



MINISTERIO
DE CIENCIA E
INNOVACIÓN

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Área de Comunicación y Divulgación

Un estudio sobre mutaciones en la topoisomerasa I confirma esta enzima como una diana idónea para el posible desarrollo de nuevos antibióticos

- Una investigación liderada por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) en colaboración con el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) revela que una mutación en la enzima topoisomerasa I, responsable de la compactación del ADN de las bacterias, altera el proceso de transcripción genética, un hallazgo que confirma a esta enzima como candidata para desarrollar nuevos antibióticos contra diversas infecciones.

15 de noviembre de 2023. Un equipo de investigadores del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ha publicado [un artículo en la revista *International Journal of Molecular Sciences*](#) en el que se confirma que la topoisomerasa I, una enzima que regula la topología del ADN bacteriano, es la diana molecular de un nuevo compuesto antimicrobiano, la seconeolitsina, que han descubierto las investigadoras del ISCIII y que se muestra eficaz frente a los patógenos respiratorios humanos *Streptococcus pneumoniae* y *Mycobacterium tuberculosis*. Los resultados del trabajo confirman que la topoisomerasa I es una buena para el posible desarrollo de nuevos antibióticos.

El artículo es una colaboración entre la Unidad de Genética Bacteriana del Centro Nacional de Microbiología del ISCIII (María-José Ferrándiz, Miriam García-López y Adela González de la Campa), la Unidad de Microscopía Confocal del ISCIII (Diego Megías) y el Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC (Pablo Hernández). El estudio se ha llevado a cabo en la bacteria *Streptococcus pneumoniae*, un importante patógeno humano y principal causante de la neumonía adquirida en

comunidad. El incremento de la resistencia a los antibióticos utilizados para combatir las infecciones causadas por esta bacteria ha llevado al estudio una nueva diana de antibióticos, la topoisomerasa I, esencial para el mantenimiento de la topología del ADN.

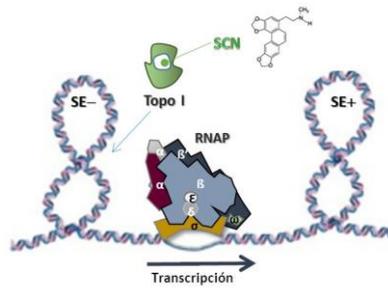
Para llevar a cabo la investigación, las autoras se han valido de ingeniería genética para introducir una determinada mutación en el centro activo de la topoisomerasa I, que es el lugar de interacción de la seconeolitsina. Esta mutación hace a la bacteria más resistente a este compuesto. Las investigadoras explican que, ante la imposibilidad de sustituir un alelo silvestre por uno mutante en el cromosoma, se comparó la actividad *in vivo* de las enzimas silvestre y mutante en cepas de *S. pneumoniae* en las que se manipuló la cantidad de topoisomerasa I mutante y no mutante, bien con un aumento moderado de las enzimas o con un aumento elevado.

Los resultados de este proceso desvelaron que la enzima mutante mostraba *in vitro* una actividad reducida, lo que *in vivo* conducía a una disminución del crecimiento, y que el aumento de la enzima mutante producía una menor relajación. La transcripción en condiciones de elevada relajación del ADN, que se estimó utilizando técnicas de microscopía confocal de superresolución, y con superproducción de la topoisomerasa I, da lugar a un transcriptoma organizado en dominios que afecta a la mayor parte del genoma de la bacteria. Estos datos permitieron confirmar la implicación de la topoisomerasa I en la transcripción global.

Esta línea de investigación ya había dado resultados previos. A principios de este año, el mismo equipo del ISCIII publicó un artículo en la revista ha publicado [un artículo en la revista *Frontiers in Microbiology*](#) que revela que el equilibrio de la actividad de las dos principales enzimas que permiten la compactación del ADN de las bacterias es imprescindible para que las células bacterianas sobrevivan y lleven a cabo sus funciones biológicas. Este conocimiento básico, relevante para investigar el desarrollo de posibles tratamientos contra infecciones bacterianas, sugiere que una de estas proteínas, la enzima topoisomerasa I, es una buena diana para desarrollar nuevos antibióticos.

Las investigadoras del ISCIII concluyen que este trabajo “pone de manifiesto que la topoisomerasa I es una diana idónea para el diseño y posible desarrollo de nuevos antibióticos, y que entre las opciones que se abren destaca el posible uso de la seconeolitsina para combatir infecciones respiratorias, ya que este antimicrobiano se une al centro activo de la enzima y dificulta la selección de posibles mutaciones que puedan causar resistencia de resistencia al compuesto”.

- **Referencia del artículo:** *García-López, M.; Hernández, P.; Megías, D.; Ferrándiz, M.J.; de la Campa, A.G. Physiologic and Transcriptomic Effects Triggered by Overexpression of Wild Type and Mutant DNA Topoisomerase I in Streptococcus pneumoniae. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 15800. <https://doi.org/10.3390/ijms242115800>.*



Representación de cómo la actividad de relajación del proceso de superenrollamiento negativo de la topoisomerasa I es esencial para la transcripción llevada a cabo por la ARN polimerasa. La seconeolitsina, compuesto antimicrobiano descubierto por investigadoras del ISCIII, inhibe la actividad enzimática de la topoisomerasa I, una buena candidata para el desarrollo de nuevos antibióticos que combatan infecciones.



Diego Megías, de la Unidad de Microscopía Confocal del ISCIII, con Míriam García-López, Adela González de la Campa y María-José Ferrándiz, investigadoras de la Unidad de Genética Bacteriana del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).