

PÉPTIDOS CATIÓNICOS ANTIMICROBIANOS. ¿UNA FUTURA OPCIÓN TERAPÉUTICA?

CATIONIC ANTIMICROBIAL PEPTIDES — A FUTURE THERAPEUTIC OPTION?

McDERMOTT AM¹

Los péptidos catiónicos antimicrobianos (PCAs), tales como las defensinas y las catelicidinas, son pequeñas moléculas expresadas endógenamente que han demostrado tener actividad antimicrobiana frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, hongos y algunos virus. Estos péptidos tienen además la capacidad de modular el comportamiento de varias células de los mamíferos, en particular células epiteliales y células de las respuestas inmunitarias innata y adquirida. Estas observaciones han llevado a la teoría de que muchos PCAs son moléculas multifuncionales que pueden proporcionar protección directa contra patógenos invasores y que pueden promover la cicatrización de las heridas y regular la respuesta inmunitaria adquirida.

Varios estudios se han centrado en la localización de los PCAs en el ojo humano, poniendo especial énfasis en el epitelio de la superficie ocular. Aquí, la expresión de tres defensinas beta (hBD), hBD-1, hBD-2 y hBD-3, y de catelicidina LL-37 ha sido confirmada a nivel proteico y de ARNm tanto en el epitelio corneal como en el conjuntival (1,2). Las defensinas hBD-1 y hBD-3 se expresan de forma constitutiva, mientras que la expresión de hBD-2 y LL-37 aumenta en respuesta a citoquinas pro-inflamatorias, a infección y a lesión (1). Se han detectado defensinas alfa, que principalmente proceden de los neutrófilos, en la película lagrimal (1). Las funciones precisas de los PCAs en la superficie ocular son en la actualidad en gran parte especulativas ya que la mayoría de los estudios se han centrado en su localización más que en su función y se han llevado a cabo *in vitro* o *ex vivo*. Los estudios *in vitro* han mostrado que algunos de los PCAs son activos contra patógenos oculares comunes tales como Pseudo-

monas aeruginosa (PA) y *Staphylococcus aureus*, lo cual ha llevado a especular que se encuentran implicados en la protección de la superficie ocular frente a la infección (1). Un reciente estudio de mi laboratorio, en el que observamos que los ratones genéticamente modificados que carecían del gen de la catelicidina mostraban una susceptibilidad mayor a la queratitis por PA, es el primer estudio en mostrar la importancia de la catelicidina en la protección frente a la infección de la superficie ocular *in vivo* (3). Otros estudios muestran que los PCAs *in vitro* son capaces de modular las funciones de las células corneales y conjuntivales, su proliferación, migración, expresión genética y secreción de citoquinas. Por tanto, además de ampliar la protección antimicrobiana de la superficie ocular, los PCAs pueden también ayudar a regular procesos tales como la cicatrización corneal (1,4). Es probable que para algunos PCAs la modulación de la función celular sea su principal función *in vivo*, mientras que otros pueden ser tanto antimicrobianos como moduladores.

Los PCAs fueron inicialmente reconocidos por sus propiedades antimicrobianas, a lo que siguió unos años después la observación de que podían manipular la función celular en mamíferos. Sus propiedades antimicrobianas por sí mismas los hicieron muy atractivos para la aplicación clínica, especialmente ante la creciente resistencia microbiana a los antibióticos tradicionales. Las ventajas añadidas de los PCAs incluyen su mecanismo de acción: el péptido cargado positivamente perturba la membrana microbiana cargada negativamente, llevando finalmente al cese de la replicación o a la muerte del organismo. Dicho mecanismo hace difícil, aunque

¹ Profesora asociada de Optometría y Ciencias Visuales. Universidad de Houston. Escuela de Optometría.
E-mail: AMcDermott@popmail.opt.uh.edu

no imposible, que el organismo desarrolle resistencia. Sin embargo, a pesar de que se han investigado varios péptidos naturales y sus derivados y de que varios se encuentran en distintas fases de ensayos clínicos, ninguno ha sido aún sacado al mercado con éxito. Los factores que dificultan el desarrollo de estos péptidos para uso terapéutico incluyen problemas inherentes a trabajar con péptidos, como por ejemplo su degradación y el coste de manufactura, y también problemas de eficacia frente a toxicidad. Los estudios en marcha para solventar alguna de dichas cuestiones, por ejemplo utilizar aminoácidos D en lugar de L en el proceso de manufactura para mejorar la vida media in vivo, probablemente conseguirán dar fruto en los próximos años. Recomendando una excelente revisión reciente por Hancock y Sahl para leer más sobre el futuro de los PCAs en varias aplicaciones clínicas (5).

Es por tanto concebible que en un futuro no muy lejano un PCA o su derivado o análogo pueda tener un lugar en el armamento del profesional del cuidado ocular. Hay dos enfoques para sacar provecho de las propiedades multifuncionales de los PCAs para el tratamiento y la prevención de las enfermedades de la superficie ocular. El primero es simplemente liberar el péptido a la superficie ocular con el propósito de tratar una infección o de promover la cicatrización. La aplicación tópica con gotas de una solución de PCA es probable que tenga un efecto mínimo en términos de actividad antimicrobiana, debido a la inactivación del péptido por componentes de la película lagrimal, tales como sales y compuestos con carga negativa que interactuarían electrostáticamente. Deben considerarse más bien otros métodos de liberación más creativos, tales como incorporar un PCA a nanopartículas o adherirlo a una lente de contacto. El segundo abordaje consistiría, más que en añadir un PCA exógeno, en aumentar la expresión o actividad de los PCAs expresados de forma endógena para proporcionar protección antimicrobiana adicional y/o modular el comportamiento de las células epiteliales e inmunitarias. Esta no es una cuestión trivial, ya que varios factores, como la interleuquina-1, que aumenta la expresión de defensinas, pueden causar por sí mismos inflamación. Curiosamente, en la reunión anual de la Asociación para la Investigación en

Visión y Oftalmología (A.R.V.O.) de este mismo año, el laboratorio del Dr. Yu del Departamento de Oftalmología de la Universidad del Estado de Wayne, en Detroit, EEUU, comunicó que los ratones pre-tratados con flagelina bacteriana, un agonista de receptor 5, mostraban una notable mejoría en la evolución clínica de la queratitis por PA, con una reducción marcada de la inflamación, y que esto era debido en parte a la expresión aumentada de PCAs. Este estudio indica que se puede aumentar la expresión de PCAs sin causar inflamación mediante la elección apropiada del agente estimulante, lo cual abre la posibilidad de una estimulación farmacéutica de la acción de PCAs endógenos.

En resumen, a pesar de que los PCAs fueron identificados hace más de dos décadas, sólo se están empezando a dilucidar sus funciones en la superficie ocular. La comprensión de su función es esencial para nuestro conocimiento de la inmunidad de la superficie ocular y permitirá revelar vías por las que la actividad y expresión de PCA puedan ser moduladas, abriendo así la posibilidad de estimular la inmunidad. Aunque aún hay mucho camino por recorrer en el desarrollo de un producto comercial, los PCAs, gracias a su multifuncionalidad, suponen una atractiva posibilidad para uso futuro en la prevención y tratamiento de las enfermedades de la superficie ocular.

BIBLIOGRAFÍA

1. McDermott AM. *Defensins and other antimicrobial peptides at the ocular surface. Ocul Surf* 2004; 2: 229-247.
2. Gordon YJ, Huang LC, Romanowski EG, Yates KA, Proseke RJ, McDermott AM. *Human cathelicidin (LL-37), a multifunctional peptide, is expressed by ocular surface epithelia and has potent antibacterial and antiviral activity. Curr Eye Res* 2005; 30: 385-394.
3. Huang LC, Reins RY, Gallo RL, McDermott AM. *Cathelicidin-deficient (Cnlp^{-/-}) mice show increased susceptibility to Pseudomonas aeruginosa keratitis. Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007 (in press).
4. Li J, Raghunath M, Tan D, Lareu RR, Chen Z, Beuerman RW. *Defensins HNP1 and HBD2 stimulation of wound-associated responses in human conjunctival fibroblasts. Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 3811-3819.
5. Hancock RE, Sahl H-G. *Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies. Nat Biotechnol* 2006; 24: 1551-1557.