

Demanda mundial de péptidos antimicrobianos impulsa el desarrollo de las estrategias de su producción: síntesis biológica y química

Brandt Bertrand^a, Carlos Muñoz-Garay^a, Pablo Luis Hernández-Adame^{a*}

^aInstituto de Ciencias Físicas, Universidad Nacional Autónoma de México (ICF-UNAM), Cuernavaca, Morelos, México

* E-mail de autor responsable: pabloyae_2@hotmail.com

Recibido 15 septiembre 2023, Aceptado 30 septiembre 2023

Resumen

La química de los péptidos ha experimentado progreso espectacular debido su inmensa capacidad como agentes terapéuticos. Como consecuencia, la alta demanda de estos ha impulsado el desarrollo de tecnologías de producción para satisfacer el creciente mercado multimillonario. Entre la gran diversidad de péptidos bioactivos destacan los péptidos antimicrobianos (PAMs), ya que han ganado interés como una alternativa prometedora para reemplazar a los antibióticos convencionales que cada vez más son menos efectivos contra microorganismos patógenos multidrogoresistentes. Existen tres enfoques principales para producir los PAMs; 1- producción nativa o de fuentes naturales, 2- tecnologías de ADN recombinante, y 3- la síntesis química. En esta revisión, se describe brevemente qué implica cada uno de estos enfoques y examinamos sus ventajas y desventajas. Adicionalmente, se expone los retos a vencer de cada uno de estos enfoques y oportunidades de desarrollo.

Palabras claves: Péptidos antimicrobianos, producción nativa, expresión heteróloga, síntesis química

Abstract

Peptide chemistry has seen significant advancement over the many decades due to their enormous potential in therapeutic agents. As a consequence, the high demand for peptides has driven the development of production technologies to satisfy the growing multi-billion dollar market. In particular, antimicrobial peptides (APMs) have gained interest as they are a promising alternative to replace conventional antibiotics that are increasingly less effective against multidrug-resistant pathogenic microorganisms. There are 3 main approaches to producing PAMs; 1- native production or natural sources, 2- recombinant DNA technologies, and 3- chemical synthesis. In this review, we briefly describe what each of these approaches entails and examine their pros and cons. Additionally, the challenges to be overcome from each of these approaches and development opportunities are pondered upon.

Keywords: Antimicrobial peptides, native production, heterologous expression, chemical synthesis.

Introducción

Los péptidos antimicrobianos (PAMs) son pequeñas proteínas bioactivas (<50 aminoácidos) que todas las formas de vida producen naturalmente. Estos, forman parte de su sistema inmune como defensa de primera línea contra los ataques de microorganismos patógenos, o como una estrategia de supervivencia en bacterias para limitar o detener el crecimiento de otras bacterias y hongos competidores [1].

Los PAMs son considerados como una alternativa potencial para la medicina innovadora. De hecho, los fármacos basados en péptidos están actualmente disponibles en el mercado para el tratamiento de la

hepatitis C, el mieloma, las infecciones de la piel y ojos, y la diabetes, entre otras [2]. También, se considera que los PAMs tienen un gran potencial para reemplazar los antibióticos convencionales en la creciente crisis de salud mundial de patógenos resistentes a múltiples fármacos [3]. En la actualidad, se les conocen como antibióticos proteicos naturales [4].

Desde el siglo pasado, los péptidos han ganado una amplia aceptación en su uso diverso como neuropéptidos, hormonas, conservadores, inmunomoduladores, antienvjecimiento y péptidos antimicrobianos. Al día de hoy, existen casi 100 productos en el mercado, y un gran número en etapas de desarrollo para diferentes tratamientos. En este contexto, la síntesis de péptidos ha

crecido enormemente por el mercado amplio como productos farmacéuticos en todo el mundo [5]. El mercado global de péptidos terapéuticos fue valuado en más 43 mil millones de dólares en 2022 y se espera que alcance valores superiores a los 76 mil millones de dólares para 2032 con una tasa de crecimiento anual notable de 5.94% [6]. Por otro lado, el mercado mundial de antibióticos peptídicos se valoró en 4 millones 370 mil de dólares en 2021 y se espera que se expanda con una tasa de crecimiento anual compuesta (CAGR) del 4.6 % entre 2022 y 2030 [7]. El último estudio de investigación sobre el mercado global de péptidos antimicrobianos encontró que el mercado global de PAMs alcanzó un valor superior a los 261 millones de dólares en 2022. Se espera que el mercado alcance alrededor de 755 millones de dólares para 2028, exhibiendo una tasa de crecimiento anual de 19.38 % durante el periodo de pronóstico [8].

Algunos PAMs que actualmente se encuentran dentro de mercado farmacéutico y que son sintetizados por grandes empresas son: Nisina (para infecciones bacterianas), gramicidina (para la conjuntivitis), melitina (aplicaciones antiinflamatorias), daptomicina (infecciones de piel), y histatina (infecciones de hongos), entre otros. Las empresas que más destacan en este negocio son: Shenzhen Sunsmile Biotechnology Co.Ltd, Linzhou Sinagri Yingtai Biological Peptide Co. Ltd., EnBiotix Inc., InvivoGen, GenScript Biotech Corporation, Abeona Therapeutics Inc., Merck and Co. Inc., Sigma-Aldrich Corporation y Roche Holding AG, entre otros.

En esta revisión, se abordarán las estrategias existentes para la producción de PAMs, que son aislamiento/producción/obtención de fuentes nativas, ingeniería genética/expresión heteróloga y síntesis química. Se dará una breve descripción de los aspectos fundamentales de cada una de las estrategias, así como sus ventajas y desventajas. Adicionalmente, se discutirá los alcances y perspectivas al futuro de cada uno de los enfoques de producción de los PAMs.

Producción nativa

Los PAMs están conservados evolutivamente en los genomas y son producidos por todas las formas de vida. Sin embargo, su síntesis natural, dependiendo de organismo y el péptido, se clasifican en dos tipos: péptidos ribosomales y péptidos no-ribosomales [9] (Figura 1a). Generalmente, los PAMs ribosómicos se derivan de péptidos precursores (más largos) a través de uno o más pasos de activación proteolítica. Existe una gran diversidad de secuencias, y su similitud, a menudo se encuentra solo dentro de grupos definidos de péptidos de defensa del huésped de especies estrechamente relacionadas. Su secuencia de aminoácidos determina qué estructura secundaria puede tener y por lo tanto su mecanismo de acción [10]. Los no-ribosomales se sintetizan por enzimas grandes multifuncionales conocidos como sintetasas peptídicas no ribosómicas.

Estas enzimas tienen estructuras modulares donde diferentes módulos pueden agregar y modificar aminoácidos específicos generando modificaciones como anillos, glicosilaciones y acilaciones, etc. La producción de estos péptidos parte de una base peptídica, pero requieren de una maquinaria enzimática compleja que lo modifica y decora químicamente. Algunos ejemplos destacados de péptidos sintetizados de forma no ribosomal incluyen los péptidos catiónicos polimixina B y gramicidina S que se utilizan en el tratamiento tópico de infecciones, así como el glucopéptido no catiónico vancomicina y el lipopéptido daptomicina, que se han convertido en importantes antibióticos de reserva contra bacterias grampositivas multirresistentes [10]. Es importante destacar que los péptidos producidos por vía de los ribosomas generalmente se les refieren como PAMs, y se producen por procariotas, animales y plantas. Por el otro lado, los péptidos no ribosómicos se les consideran antibióticos peptídicos y solo se producen por bacterias y hongos [11].

La producción natural de PAMs dentro de un huésped es constitutiva (siempre activa) o inducida por infecciones y lesiones, y en algunos casos, ambos pueden ocurrir simultáneamente [12]. En el caso de los animales, la obtención de péptidos (Figura 1b) se lleva a cabo mediante estimulación física/mecánica (como es el caso de obtener materia prima del veneno de serpientes), estimulación eléctrica (como es el caso del veneno de alacranes y ciempiés) y estimulación química (como es el caso de secreciones de piel de rana). En la producción nativa de antibióticos peptídicos por bacterias y hongos se realiza a partir de cultivo celular (sistemas de fermentación microbiológica). Incluso se puede realizar tamizado y selección de mejores cepas para obtener nuevas cepas super productoras, mediante mutagénesis, que generen derivados peptídicos altamente activos y estables [13]. En el caso de plantas, se obtienen mediante extractos acuosos y orgánicos. Adicionalmente, algunos PAMs se pueden obtener de la proteólisis de proteínas más grandes que cumplen inicialmente otras funciones celulares (digestión enzimática de proteínas no tóxicas) [14].

La obtención de veneno o extractos crudos son por sí mismos líneas de investigación, cada una con sus ventajas, desventajas y retos a vencer. Por ejemplo, en el caso de la extracción de veneno de alacranes y ciempiés, la colecta de especímenes es tedioso y difícil. Además, las cantidades de veneno total que se obtienen son sumamente pequeñas (entre 10 - 50 microlitros por ordeña). Además, las poblaciones y número de colecta varían con las estaciones anuales. Los investigadores deben obtener permisos oficiales para el trabajo de campo, según la localidad de recolección y el estado de conservación de la especie objetivo. Sin embargo, las reglas establecidas por el acuerdo internacional sobre "Acceso y participación en los beneficios (ABS)" del Convenio sobre la Diversidad Biológica son bastante exigentes. Este acuerdo tiene como objetivo estandarizar un marco legal para el acceso, transferencia, utilización y beneficio de los organismos (recursos genéticos) de

manera justa y equitativa para el país proveedor en el que se recolectan las muestras [15]. Por lo tanto, muchos laboratorios/especialistas han optado por montar criaderos para la obtención del veneno. Sin embargo, muchas veces, los organismos fuente no prosperan o desarrollan igual en cautiverio [16]. En el caso de la obtención de las secreciones de pieles de animales, como ranas, se espera que los investigadores hagan uso ético de las técnicas de obtención/extracción para evitar el sufrimiento de los animales. Para realizar los extractos crudos de plantas, los investigadores deben apegarse a las leyes de conservación de la flora y fauna, para dar un uso adecuado de las especies vegetales que se encuentran en amenaza o en peligro de extinción (la NOM 059 SEMARNAT-2010, para México). Para el caso de los extractos crudos de la producción por bacterias y hongos existe el reto del desarrollo biotecnológico que implica el diseño de medios de cultivo y biorreactores, y tratamientos postproducción/procesos de concentración y de purificación (Downstream processing). Un problema importante con la producción de estas moléculas por microorganismos es que mucho de estos no se consideran GRAS (generalmente considerados como seguros) por sus siglas en inglés [17]. El proceso de producción de PAMs con organismos no GRAS es muy complicado ya que la FDA (Cofepris en México) aplica muchas normas de control y calidad estrictas.

Una vez que se haya colectado el extracto crudo (veneno, secreciones de piel, fermentación microbiológica o extractos vegetales etc.) se cuantifica las proteínas totales y se buscan péptidos con actividad antimicrobiana mediante diferentes ensayos microbiológicos como es la concentración mínima inhibitoria (MIC), concentración mínima bactericida (MIB), actividad hemolítica (HC) y citotoxicidad (CitoTX). Posteriormente, se procede a la purificación de los PAMs candidatos. Varias estrategias para la purificación de bacteriocinas a partir de caldos de cultivo complejos han explotado sus características catiónicas e hidrofóbicas y generalmente incluyen varias combinaciones de intercambio iónico, interacción hidrofóbica y cromatografía de fase inversa en su fase final [13]. Cabe mencionar, los extractos obtenidos de venenos y caldos de cultivo celulares pueden contener de cientos a millones de componentes/metabolitos con actividad biológica. En ambos casos, las moléculas de interés (PAMs) se encuentran en extremadamente bajas concentraciones, limitando su rendimiento de producción [18]. Después del proceso de purificación (Figura 1c), se vuelve a probar la actividad de los PAMs mediante ensayos microbiológicos para verificar que la molécula de interés no haya perdido su actividad o no haya sido eliminada en proceso previo de purificación. La concentración de PAMs obtenida generalmente es del orden de los microgramos para extracción de venenos, y de miligramos hasta kilogramos a través de biorreactores. Una vez comprobada su actividad, se mandan a secuenciar los péptidos obtenidos para determinar su composición y orden de aminoácidos que los conforman. Con estas secuencias, se pueden predecir las propiedades bioquímicas de las moléculas de interés, así como sus estructuras. Las secuencias nuevas se prueban contra una

amplia gama de microorganismos patógenos, y se suben a bases de datos de péptidos antimicrobianos. Actualmente, existen más de 3 mil secuencias de PAMs reportados en las bases de datos de péptidos [19]. Sin embargo, se estima que podrían ascender hasta casi 30,000[20].

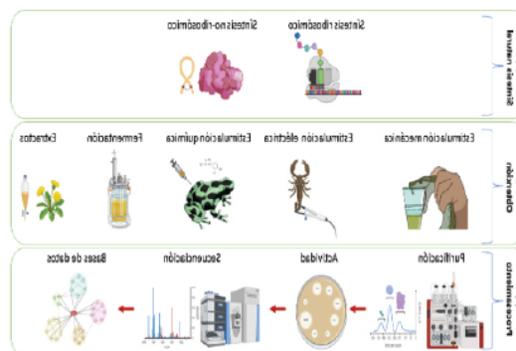


Figura 1. Resumen de estrategias producción de PAMs: a) síntesis natural (producción nativa), b) obtención y c) procesamiento. Esta ilustración fue generada con imágenes provenientes de Biorender.

En el laboratorio de física de membranas biológicas del Instituto de Ciencias Físicas de la UNAM, se realizan estudios de elucidación de mecanismos de acción de péptidos antimicrobianos. Sin embargo, este no cuenta con la infraestructura para aislar nuevos PAMs naturales, por lo tanto, nos apoyamos en las bases de datos para estudiar péptidos novedosos. Por otro lado, diseñamos PAMs sintéticos usando como molde moléculas naturales ya existentes. Existen grupos de investigación que se centran en el aislamiento de PAMs con potencial terapéutico, explorando ambientes hostiles como los océanos y empleando técnicas de bioprospección de organismos marinos [21]. Cabe señalar que estas nuevas secuencias, podría ser explotadas mediante la ingeniería genética con la finalidad de ser producidos por expresión heteróloga o síntesis química.

Ingeniería genética

La expresión heteróloga es la producción de moléculas biológicas, como proteínas, en células que no contenían la información genética para su expresión, esto mediante la ingeniería genética (manipulación de genes). Es decir, se habilita una célula (mediante una transformación genética) para sintetizar una molécula la cual no tenía el gen inicialmente. Mediante tecnologías de ingeniería genética se puede extraer la información genética que codifica proteínas como péptidos antimicrobianos de un organismo productor nativo (Figura 2 a). Este gen puede ser transferido (clonado) a otras células para obtener un producto recombinante de interés (Figura 2 b y c). Un ejemplo clásico es la producción del péptido insulina, donde el gen humano que codifica para la insulina humana es producido por una especie bacteriana llamada *Escherichia coli*, y así sobre expresada la insulina para su purificación y venta.

Existen numerosos sistemas de expresión heteróloga (modelos/células y sus respectivos componentes) para expresar proteínas recombinantes (tecnología de clonación). El uso de sistemas recombinantes tiene muchas ventajas, un ejemplo de ello es la alta tasa de producción en tiempos muy cortos (de días a horas). Adicionalmente, la expresión heteróloga garantiza la homogeneidad, evita la contaminación cruzada con otros componentes del veneno y evita el uso de veneno crudo. No obstante, una vez que el sistema se haya montado, la producción es bastante barata. Cabe mencionar que la producción heteróloga de toxinas recombinantes no se limita a las versiones naturales de las toxinas. El proceso de expresión heteróloga de toxinas puede aprovechar la gran cantidad de herramientas de biología molecular disponibles para diseñar y producir nuevas toxinas con propiedades únicas y deseables, que no están presentes en la naturaleza [16]. Sin embargo, hasta la fecha las desventajas pesan más que las ventajas. En muchos casos, la producción es tan alta, que las proteínas se concentran hasta volverse insolubles (técnicamente conocidos como cuerpos de inclusión) formando cristales proteicos inservibles que complican la recuperación de la proteína de interés. De forma alterna, se pueden emplear etiquetas de fusión como tiorredoxina o proteína de unión a maltosa, con la finalidad de aumentar la solubilidad de la proteína para prevenir la formación de estos cuerpos de inclusión. Sin embargo, estas etiquetas de fusión generalmente deben eliminarse para restaurar las actividades antimicrobianas completas, lo que suma un costo [17]. Adicionalmente, el reto más importante que plagia la estrategia de producción recombinante es la citotoxicidad innata que los PAMs pueden tener en su célula productora, ya que, sintetizarse ellos pueden lisarlas mismas células que los producen. La purificación de los péptidos expresados generalmente es fácil, comparado con la producción nativa, ya que se pueden expresar como proteínas de fusión (tags, por su denominación en inglés) para purificar en columnas de afinidad en un solo paso (Figura 2 d).

Para la producción recombinante, algunos de los factores que se tiene que tomar en cuenta son: el sistema de expresión que se usará (tipo de célula y tecnología/plásmido); la optimización del uso de codones (capacidad de la célula huésped o productor de leer la información genética de otro organismo); el destino de la proteína secretada (intracelular, periplásmica o extracelular); entre otros. Lo anterior, con la finalidad de facilitar los procesos de post-producción, como lo es la purificación [17]. Adicionalmente, se tiene que tomar en consideración el diseño de biorreactores y condiciones de cultivo como en el caso de la producción nativa (Figura 2c). La producción de PAMs por esta estrategia oscila entre rangos de miligramos a gramos [12].

Los experimentos de alto rendimiento para la obtención de PAMs mediante la producción nativa y expresión heteróloga, son intensivos en mano de obra y consumen mucho tiempo para su producción. Por ello, las tecnologías de síntesis química de PAMs ha recibido

dedicada atención.

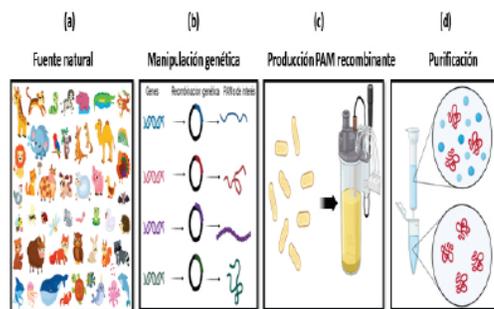


Figura 2. Esquema de la producción mediante tecnologías recombinantes. a) fuentes naturales de información genética de los PAMs, b) manipulación genética/clonación, c) producción de proteínas recombinantes a través de cultivo celular de células no nativas, d) purificación de los PAMs recombinantes. Esta ilustración fue generada con imágenes provenientes de Biorender.

Síntesis química

La síntesis química de PAMs como su nombre sugiere, no involucra procesos biológicos, y depende estrictamente de realizar reacciones químicas controladas y dirigidas en el laboratorio. Es una metodología rápida, eficiente, confiable y es por lo tanto de gran interés [22]. La síntesis de péptidos involucra la unión de dos aminoácidos mediante un enlace peptídico, inicialmente formando un dipéptido (Figura 3). La reacción se da por la unión covalente de la región ácida (C^{α} -terminal) del primer aminoácido con la región amino (N^{α} -terminal) del segundo, regiones constantes y propias de todo aminoácido. Para la elongación o crecimiento de la proteína, se agrega otro aminoácido mediante otro enlace peptídico, formando un tripéptido, y así sucesivamente hasta obtener la proteína deseada. Sin embargo, ésta es una estrategia tecnológica sumamente costosa. La empresa GenScript, dedicada a la biología sintética, maneja un costo por síntesis de proteínas de aproximadamente 16 USD por aminoácido. Por lo tanto, la síntesis química de un péptido de 25 aminoácidos tendría un costo aproximado de 370 USD por 4 mg. El costo se eleva dependiendo de la pureza de la muestra (aproximadamente 60 USD adicionales para una pureza del 95%).

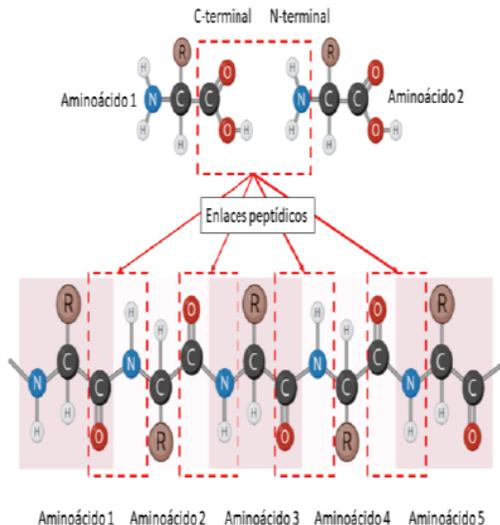


Figura 3. Representación del enlace peptídico. La unión covalente entre dos aminoácidos por la terminal carboxilo (C α -terminal) y la terminal amino-(N α -terminal) formando un enlace peptídico. La reacción que repite añadiendo aminoácidos hasta obtener un péptido de la longitud deseada. Esta ilustración fue generada con imágenes provenientes de Biorender.

Actualmente, existen tres enfoques de síntesis química de PAMs; 1- síntesis de péptidos en solución clásica (CSPS), 2- la síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS), y 3- la síntesis de péptidos en fase líquida (LPPS) que combina las tecnologías de CSPS y SPPS. En todos los enfoques, se requiere de un "tag" o punto de nucleación que sirve como punto de partida para que pueda crecer la cadena proteica. Para el caso de la fase sólida se requiere una resina. La diferencia principal entre las estrategias de fase líquida y fase sólida es que en la fase líquida el tag se encuentra soluble o disuelto en solución, mientras que en la fase sólida el tag es insoluble y actúa como un soporte sólido, reduciendo el contacto entre las moléculas en síntesis. Algunos de los tags utilizados para la síntesis química son: polietilenglicol (PEG), tecnología fluorosa, policarbono, polímeros hidrofóbicos, etc. Durante el proceso de elongación peptídica (unión de aminoácidos) se involucra un primer paso donde el primer aminoácido se pega a la resina mediante un "linker" (molécula de enlace) por la C α -terminal. Este aminoácido tiene que estar protegido para no sufrir cambios por reacciones secundarias no deseadas de su N α -terminal o en su grupo funcional variable (mejor conocido como grupo R de cada aminoácido). Es importante mencionar que el grupo R es donde los aminoácidos difieren entre sí. Posteriormente, son agregados agentes químicos para desproteger los sitios donde se forma el enlace peptídico (grupos N α - y C α -terminales) utilizando reactivos de desprotección [5]. El acoplamiento implica la formación del enlace peptídico [22]. Finalmente, el péptido de composición y longitud deseada se libera mediante acción enzimática que rompe la unión entre el primer aminoácido y el "linker" (enzalador) (Figura 4).

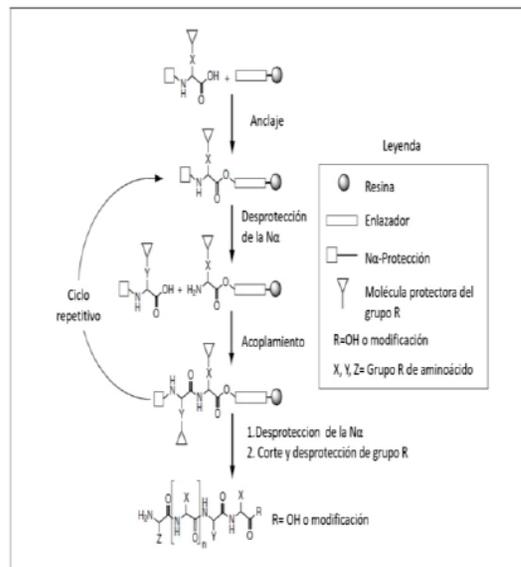


Figura 4. Esquema general de la síntesis química de péptidos antimicrobianos. Figura traducida de Stawikowski y Fields, 2012[22].

Para la síntesis de péptidos (líquida o sólida) hay dos enfoques de construcción química principales. El primero es síntesis por etapas, en la que toda la proteína se sintetiza un aminoácido a la vez (conocido como estrategia lineal). El segundo es el "ensamblaje de fragmentos", en el que pedazos individuales más grandes se construyen paso a paso, purificando y uniendo covalentemente para crear la proteína deseada completa (conocido como estrategia convergente) [22]. Sin embargo, estas estrategias de síntesis química presentan ventajas como desventajas a considerar. Por ejemplo, en la síntesis de fase líquida se obtiene un producto de mayor calidad, y es más barata ya que se usa poco reactivo. Pero comparado con la fase sólida, es muy tedioso, por muchos pasos de purificación y largos periodos de producción. Además, la fase sólida es un proceso simplificado, con un solo paso de purificación, que se puede escalar a producciones con rendimientos de hasta kilogramos. En todos los casos, conforme la cadena peptídica se incrementa la eficiencia para incorporar un nuevo péptido disminuye drásticamente, esto debido a que cada aminoácido cuenta con su grupo R, el cual también es susceptible de reaccionar químicamente. Dependiendo la secuencia del péptido, la síntesis puede llegar a producir tamaños de hasta 35 a 45 aminoácidos por reacciones consecutivas. Una nueva estrategia acoplando péptidos previamente sintetizados puede conseguir síntesis de proteínas de más de 100 aminoácidos.

Una ventaja importante que presenta la síntesis química es la capacidad de modificar químicamente el producto de interés. Estas modificaciones químicas incluyen: halogenación, ciclización, amidaciones, fluoróforos, entre muchos otros.

Comparación entre los tres enfoques

Una ventaja que tiene la producción endógena en organismos unicelulares (crecimiento de los organismos silvestres) es que no requieren modificaciones adicionales (es decir, la introducción de rutas biosintéticas heterólogas o síntesis química) para la síntesis de Novo de péptidos pequeños. Pero, la mayoría de los organismos silvestres no se adaptan fácilmente a las condiciones de cultivo industrial (condiciones “óptimas o deseadas”) para la producción biotecnológica, lo que lleva a un crecimiento lento, o que no se puedan manipular con genes. Lo anterior repercute negativamente en los esfuerzos para mejorar rendimientos de la producción de péptido en el microorganismo que lo produce de forma natural [23]. Por otro lado, la producción nativa por animales ponzoñosos por lo general no es factible y la síntesis química demasiado caro, por lo tanto, la expresión recombinante todavía representa una estrategia prometedora para la producción comercial de los PAMs [24]. El actual estado del arte en la síntesis de péptidos involucra principalmente tecnologías de punta con uso de grandes cantidades de reactivos altamente peligrosos y solventes poco amigables con el medio ambiente [25]. Aunque es el enfoque más utilizado para obtener grandes cantidades de péptidos en corto tiempo, es costoso. Se espera que, con el desarrollo de tecnología sintética, los precios sean más accesible en un futuro cercano.

Conclusiones/perspectivas hacia el futuro

El amplio mercado de los péptidos bioactivos es un demandante de mejores procesos de producción de péptidos. En el caso de los PAMs, la producción/obtención nativa de péptidos de animales no es una estrategia adecuada para obtención industrial debido a las pequeñas cantidades que se obtienen y por el hecho de que no se puede escalar. Por otro lado, la producción nativa por microorganismos a través de procesos de fermentación es un enfoque convencional vigente. La producción nativa, sigue siendo esencial para obtener PAMs novedosos y atractivos de alta actividad, ya que los PAMs naturales han sido seleccionados por la naturaleza por millones de años, evolucionando con microorganismos patógenos (coevolución). Es decir, sigue siendo la ruta principal de descubrimiento de nuevos PAMs, aunque el desarrollo *in silico* de péptidos sintéticos ha aumentado de forma exponencial. Por otro lado, la ingeniería genética (una estrategia moderna) aprovecha la maquinaria celular para sintetizar biomoléculas como péptidos. Aunque la ingeniería genética ha revolucionado todas las ramas de la ciencia y medicina, no ha logrado abrir camino a través de los cuellos de botellas en la producción biotecnológica de los PAMs, paradójicamente, lo anterior es debido que los péptidos están diseñados para matar células, las mismas que los produciría. En este sentido, la síntesis química (otra estrategia de frontera), por excelencia, es la estrategia que se ha convertido en el modelo económico

más rentable. La facilidad de solicitar la producción de un nuevo péptido, y con numerosas posibilidades de modificaciones, ha impulsado de forma exponencial su desarrollo. Las grandes empresas seguirán invirtiendo en tecnología de punta para optimizar sus procesos y hacer más eficientes los servicios que ofrecen de síntesis química.

La producción nativa e ingeniería genética se seguirán desarrollando. Por otro lado, los pocos laboratorios en México y otros países de latino América que tienen la infraestructura para sintetizar químicamente los PAMs, los sintetizan en pequeña escala con el propósito de realizar investigación científica básica. Sin embargo, la síntesis de PAMs a nivel industrial es una oportunidad redituable, que sin duda es una vía poca explorada con gran potencial y oportunidad de crecimiento económico en el país y por extensión, la región.

Agradecimientos

P.L.H.A. Agradece a la Dirección General Asuntos del Personal Académico (DGAPA) por la beca posdoctoral. Este trabajo fue apoyado por UNAM-DGAPA-PAPIIT grant IN210921. también fue apoyado por el Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED) (219RT0573). Red temática en salud. Desarrollo de péptidos antivirales y antimicrobianos para cepas multi-resistentes. Se agradece Ing. QFB Rosa Jazmin Silva Madera y Biol. Zuriel González Carrera por sus observaciones y comentarios del manuscrito.

Referencias

1. Moretta, A; Scieuzo, C; Petrone, A. M; Salvia, R; Manniello, M.D; Franco, A; Lucchetti, D; Vassallo, A; Vogel, H; Sgambato, A, Falabella, P. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021, 11, 668632.
2. Da Costa, J. P; Cova, M; Ferreira, R. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2015, 99, 2023-2040.
3. Bertrand, B; Hernández-Adame, P. L. *RDU* 2023, 24, 1-10.
4. Hernández-Adame; Bertrand, B; Morales Martínez, A; Muñoz Garay, C. *Hypatia, Revista de Divulgación Científico-Tecnológica del Gobierno del Estado de Morelos.* <https://www.revistahypatia.org/que-son-los-peptidos-antimicrobianos.html>. (accesado el 09 de agosto de 2023).
5. Sharma, A; Kumar, A; de la Torre, B. G; Albericio, F. *Chem. Rev.* 2022, 13516-13546.
6. *HealthcarePeptide Therapeutics Market.* <https://www.precedenceresearch.com/peptide-therapeutics-market>. (accesado el 09 de agosto de 2023).
7. *Grand View Research.* <https://www.grandviewresearch.com/industry->

- [analysis/peptide-antibiotics-market-report#](#) (accesado el 09 de agosto de 2023).
8. Market Watch. <https://www.marketwatch.com/press-release/antimicrobial-peptides-market-report-2023-2030-2023-06-17>. (accesado el 09 de agosto de 2023).
 9. Velásquez, J. E; van der Donk, W. A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2011, 15, 11-21.
 10. Hancock, R. E. W; Sahl, H-G. *Nat. Biotechnol.* 2006, 24, 1551-1557.
 11. Luong, H. X; Ngan, H. D; Phuong, H. B. T; Quoc, T. N; Tung, T. T. R. *Soc. Open Sci.* 2021, 9, 211583.
 12. Deo, S; Turton, K. L; Kainth, T; Kumar, A; Wieden, H-J. *Biotechnol. Adv.* 2022, 59, 107968.
 13. Suda, S; Field, D; Barron, N. *Protein Chromatography: Methods and Protocols, Methods Mol. Biol.* 1485, Chapter 22, 401-410.
 14. Rivero-Pino, F; Leon, M. J; Millan-Linares, M. C; Montserrat-de la Paz, S. *Trends Food Sci. Tech.* 2023, 135, 32-42.
 15. Ambler, J; Diallo, A. J; Dearden, A. A; Dearden, P. K; Wilcox, P; Hudson, M; Tiffin, N. *Trends Biotechnol.* 2021, 39, 116-25.
 16. Rivera-de-Torre, E; Rimbault, C; Jenkins, T. P; Sørensen, C. V; Damsbo, A; Saez, N. J; Duhoo, Y; Hackney, C. M; Ellgaard, L; Laustsen, A. H. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2022, 9, 811905.
 17. Lu, S-Y; Skory, C. D; El Enshasy, H. A; Liu, S. *Biot. Agric. Biotechnol.* 2021, 37, 102189.
 18. Milo, R. *Bioessays*, 2013, 35, 1050-1055.
 19. De Mandal, S; Panda, A. K; Murugan, C; Xu, X; Kumar, N. S; Jin, F. *Front. Microbiol.* 2021, 12, 555022.
 20. Ramazi, S; Mohammadi, N; Allahverdi, A; Khalili, E; Abdolmaleki, P. *Database*, 2022, 2022, 1-17.
 21. Bertrand, B; Muñoz-Garay, C. *Int J Pept Res Ther.* 2019, 25, 1441-1450.
 22. Stawikowski, M; Fields, G. B. *Curr. Protoc. Protein Sci.* 2012, 18, 1-18.
 23. Wu, Z; Li, Y; Zhang, L; Ding, Z; Shi, G. *Microb. Biotechnol.* 2021 14, 2257-2278.
 24. Hoelscher, M. P; Forner, J; Calderone, S; Krämer, C; Taylor, Z; Loiacono, V; Agrawal, S; Karcher, D; Moratti, F; Kroop, X; Bock, R. *Nat. Commun.* 2022, 13, 5856.
 25. Isidro-Llobet, A; Kenworthy, M. N; Mukherjee, S; Kopach, M. E; Wegner, K; Gallou, F; Smith, A. G; Roschangar, F. *J. Org. Chem.* 2019, 84, 4615-4628.