

Exame de Proficiência

2022.2

Espanhol

Ciências Biológicas

Instruções

| | |
|----|---|
| 1 | Confira se os dados contidos na parte inferior desta capa estão corretos e, em seguida, assine no espaço reservado para isso. Se você assinar, rubricar, escrever mensagem, etc., em qualquer outro local deste Caderno, será excluído do Exame. |
| 2 | Este Caderno contém 5 questões discursivas referentes à Prova da Língua Estrangeira escolhida pelo candidato. Não destaque nenhuma folha. |
| 3 | As respostas às questões deverão ser redigidas apenas em PORTUGUÊS . |
| 4 | Se o Caderno estiver incompleto ou contiver imperfeição gráfica que impeça a leitura, solicite imediatamente ao Fiscal que o substitua. |
| 5 | Será avaliado apenas o que estiver escrito no espaço reservado para cada resposta, razão por que os rascunhos não serão considerados. |
| 6 | Escreva de modo legível, pois dúvida gerada por grafia, sinal ou rasura implicará redução de pontos. |
| 7 | Não será permitido o uso de dicionário. |
| 8 | A Comperve recomenda o uso de caneta esferográfica de tinta preta confeccionada em material transparente. Em nenhuma hipótese, será avaliada resposta escrita com grafite. |
| 9 | Utilize para rascunhos, caso queira, o verso de cada página deste Caderno. |
| 10 | Você dispõe de, no máximo, três horas para responder às 5 questões que constituem a Prova. |
| 11 | Antes de retirar-se definitivamente da sala, devolva ao Fiscal este Caderno. |

Assinatura do Candidato: _____

As questões de 01 a 05, cujas respostas deverão ser redigidas EM PORTUGUÊS, referem-se ao texto abaixo.

Súper-bacterias y análisis genómico de la resistencia antimicrobiana

Mendieta Condado, E. R., Márquez Aguirre, A. L.

Accidentes afortunados y el descubrimiento del primer antibiótico

La historia de la ciencia siempre ha dicho que Alexander Fleming descubrió accidentalmente uno de los mayores pilares de la medicina moderna. Un hecho tan significativo, que cambiaría nuestra salud para siempre: el descubrimiento de los antibióticos. Conocemos estas drogas como un grupo de medicamentos que matan a las bacterias, pero son algo más que eso, son diversos y se pueden clasificar acorde a su origen en naturales, semisintéticos o sintéticos. Si evitan el crecimiento bacteriano sin destruir a la bacteria se les llama bacteriostático, si las destruye es un bacteriolítico (donde se agrupa la mayoría). También pueden agruparse por su mecanismo de acción, o por su estructura química. Por ejemplo, si tomamos a los cien antibióticos más comunes actualmente, podríamos agruparlos en unas 16 familias diferentes. Por otro lado, si consideramos al número de microorganismos sobre los que ejercen su efecto, hay antibióticos de amplio espectro, de espectro medio y de espectro corto ó específico. Si consideramos su duración en el organismo, hay algunos que tardan semanas en desecharse y otros solo unas cuantas horas.

Alexander Fleming no era conocido por su immaculado orden dentro del laboratorio. De hecho, se había ido de vacaciones sin culpa alguna, dejando varias placas de cultivo en la mesa de trabajo. A su regreso, la mañana del viernes 28 de septiembre de 1928 comenzó a desecharlas. Ya había pasado cerca de un mes desde que realizó aquellos cultivos bacterianos, y todos se habían contaminado por un hongo parecido al moho que crece en el pan húmedo ¡Eran más que inservibles! En una primera instancia, puso algunas de éstas placas en una cesta para tirarlas, pero fue interrumpido por un colega, entonces al enseñarle su trabajo en los cultivos, se percató que el hongo que había crecido dentro de la placa había formado un halo de inhibición en el cultivo bacteriano... en otras palabras, el hongo secretaba algo que había destruido a todas las bacterias alrededor. Esta observación fue lo que lo llevó a aislar el microorganismo y buscar en él esta sustancia antibiótica... el resto como dicen, es una historia, que a noventa años de distancia comienza a reescribirse, ya que muchas bacterias silenciosamente iniciaron un proceso de adaptación que les permitió sobrevivir y crecer en presencia de estos primeros antibióticos. Esta inocente resistencia a los antimicrobianos (AMR, por sus siglas en inglés), al día de hoy constituye una de las amenazas más grandes que acecha la población mundial actual y futura: la infección por bacterias patógenas con AMR o también denominadas súper-bacterias, las cuales son resistentes a la mayoría de los antibióticos (WHO, 2020).

Colores bajo el microscopio: primera herramienta de identificación

Los antibióticos como la penicilina actúan muy rápido, pero para hablar de su mecanismo debemos hablar primero de las bacterias. Podemos diferenciar a los millones de bacterias en dos grandes grupos: las bacterias Gram positivas (+) y Gram negativas (-). Este nombre se debe a Han Christian Gram, quien fabricó un colorante azul-violeta, mismo que penetraba en algunas bacterias tiñéndolas de un color azul. Por lo que fácilmente pudo clasificarlas como positivas, a aquellas bacterias que se teñían y como negativas a las que no. La clave de esto, era la envoltura bacteriana, ya que las negativas o Gram (-) tenían lo que se conoce como pared celular, una envoltura protectora rígida y que no permite el paso del colorante. En este grupo, podemos encontrar a muchas de las bacterias que nos enferman como *Neisseria gonorrhoeae*, que ocasiona la gonorrea -una enfermedad de transmisión sexual (STD), a *Neisseria meningitidis* que causa la meningitis o a *Moraxella catarrhalis*, cuya infección provoca síntomas respiratorios,

entre otros. Algunas de ellas causan principalmente enfermedades respiratorias (*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*), enfermedades urinarias (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*) y enfermedades gastrointestinales como *Helicobacter pylori* y *Salmonella*. Otros miembros de este grupo son oportunistas y atacan cuando tu cuerpo está débil, por lo cual están asociadas a infecciones nosocomiales como *Acinetobacter baumannii*.

Por otro lado, las bacterias positivas ó Gram (+), no tienen una cubierta protectora como la pared celular, en cambio, tienen un par de membranas semipermeables que les brinda protección del medio externo, por lo que su membrana permite el paso del colorante y se tiñen de azul violeta cuando se observan al microscopio. En este grupo se incluyen especies tanto móviles (vía flagelos) como inmóviles con forma bacilo (*Bacillus*, *Clostridium*, *Corynebacterium*, *Lactobacillus*, *Listeria*) o de coco (*Staphylococcus*, *Streptococcus*) (Whitman *et al.*, 2012).

El contrataque bacteriano: la primera resistencia

La pared celular es un componente esencial de protección bacteriana que se encuentra compuesta principalmente de cadenas de azúcares alternando con otras moléculas. La actividad antibiótica de la penicilina le confiere la capacidad para bloquear la síntesis de la pared celular en bacterias Gram negativas. Cuando este fármaco llega al lugar donde se fabrica la pared, se une a la proteína encargada de colocarla en la misma (es decir, se pega a una enzima, pero ya no se puede despegar), por lo tanto, inhabilita a la enzima que fabrica la pared celular. La penicilina mimetiza la estructura de los dos últimos residuos de D-alanina presentes en todos estos péptidos, de tal forma que la enzima transpeptidasa se une covalentemente a la penicilina y queda bloqueada en su sitio catalítico de forma irreversible. Las bacterias, al quedar sin la protección de la pared, son muy susceptibles a degradarse por los cambios en la composición osmótica o pH, y mueren. Esta inhibición en la síntesis del proteoglicano, conlleva a que en general las penicilinas sean más activas contra bacterias Gram-positivas, ya que es en ellas donde está más alta la actividad de la DD-transpeptidasa que contra Gram-negativas (Lobanovska & Pilla, 2017). Esto se debe a que las bacterias Gram-negativas cuentan con una protección adicional llamada membrana externa, que actúa como una barrera selectiva que bloquea la permeabilidad de la penicilina. Además, las bacterias Gram-negativas evolutivamente han adquirido los genes codificantes para sintetizar unas enzimas llamadas penicilinasas o beta-lactamasas, mismas que hidrolizan (rompen) el anillo beta-lactámico de este fármaco, haciéndolo inactivo (Lobanovska & Pilla, 2017).

Con el uso de las primeras penicilinas se dio el primer contrataque bacteriano: la aparición de cepas Gram-positivas resistentes. Como consecuencia, la síntesis farmacéutica se enfocó en penicilinas semi-sintéticas que tenían anillos betalactámicos resistentes a penicilinasas. Un ejemplo de ellas son la oxacilina, metilcilina y dicloxacilina, que se consideraron penicilinas de segunda generación. Sin embargo, su espectro de acción era demasiado estrecho, por tanto, a mediados de los años 60's aparecieron las aminopenicilinas o penicilinas de tercera generación como la amoxicilina y la ampicilina, que eran de amplio espectro, actuando sobre bacterias Gram positivas y Gram-negativas. Incluso a finales de los 70's comenzó a sintetizarse una cuarta generación conocida como carboxipenicilinas. Paralelamente al desarrollo de la penicilina, la búsqueda de antibióticos en otros organismos como el *Cephalosporium acremonium*, dio como resultado el descubrimiento de las cefalosporinas, cuya química combinatoria ha dado cinco generaciones de medicamentos, en parte desarrollados por la adquisición de resistencia a las primeras generaciones (Whitman *et al.*, 2012).

El origen de la resistencia

Las causas de la resistencia a los antimicrobianos (AMR) son de índole multifactorial, pero se han reconocido como las más comunes en enterobacterias y patógenos respiratorios al uso indiscriminado de medicamentos de baja calidad o caducados y falta de supervisión por parte

de las autoridades sanitarias principalmente. Se suman las condiciones de poca higiene, el uso inadecuado de antibióticos y la mala práctica médica, así como la falta de regulación en la comercialización farmacéutica ó la falta de apego a las normativas. Casi la totalidad de estas condiciones se encuentran arraigadas en países en vías de desarrollo, y actualmente es aquí donde se encuentran el mayor número de microorganismos resistentes a ampicilina, tetraciclina y sulfonamidas (Hang-Wei *et al.*, 2016). La circulación de cepas resistentes a estos últimos no sólo se debe a la interacción humana, ya que el abuso en la prescripción de sulfadiazina en cerdos ha promovido el establecimiento de genes involucrados en la degradación de sulfonamidas (genes de resistencia) encontrados en las bacterias que conforman la microbiota en la rizosfera —parte del suelo localizada inmediatamente debajo de las raíces vivas— del maíz (Kopmann *et al.*, 2013). En los últimos años se ha denominado a este grupo de genes como ARG (*Antibiotic Resistance Genes*, por sus siglas en inglés), de los cuales se han contabilizado hasta 52 ARGs presentes en la microbiota del suelo expuesto regularmente la fertilización con estiércol proveniente de ganado tratado con antibióticos.

La mayoría de las bacterias presentes en el suelo no son patógenas, sin embargo, un aspecto preocupante es el desarrollo y expresión de genes de AMR en bacterias de vida libre y su posterior transferencia horizontal a las bacterias circundantes causado por la suplementación con antibióticos en el alimento porcino. Se ha comprobado que las bacterias del suelo mantienen elevados los ARGs por varios meses cuando dicho suelo es fertilizado con el estiércol proveniente de estos animales, incluso cuando se maneja una dosis subterapéutica (Kopmann *et al.*, 2013; Hang-Wei *et al.*, 2016). Bajo estas condiciones, la llegada de un patógeno humano y su interacción con estos microorganismos resulta catastrófico. Finalmente, el riego con aguas negras ó tratadas (deficientemente) terminan por propiciar el microambiente idóneo para generar súper-bacterias patógenas.

Pláticas entre bacterias: transferencia de información genética

Actualmente se conoce como *mobiloma* al conjunto de genes localizados en elementos móviles bacterianos (MGE, sigla en inglés), tales como plásmidos, elementos IS, transposones, islas de patogenicidad y los casetes de genes asociados a integrones (IAGC) (Da Silva & Dominguez, 2016). Estos genes a menudo están referidos como de composición flexible y pueden codificar factores de virulencia, toxinas de secreción como en el caso del cólera y la resistencia a antibióticos. La transferencia horizontal de MGE entre bacterias se encuentra bien documentado, y por lo tanto es posible que los genes MGE sean sujetos a una evolución continua y cambios medioambientales, mismos que pueden ser inducidos o significativamente acelerados por las actividades humanas.

Hasta hace pocos años, se tenía catalogado al género *Psycrobacter* como patógeno oportunista en humanos, sin embargo, recientemente se identificó a esta bacteria como causante de un cuadro de meningitis grave que tuvo un desenlace fatal. El perfil de antimicrobianos encontrado en esta bacteria fue bastante amplio (Ortíz-Alcántara *et al.*, 2016) evidenciando la presencia de una superbacteria. Otro ejemplo preocupante es el caso de *Acinetobacter baumannii* (Kopmann *et al.*, 2013) con resistencia a carbapenémicos, este fármaco es quizás el más poderoso que existe actualmente, pero por lo tanto, también es una de las últimas opciones terapéuticas existentes, así que la aparición de cepas patógenas con la capacidad de inactivarlo, limita gravemente la capacidad de maniobra ante estos organismos. Sin embargo, es más preocupante aún encontrar que las enzimas betalactamasas de espectro extendido (ó ESBL) confieren resistencia a todas las penicilinas, y también a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, así como a carbapenémicos, generándose bacterias multidrogo-resistentes ó superbacterias, que una vez establecida dentro de ambientes nosocomiales, tal cual habitan los géneros *Acinetobacter* ó *Pseudomona*, producen brotes casi incontrolables (Morfin-Otero & Rodríguez-Noriega, 1999).

Por otro lado, el número de cepas circulante de *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia a múltiples antibióticos va en incremento (Mbelele *et al.*, 2018). Derivado de estas

interacciones entre las bacterias y las actividades humanas, se está desarrollando un escenario no previsto anteriormente con excepción del propio Fleming: la combinación de la plasticidad en el intercambio genético entre microorganismos de vida libre (quienes cuentan con múltiples mecanismos en la transferencia horizontal de información), con los mecanismos de resistencia antimicrobiana derivados de la presión selectiva al crecer la concentración de antibióticos y derivados dentro del medio ambiente. Este escenario ha obligado a cambiar las prioridades en las políticas de salud de todo el Mundo (Mbebele *et al.*, 2018; WHO, 1997).

Disponível em: <http://revistabiociencias.uan.edu.mx/index.php/BIOCIENCIAS/article/view/e1088>. Acessado em: 28 jun. 2022. [Adaptado]

Pregunta 1

Según el texto, ¿cuáles son las principales causas del surgimiento de las súper-bacterias?

Espaço para Resposta

Pregunta 2

Describa cómo se desarrolla la actividad antibiótica de la penicilina.

Espaço para Resposta

Pregunta 3

Conteste:

- A)** ¿Cuál es la diferencia entre las Gram positivas y las Gram negativas?
B) ¿A qué se dio el descubrimiento de las cefalosporinas?

Espaço para Resposta



Pregunta 4

¿Por qué el uso de estiércol de cerdos puede generar problemas sanitarios respecto a la resistencia bacteriana?

Espaço para Resposta



