el diámetro y/o número de porinas pueden bloquear el ingreso del antimicrobiano a la bacteria, por lo que el antibiótico no puede penetrar la superficie bacteriana y alcanzar el núcleo celular.

Esta es la forma más frecuente de resistencia natural y es un mecanismo importante en las bacterias gramnegativas, pues poseen canales proteicos denominados porinas que permiten o impiden el paso de moléculas hidrofóbicas (Calderón, G. et al., 2016).

Sobreexpresión del sitio blanco

La duplicación génica a las mutaciones de los promotores implicados en la transcripción de estos genes, son probablemente el mecanismo responsable (Calderón, G. et al., 2016).

La disminución o inactivación del antimicrobiano consiste en una serie de cambios estructurales y mecanismos desarrollados por las bacterias que evaden la acción ejercida sobre ellas por los antibióticos, con lo que disminuyen las opciones farmacológicas para el tratamiento de los pacientes, complicando los resultados y obteniendo un tratamiento no satisfactorio de las enfermedades infecciosas, aumentando los días de hospitalización y la tasa de mortalidad (Chaverri, J. et al., 2014). Este mecanismo solamente se ha descrito en aislados clínicos de *Mycobacterium*.

Melanina: Una alternativa para combatir la resistencia antimicrobiana

La melanina es una molécula de alto peso molecular (318 g/mol), se le considera una molécula estable químicamente que cuenta con una carga negativa, resistente a ácidos, hidrofóbicas y sin una forma definida. Podemos definirla como un biopolímero compuesto por compuestos fenólicos, este es un compuesto generalmente negro o café, aunque también podemos encontrarlo en una tonalidad roja que se sintetiza en la mayoría de los organismos mediante la proliferación oxidativa de los compuestos fenólicos (Tran-Ly et al., 2020). Es el compuesto responsable de la coloración de diversos animales, plantas u hongos; por su alta distribución en diferentes partes de los organismos.

Tipos de melanina

Dependiendo de su estructura química y el tipo de pigmento que sintetizan, se conocen cuatro tipos de melanina:

Tabla 1. Tipos de melanina y sus funciones.

Tipo	Función
Eumelanina	Esta molécula tiene un alto contenido de azufre, que podemos encontrar de un color negro o café. Que es producida por la oxidación de la tirosina o la leucotirosina para dar lugar a la o-dihidroxirosina (DOPA).
Foemelanina	Son pigmentos amarillos o rojizos que al inicio se sintetizan como eumelaninas pero se les integra cisteína y L-DOPA, lo que provoca que se tenga una mayor cantidad de azufre.
Alomelanina	Estas incluyen un grupo heterogéneo de polímeros exento de nitrógeno formado a partir de precursores de catecol, se sintetizan a través de la oxidación de tetrahidronaftaleno. Y se caracterizan por ser de un color café o negro.
Neuromelanina	Es una sustancia negra que encontramos en el cerebro humano. Es producida por la oxidación de las catecolaminas, dopamina y norepinefrina. (Glagoieva et al., 2020)

Funciones de la melanina Protección contra rayos UV

La luz solar que llega al planeta Tierra tiene diferentes longitudes de onda, por lo tanto producen distintas radiaciones. Por ejemplo la luz ultravioleta o mejor conocida como luz UV; tiene una longitud de onda de aproximadamente 180 - 380 nm, que es la más perjudicial, por lo tanto la piel es la barrera más importante contra varios factores ambientales que pueden causar daños a la salud tanto del ser humano como de los animales. Y uno de los principales factores de daño es la alta exposición a la luz solar y los radicales libres que esta produce. (Rojas-Vallejo et al., 2021)

A la melanina se le conoce como la molécula que protege a las células de cualquier daño producido por la larga exposición a la luz UV, siendo la eumelanina la que otorga este efecto protector. (Da Silva et al., 2017)

Propiedades antioxidantes

En algunos tipos de hongos la melanina tiene la capacidad de proteger a las células ante la presencia de agentes químicos como; el permanganato y el hipoclorito, lo que puede significar que las células resistan y no sean eliminadas por completo. (Rojas-Vallejo et al. 2021) Belemets y colaboradores en 2018, realizaron un estudio en ratas en el que se demostró que la actividad antioxidante de la melanina puede disminuir la inflamación del hígado, en presencia de hígado graso por obesidad.

La melanina tiene la capacidad de atrapar a los radicales libres, lo que puede explicar su efecto antioxidante y su mecanismo de protección contra la luz UV. (Batagin-Neto et al., 2020).

Propiedades anticancerígenas

Dado que esta molécula posee la capacidad de atrapar a los radicales libres, actualmente ha sido estudiada como una propuesta para terapias en contra del cáncer. Por ejemplo, en presencia de un melanoma maligno que es causado por la exposición a la luz UV, se ha propuesto el desarrollo de productos con un alto contenido en melanina que puedan servir como fotoprotectores y evitar más daño a la piel. (Solano, 2020)

Otra de las propiedades anticancerígenas de la melanina es que se ha estudiado su capacidad de transformar la energía lumínica en térmica, lo que impulsa una propuesta de vacunación contra el cáncer de piel, dado que la actividad del sistema inmune se incrementa en presencia de calor. (Ye et al., 2017)

Propiedades antimicrobianas

Actualmente existe evidencia acerca del potencial antimicrobiano de las melaninas en contra de bacterias tanto gram positivas como negativas.

Un estudio reciente concluyó que la melanina sintetizada por melanocitos juega un papel fundamental en la respuesta inmune innata debido a que estas células reconocen estructuras conservadas presentes en los microorganismos. Estas estructuras son denominadas PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos) y se observó un aumento en la síntesis de melanina después de ser reconocidas por los melanocitos.

Por otro lado, se tiene información acerca de que durante la melanogénesis, que es el proceso de producción de melaninas, se producen intermediarios tóxicos, como la semiquinona, dopaquinona, indolquinonas y especies reactivas de oxígeno. Se cree que estos intermediarios tienen actividad antimicrobiana y que la melanina, puede tener la capacidad de atrapar, inhibir e incluso matar bacterias invasoras y otros microorganismos con potencial patógeno. Adicionalmente, se ha descubierto que la melanina tiene actividades inmunomoduladoras a través de la inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias por linfocitos T, monocitos, fibroblastos y células endoteliales (Cifuentes-Tang et al., 2019)

La transferencia desde el melanocito a los queratinocitos vecinos de melanosomas cargados de melanina puede tener un papel en la acidificación del estrato córneo en fototipos altos, lo que podría mejorar la función de barrera cutánea y la integridad-cohesión; pudiendo, además, ejercer una función antimicrobiana. En términos clínicos, esto se apoya en la observación de que algunas infecciones de la piel son más comunes en individuos con piel clara que en sujetos con piel oscura. Visto desde otra perspectiva, los melanocitos no deben considerarse solo un santuario potencial para los patógenos debido a su contribución cada vez más reconocida en la inmunidad antimicrobiana (Cifuentes-Tang et al., 2019). Es así como los melanocitos exhiben funciones fagocíticas y presentadoras de antígeno similares a los macrófagos, con insistencia en el hecho de que los melanocitos podrían contribuir activamente en las respuestas inmunitarias locales particularmente con el procesamiento y presentación antigénica, en la que los patógenos son reconocidos por PRR (receptores de reconocimiento de patrones) y los antígenos son presentados en el contexto de moléculas de HLA altamente expresadas por melanocitos estimulados por IFN- γ (Cifuentes-Tang et al., 2019).

Síntesis de melanina en microorganismos **Producción de melanina en hongos**

Existen varios estudios en los que se ha estudiado si la presencia de melanina en los hongos puede afectar su factor de virulencia, ya que la melanina se considera como una protección ante agentes tóxicos externos e internos. (Pombeiro-Sponchiado et al., 2017).

La síntesis de este pigmento es diferente que en los animales; la síntesis de melanina en los hongos se lleva a cabo en el citosol y se lleva a cabo una secreción de melanina extracelular o hacia la pared celular lo que les otorga colores oscuros o rojizos, lo que también los protege de la luz UV.

Actualmente existen estudios en los que se relaciona el proceso de melanización de algunos hongos como; *C. neoformans* y *F. pedrososi*, pueden inhibir la fagocitosis, estos estudios demostraron que la síntesis de melanina les otorga resistencia contra agentes iónicos oxidantes secretados por los macrófagos. Por lo que se puede asumir que la melanina tiene un

rol importante en la interacción huésped-parásito al facilitar la supervivencia del hongo aun cuando el huésped trata de destruirlo por sus mecanismos de defensa. (Camacho et al., 2017)

Producción de melanina en bacterias

Las bacterias están en constante evolución, para desarrollar mecanismos de protección para los diferentes factores que puedan provocar la disminución de su población o su muerte, por lo que se empezó a utilizar a las melaninas para protegerse de la oxidación y de la luz solar. Actualmente se conoce que la producción de melanina en las bacterias puede aportarles una mayor patogenicidad lo que puede garantizar su supervivencia. (Cardozo et al., 2015).

Actualmente se conocen varios géneros de bacterias que son capaces de sintetizar melanina, como: *Aeromonas*, *Alteromonas* sp., *Bacillus*, *Legionella*, *Mycobacterium*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Streptomyces* y *Vibrio*. (Rojas-Vallejo et al., 2021).

La producción de melanina en el género *Vibrios*, se ha estudiado en dos cepas; *Vibrio tyrosinaticus* y *Vibrio cholerae*; en las que Tarangini y colaboradores en 2014, observaron que estas cepas producen grandes condiciones de melanina en respuesta a estrés y a altas temperaturas.

También se ha visto que en *Streptomyces antibioticus* y *Streptomyces glaucescens*, también se observa una producción de melanina como una respuesta al estrés ambiental como un mecanismo de protección. (Tarangini et al., 2014)

Conclusión

Si bien aún no existen observaciones suficientes para proporcionar una importancia significativa a la melanina en su papel como antimicrobiano, la información disponible evidencia a los melanocitos no sólo como células productoras de melanina y por ende protectoras del ADN de la radiación ultravioleta, sino también como factores activos en el sistema inmunitario cutáneo de diversas especies por lo que es importante considerarla en la búsqueda de alternativas para combatir la resistencia antimicrobiana y encaminar investigaciones a caracterizar su mecanismo de acción antimicrobiano y poder así cambiar el rumbo de las enfermedades infecciosas.

Declaración de privacidad

Los datos personales facilitados por los autores a RD-ICUAP se usarán exclusivamente para los fines declarados por la misma, no estando disponibles para ningún otro propósito ni proporcionados a terceros.

Declaración de no Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de interés alguno

Referencias bibliográficas

Araujo, A. (2021) La pigmentación en la piel humana como adaptación al ambiente. *Revista digital universitaria*. 22(6).

Belemets, N., Kobylak, N., Falalyeyeva, T., Kuryk, O., Sulaieva, O., Vovk, T. (2018). Polyphenol Compounds Melanin Prevented Hepatic Inflammation in Rats with Experimental Obesity. *Natural Product Communications*, 13(11):1934578X1801301.

Batagin-Neto, A., Mostert, A.B., Paulin, J.V., Meredith, P., Graeff, C.F.O. (2020). Shedding light on the free radical nature of sulfonated melanins. *J Phys Chem B*;124(46):10365-73.

Calderón, G., Aguilar, L. (2016) Resistencia antimicrobiana: microorganismos más resistentes y antibióticos con menor actividad. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica*.

Camacho, E., Chrissian, C., Cordero, R.J.B., Lopes, L.L., Stark, R.E., Casadevall, A. (2017) N-acetylglucosamine affects *Cryptococcus neoformans* cell-wall composition and melanin architecture. *Microbiol (United Kingdom)*;163(11):1540-56.

Cardozo, E.I., Pardi, G.H. (2017). Melanina y Cándida: ¿Potencia su virulencia o agente antifúngico?. *Acta Odontológica Venezolana*, 55(1). ISSN: 0001-6365

Chaverri, J., Cordero, E., Díaz, J., Moya, M., Vega, Y. (2014) Revisión del uso de antibióticos de amplio espectro en el ambiente hospitalario privado en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense*; 56(4): 158-162.

Cifuentes-Tang, E., Victoria, J. (2019) La biología del melanocito y su papel en la respuesta inmunitaria cutánea. *Dermatología. Revista Mexicana*. 63 (5). 538.

D'Alba, L. y Shawkey, M. D. (2019). Melanosomes: biogenesis, properties, and evolution of an ancient organelle. *Physiological Reviews*, 99(1), 1-19.

Glagoleva, A.Y., Shoeva, O.Y., Khlestkina, E.K. (2020). Melanin pigment in plants: Current knowledge and future perspectives. *Front Plant Sci*, 11:770.

Martínez, L., Martínez, A., Gosset, G. (2021) El enorme potencial de las melaninas como biomateriales, en salud y medioambiente. *Biotecnología en movimiento. Revista de divulgación del instituto de biotecnología de la UNAM*. 26 (7).

Pombeiro-Sponchiado SR, Sousa GS, Andrade JCR, Lisboa HF, Gonçalves RCR. (2017). Production of melanin pigment by fungi and its biotechnological applications. En: *Melanin*. InTech.

Rojas-Vallejo, E., Molina-Agudelo, I., Rodríguez-Vélez, D. (2021). Melanina microbiana como producto biotecnológico, sus aplicaciones en salud y desarrollo en Colombia. REDICES, Universidad CES.

Solano, F. (2020). Photoprotection and Skin Pigmentation: Melanin-Related Molecules and Some Other New Agents Obtained from Natural Sources. *Molecules*, 25(7):1537.

Tarangini, K., Mishra, S. (2014). Production of melanin by soil microbial isolate on fruit waste extract: Two step optimization of key parameters. *Biotechnol Reports*;4(1):139-46.

Tran-Ly, A.N., Reyes, C., Schwarze, F.W.M.R., Ribera, J. (2020). Microbial production of melanin and its various applications. *World J Microbiol Biotechnol*, 36(11):170.

Ye, Y., Wang, C., Zhang, X., Hu, Q., Zhang, Y., Liu, Q. (2017). A melanin-mediated cancer immunotherapy patch. *Science Immunology*, 2(17).