



Péptidos antimicrobianos de moluscos marinos

Antimicrobial peptides from marine mollusk

Recursos Naturales y Sociedad, 2023. Vol. 9 (2): 11-28. <https://doi.org/10.18846/renaysoc.2023.09.09.02.0002>

Hivaell Sebastián Almazán Pérez¹, Crisalejandra Rivera-Pérez^{*2}

¹Tecnológico Nacional de México, La Paz, Baja California Sur, México

²Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste (CIBNOR), La Paz, Baja California Sur, México

*Autor de correspondencia: crivera@cibnor.mx



Resumen

Los péptidos antimicrobianos (AMPs) son moléculas pequeñas producidas naturalmente por muchos organismos, incluidos los moluscos marinos, para defenderse contra las bacterias y otros patógenos. Estos péptidos son de gran interés debido a sus propiedades antimicrobianas, que los convierten en posibles alternativas a los antibióticos tradicionales. Los AMPs de moluscos marinos pueden ser únicos en su estructura y función, lo que los hace potencialmente más efectivos contra ciertos tipos de bacterias. Algunos estudios han demostrado que los AMPs derivados de moluscos marinos tienen actividad contra una amplia gama de bacterias patógenas, incluyendo algunas que son resistentes a los antibióticos tradicionales. En la presente revisión se hace un análisis de los AMPs derivados de moluscos marinos descritos de 2012 a 2022, mencionando el tipo de actividad específica que ejercen, así como el organismo y tejido desde el que se obtuvo. Además, se incluyen estudios de péptidos encriptados de diferentes tejidos de moluscos y su capacidad antimicrobiana. Finalmente, se hace hincapié en la importancia de estos compuestos y el papel que tienen para otorgar valor agregado a diversos subproductos pesqueros, así como su potencial como una solución a futuro para contrarrestar la creciente resistencia antimicrobiana.

Palabras clave: Péptidos, bioactivos, antimicrobianos, moluscos, AMPs.

Abstract

Antimicrobial peptides (AMPs) are small molecules naturally produced by many organisms, including marine mollusks, to defend against bacteria and other pathogens. These peptides are of great interest due to their antimicrobial properties,

which make them potential alternatives to traditional antibiotics. AMPs from marine mollusks may be unique in their structure and function, making them potentially more effective against certain types of bacteria. Some studies have shown that AMPs derived from marine mollusks have activity against a wide range of pathogenic bacteria, including some that are resistant to traditional antibiotics. This review analyzes the AMPs derived from marine mollusks described from 2012 to 2022, mentioning the specific type of activity they exert, as well as the organism and tissue from which they were obtained. In addition, studies on encrypted peptides from different mollusk tissues and their antimicrobial capacity are included. Finally, the importance of these compounds and their role in adding value to various fishery byproducts, as well as their potential as a future solution to counteract the growing antimicrobial resistance, are emphasized.

Keywords: Peptides, bioactive, antimicrobial, mollusks, AMPs.

Introducción

Los organismos marinos han sido considerados como una fuente prometedora de compuestos farmacéuticos, como antioxidantes, inmunomoduladores, antiinflamatorios, anticoagulantes, anticancerígenos y antimicrobianos, entre otros (Figura 1) (Sánchez y Vázquez, 2017; Rivera-Pérez y Hernández-Saavedra, 2021). Esto se debe a que están expuestos a ambientes extremos, tales como salinidad, presión, temperatura, entre otros, que los obligan a producir una amplia variedad de péptidos bioactivos (Cheung *et al.*, 2015). Los péptidos bioactivos (PB) son secuencias cortas de aminoácidos que pueden tener una longitud que oscila entre 2 y 50 aminoácidos (Lule *et al.*, 2015) y pueden presentar actividad biológica, como la actividad antimicrobiana.

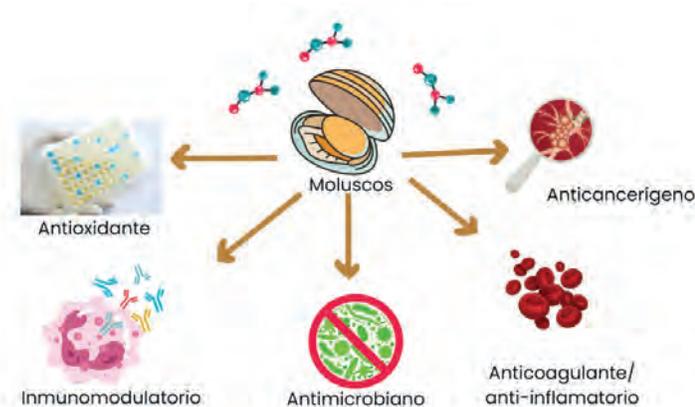


Figura 1. Diagrama de la potencial bioactividad de diferentes péptidos a partir de una misma proteína. Se muestra cómo tras la fragmentación de una proteína se pueden obtener diferentes péptidos con diferente actividad biológica.

Los péptidos antimicrobianos (AMPs) forman parte del sistema inmune innato de los moluscos y actúan como un sistema de protección contra patógenos (Li *et al.*, 2021). Los AMPs varían en longitud, composición de aminoácidos y estructura secundaria, pero comparten características como la carga y la propiedad

anfipática, es decir, que pueden tener propiedades solubles e insolubles (Zasloff, 2002). La carga catiónica de los AMPs permite la interacción con la pared celular de las bacterias, que está cargada negativamente, desestabilizando la membrana y permitiendo que moléculas más grandes, como las proteínas, ingresen a la célula y la destruyan (Li y Yu, 2015).

Una de las ventajas de los AMPs sobre los antibióticos tradicionales es su capacidad antimicrobiana de amplio espectro, como antibacteriano, antifúngico y antiviral, además de que pueden superar la farmacorresistencia adquirida a antibióticos (Chung *et al.*, 2019). Esta farmacorresistencia se debe al cambio en la expresión de genes blancos. Por ejemplo, *Staphylococcus aureus* cambia la conformación de las proteínas de unión a la penicilina (PBPs) al adquirir el gen *mecA*, lo que disminuye la afinidad de la Penicilina G (Liu *et al.*, 1985), resultando en resistencia a antibióticos.



La resistencia a los antimicrobianos (RA) ha ido en aumento en los últimos años. La Organización Mundial de la Salud la ha reconocido como uno de los tres problemas de salud humana más importantes. Resolver este problema requiere nuevas estrategias de uso de antibióticos, una comprensión más profunda de la dinámica de evolución bacteriana y la identificación de nuevas biomoléculas que actúen como antibióticos contra cepas resistentes. Los patógenos más comunes y problemáticos resistentes a los antibióticos se han agrupado bajo el acrónimo “ESKAPE”, que representa a *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.* (OMS, 2017). Los organismos marinos son una fuente prometedora de antimicrobianos debido a su gran diversidad y plasticidad ecológica, lo que les permite adaptarse a casi todos los tipos de hábitats. Entre ellos, los extractos de moluscos han demostrado ser eficaces contra patógenos pertenecientes a ESKAPE, lo que abre una ventana de oportunidad para el aislamiento de péptidos antimicrobianos (AMP) con potencial uso en farmacología.

De acuerdo con la base de datos de AMPs desarrollada por Jhong *et al.*, (2022), se han identificado al menos 26, 447 AMPs derivado de información pública en base de datos (proteínas) y artículos publicados (4579 artículos), incluyendo AMPs de moluscos, sin embargo, no es un número absoluto porque se sigue trabajando en la integración de más AMPs.

Debido a que los AMPs son difíciles de aislar debido a la baja concentración en la que se producen en los organismos vivos, incluyendo los moluscos, y a la dificultad de su extracción, actualmente, la investigación se ha enfocado en la producción de PB con actividad antimicrobiana que se encuentran encriptados en el interior de la secuencia de aminoácidos de las proteínas existentes en moluscos. La liberación de péptidos encriptados se realiza mediante hidrólisis enzimática o química de las proteínas.

Después de su liberación, estos péptidos se convierten en fisiológicamente activos (bioactivos o funcionales) y presentan actividad biológica como AMPs (Gutiérrez y Gonzales, 2016). En esta revisión se abordarán los AMPs nativos de moluscos y los PB con actividad antimicrobiana encriptados descritos entre 2012 y 2022, y su importancia ante la RA.

Péptidos antimicrobianos de moluscos

Los péptidos antimicrobianos (AMPs) son un grupo abundante y diverso de moléculas de naturaleza proteica, con un peso menor a ~10 kDa, que se producen en muchos tejidos y tipos de células y son capaces de impedir el crecimiento microbiano. Los AMPs se clasifican en tres familias según sus características estructurales: 1) péptidos lineales con α -hélices, 2) péptidos cíclicos y semicíclicos cerrados mediante puentes disulfuro, y 3) péptidos con un alto contenido de residuos

de Pro, Gly o His (Sánchez y Vázquez, 2017). Estos presentan características específicas, como estructura, peso molecular y carga, que les permiten ejecutar su actividad antimicrobiana mediante la interacción con el patógeno a través de su membrana, o afectando blancos internos, como la replicación del ADN y la síntesis de proteínas (Figura 2) (Sánchez y Vázquez, 2017).

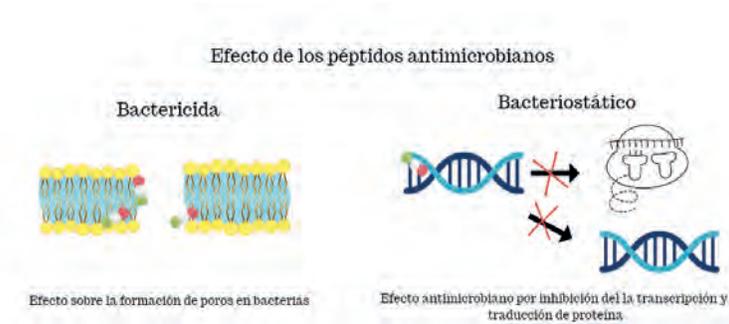


Figura 2. Diagrama general de los mecanismos de acción que pueden llevar a cabo los AMP para ejercer su actividad (Luo y Song, 2019)

El ambiente marino en el que se desarrollan los moluscos es rico en organismos patógenos. Se estima que existen 10^6 bacterias/ml y 10^9 virus/ml en los océanos (Ammerman *et al.*, 1984). Debido a que los moluscos son organismos filtradores, pueden acumular diferentes microorganismos patógenos del ambiente (Pruzzo *et al.*, 2005). Por lo tanto, los AMPs juegan un papel importante en el mecanismo de defensa de los moluscos, controlando un amplio espectro de patógenos marinos (Zasloff, 2002; Semreen *et al.*, 2018).

Los AMPs provenientes de fuentes marinas presentan una estructura diferente a sus homólogos terrestres. Tienen la capacidad de adaptarse a altas concentraciones de sal, lo que les permite formar interacciones electrostáticas más fuertes con las membranas bacterianas. Esto hace que los AMPs de origen marino sean más eficaces (Pasupuleti *et al.*, 2012) y les confiere una actividad única ante patógenos oportunistas.

La producción de AMPs es una herramienta del sistema inmune para hacer frente a la presencia de organismos patógenos (Destoumieux *et al.*, 2016). La generación de estos péptidos, con características estructurales únicas, permite al organismo tener un sistema de defensa ante microorganismos capaces de afectarlo. Se producen moléculas con un amplio espectro y toxicidad selectiva que no afectan al organismo que las sintetiza (Semreen *et al.*, 2018), ya que forman parte de su sistema inmunitario innato.

En los últimos diez años, ha habido una gran búsqueda de AMPs a partir de diferentes tejidos de moluscos, como plasma, músculo, branquias, gónadas o intestino, empleando diferentes solventes para la extracción de estos péptidos (p. ej. metanol o acetona). Se ha encontrado que los extractos de moluscos presentan una gran capacidad antimicrobiana contra bacterias Gram+ y Gram- (Tabla 1) debido a las propiedades únicas de los

**Tabla 1.** Extractos de moluscos con actividad antimicrobiana descritos de 2012-2022.

Especie	Tejido	Nombre	Comentario*	Cita
<i>Babylonia spirata</i>	Músculo	Extracto con acetona y metanol	<i>S. aureus</i> , <i>C. albicans</i> , <i>V. cholera</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i>	Periyasamy et al., 2012
<i>Octopus dofusii</i> y <i>Octopus aeginae</i>		Extracto	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	Monolisha et al., 2013
<i>Nerita albicilla</i> , <i>Perna viridis</i>	Branquias, gónada, intestino	Extracto metanólico	Activo contra <i>E. coli</i> K1, <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> .	Kiran et al., 2014
<i>Anadara granosa</i> , <i>Placenta placenta</i> , <i>Pinctada fucata</i>	Organismo completo desconchado	Extracto metanólico	<i>E. coli</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Vibrio parahaemolyticus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>	Eswar et al., 2014
<i>Purpura bufo</i>	Músculo	Extracto	<i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Aspergillus flavus</i> y <i>Penicillium notatum</i>	Chatla et al., 2018.
<i>Crassostrea hongkongensis</i>	Plasma	UPRs	Activo contra patógenos Gram+ y Gram- y <i>Candida albicans</i> .	Mao et al., 2021

*G+: grampositivo, G-: gramnegativo.

AMPs que forman parte del sistema inmunológico innato de estos organismos.

De algunos extractos proteicos de diferentes tejidos de moluscos ha sido posible aislar y caracterizar su potencial antimicrobiano (Tabla 2). Sin embargo, son pocos los AMPs identificados, caracterizados y comercializados en moluscos. Por ejemplo, el ziconotide y el brentuximab son péptidos marinos de *Conus magus* y *Dolabella auricularia*, respectivamente, ambos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, Food and Drug Administration) en 2011 (Pope y Deer, 2013).

Muchos de los péptidos antimicrobianos derivados de organismos marinos tienen propiedades catiónicas y son ricos en residuos de cisteínas. De acuerdo con su estructura primaria y el arreglo de los residuos de cisteínas, se dividen en cuatro tipos: defensinas, mitilinas, miticinas, y mitimicinas. Las defensinas son péptidos de bajo peso molecular con características catiónicas. Por ejemplo, la

Tabla 2. Péptidos antimicrobianos caracterizados de moluscos marinos de 2012 a 2022.

Especie	Tejido	Nombre	Comentario*	Cita
<i>Ruditapes philippinarum</i>	Hemocitos	McDef	G+; actividad comprobada sobre <i>S. aureus</i> y <i>S. iniae</i>	Adhya et al., 2012
<i>Cenchritis muricatus</i>	Músculo	Péptido	Actividad comprobada sobre <i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i> .	López-Abarrategui et al., 2012
<i>Achatina fulica</i>	Mucosa	Mytimacin-AF	G+ G-; principal actividad contra <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Zhong et al., 2013
<i>Mytilus coruscus</i>	Hemolinfa	Myticusin-1	G+ > G-; Principal actividad sobre <i>S. aureus</i> y <i>Escherichia coli</i>	Liao et al., 2013
<i>Crassostrea gigas</i>	Branquias	cgUbiquitin	Actividad comprobada sobre <i>S. iniae</i> y <i>Vibrio parahaemolyticus</i>	Seo et al., 2013a
<i>Crassostrea gigas</i>	Branquias	cgMolluscidin	G+, <i>B. subtilis</i> , <i>M. luteus</i> y <i>S. aureus</i> ; G-: <i>E. coli</i> , <i>S. entérica</i> , <i>V. parahaemolyticus</i> .	Seo et al., 2013b
<i>Mytilus coruscus</i>	Hemolinfa	Mytichitin-CB	G+; principal actividad probada sobre <i>Bacillus subtilis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. luteus</i> y <i>Bacillus megaterium</i> . Fungi; <i>Candida albicans</i> y <i>Myceloblastanion albicans</i>	Qin et al. 2014
<i>Venerupis philippinarum</i>	Hemocitos	Defensin VpDef	G+ > G-; Principal actividad sobre <i>Micrococcus luteus</i> y <i>Proteus mirabilis</i>	Zhang et al., 2015
<i>Haliotis tuberculata</i>	Hemolinfa	Halotisin peptide 3-4-5	Actividad comprobada sobre <i>B. subtilis</i> y <i>Erwinina carotovora</i>	Zhuang et al., 2015
<i>Crassostrea gigas</i>	Manto	b-timosina	<i>B. subtilis</i> KCTC 1021, <i>E. coli</i> D31	Nam et al., 2015
<i>Ruditapes philippinarum</i>	Manto	RpdefB	<i>Vibrio splendidus</i>	Yang et al., 2018
<i>Magallana gigas</i>	Glándula digestiva	Mgdefdg	<i>Staphylococcus aureus</i>	Zhang et al., 2018
<i>Pomacea poeyana</i>	Visceras	Pom-1 y Pom-2	G+ G-; actividad probada sobre diversas cepas. Antifúngico sobre <i>C. albicans</i> , <i>C. auris</i> y <i>C. parapsilosis</i> . Antiviral sobre Zika y HIV-1.	Raber et al., 2021; García et al., 2020
<i>Mytilus coruscus</i>	Manto	Myticusin-1	G+; Activo contra <i>B. cereus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>Clostridium perfringes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus iniae</i> , <i>S. mutans</i> . G-; <i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Vibrio alginolyticus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	Oh et al., 2020
<i>Nerita versicolor</i>	Organismo completo	Nv-p1, Nv-p2 y Nv-p3	Actividad comprobada contra <i>P. aeruginosa</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Candida parapsilosis</i> y <i>Candida auris</i> .	Rodríguez et al., 2023

*G+: grampositivo, G-: gramnegativo.

defensina del mejillón verde *Perna viridis* contiene 45 aminoácidos y 6 residuos de cisteína que forman tres puentes disulfuro. Se caracteriza por tener una alfa hélice y dos placas beta en su estructura secundaria (Wang et al., 2018). Por otro lado, la defensina de la ostra *Magallana gigas* posee una cisteína estabilizada por una estructura secundaria formada por una alfa hélice y una placa beta, además de cuatro puentes disulfuro en su estructura terciaria (Zhang et al., 2018). La



identificación de una defensina en bases de datos públicos permitió la síntesis del péptido y se obtuvo una actividad antibacteriana contra la bacteria gram negativa *Vibrio splendidus* (Yang *et al.*, 2018).

Las mitilinas son el grupo más diverso de AMPs en mejillones. Existen cinco subtipos: A, B, C, D y G1. Son proteínas de bajo peso molecular, ricas en residuos de cisteínas y con una estructura tridimensional compacta (Zhang *et al.*, 2018). Las mitilinas A y B, aisladas del mejillón *Mytilus edulis*, son péptidos catiónicos ricos en cisteínas con actividad antibacteriana contra bacterias gram positivas. Los tipos C, D y G1 se aislaron del mejillón *Mytilus galloprovincialis* (Mitta *et al.*, 2000).

Las miticinas contienen ocho residuos de cisteína y se dividen en tres subtipos: A, B y C. Los subtipos A y B presentan diferentes actividades antibacterianas, siendo las miticinas B moderadamente activas contra *Escherichia*

coli, mientras que el subtipo A no presenta actividad contra este patógeno (Mitta *et al.*, 1999). Las miticinas del subtipo C tienen varios roles, como antivirales, y participan en el control del desarrollo, además de tener actividad inmunomoduladora (Balseiro *et al.*, 2011).

Finalmente, las mitimacinas son péptidos antimicrobianos con doce residuos de cisteína y que presentan actividad antifúngica contra *Neurospora crassa* y *Fusarium culmorum* (Sonthi *et al.*, 2012). En 2013, se aisló un nuevo miembro de las mitimacinas a partir del mucus del caracol *Achatina fulica*, denominado Mytimacin-AF, la cual presenta actividad antimicrobiana contra *Klebsiella pneumonia* (Zhong *et al.*, 2013).

Se han descrito otros tipos de AMPs distintos a los mencionados anteriormente, como el Myticusin-1, un péptido con actividad antibacteriana contra bacterias Gram+, incluyendo *Staphylococcus aureus* (Liao *et al.*, 2013). Además, se han identificado AMPs con un dominio de unión a quitina, como la Mytichitin-CB, que se ha asociado con la especificidad contra bacterias Gram+ como *B. subtilis*, *S. aureus*, *S. luteus* y *B. megaterium* (Qin *et al.*, 2014).

La diversidad de AMPs en moluscos aumenta su capacidad antimicrobiana y su potencial uso contra una gran variedad de patógenos. Sin embargo, pocos AMPs han sido identificados y caracterizados debido a que se sintetizan en bajas concentraciones en estos organismos, lo que hace difícil no solo su identificación sino también su aislamiento. Por lo tanto, ha habido una tendencia a buscar péptidos encriptados con actividad antibacteriana en diferentes tejidos de moluscos.

Péptidos encriptados derivados de moluscos marinos

Se utiliza la palabra “encriptado” para describir péptidos con actividad biológica que se encuentran ocultos dentro de proteínas más grandes que aparentemente no tienen conexión

con el sistema inmunológico, el cual es el área donde esperamos encontrar esta función. Estos péptidos se liberan como resultado de la hidrólisis de las proteínas, ya sea mediante hidrólisis química o enzimática.

Dentro de las actividades biológicas asociadas a los péptidos encriptados, se han descrito aquellos con actividad antimicrobiana. Entre ellos, destacan extractos proteicos hidrolizados provenientes de diversos moluscos marinos, siendo el manto la principal fuente de proteína utilizada (Tabla 3). Por ejemplo, Kuppusamy y Ulagesan (2016) demostraron el potencial de los extractos hidrolizados de tejidos del caracol *Babylonia spirata* al obtener actividad antimicrobiana contra cepas bacterianas y fúngicas (*Staphylococcus aureus* y *Aspergillus fumigatus*, respectivamente). Cabe destacar que su estudio abarca la eficacia de los extractos hidrolizados sin llegar a la identificación del péptido causante de dicha actividad.

Tabla 3. Péptidos antimicrobianos encriptados derivados de moluscos marinos de 2012 a 2022.

Especie	Tejido	Enzima usada	Comentario*	Cita
<i>Cenchritis muricatus</i>	Manto	Tripsina	Actividad contra <i>Escherichia coli</i>	López-Abarrategui et al., 2012
<i>Crassostrea gigas</i>	Manto	Tripsina	Actividad contra bacterias Gram (+) <i>B. subtilis</i> KCTC 344 1021 y <i>E. coli</i> D31 Gram (-).	Nam et al., 2015
<i>Babylonia spirata</i>	Músculo	Tripsina	Actividad contra <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Aspergillus fumigatus</i>	Kuppusamy y Ulagesan, 2016
<i>Mytilus coruscus</i>	Manto	Tripsina	Actividad contra bacterias Gram +: <i>Bacillus cereus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Clostridium perfringes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus iniae</i> , <i>Streptococcus mutans</i> , y Gram -: <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>Vibrio alginolyticus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	Oh et al., 2020

En el caso de *Cenchritis muricatus* y *Crassostrea gigas*, se obtuvo la secuencia del péptido bioactivo generado después de la hidrólisis enzimática con tripsina. Ambos péptidos consisten en 19 y 20 aminoácidos y tienen actividad preferencial contra bacterias Gram negativas (López-Abarrategui et al., 2012; Nam et al., 2015).

Si bien son pocos los PB encriptados con actividad antimicrobiana descritos en los últimos diez años, se ha demostrado otra gran variedad de bioactividades de PB derivados de organismos marinos, que incluyen anticoagulantes, antiinflamatorios y antioxidantes (Wang et al., 2017; Cheung et al., 2015). Esto se ha logrado utilizando mezclas de enzimas comerciales o solo una enzima pura.



Estrategias para la obtención de péptidos encriptados con actividad antimicrobiana

La generación de PB con actividad antimicrobiana se basa en el proceso de digestión de proteínas, en el cual se fragmentan las proteínas en péptidos de bajo peso molecular a través de un proceso llamado hidrólisis. Este proceso puede llevarse a cabo mediante diferentes estrategias, como: 1) síntesis orgánica, 2) extracción asistida con microondas, 3) hidrólisis química, y 4) hidrólisis enzimática (Wang *et al.*, 2017). Sin embargo, el método más empleado para generar PB es la hidrólisis enzimática (Lemes *et al.*, 2016; Gutiérrez y González, 2016).

Hidrólisis enzimática

La hidrólisis enzimática de proteínas es un proceso que se lleva a cabo mediante la adición de proteasas comerciales a extractos proteicos de una muestra de interés (Martínez-Medina *et al.*, 2019). A diferencia de otros métodos de obtención de péptidos, el uso de enzimas exógenas es un proceso controlado que requiere condiciones menos severas, como un pH de 6.0 a 8.0 y una temperatura de 40 a 60 °C, además de que este proceso no requiere solventes orgánicos. El grado de hidrólisis de la fuente de la proteína depende directamente de los sitios de corte disponibles para ser hidrolizados por la enzima comercial seleccionada, así como de las condiciones de hidrólisis, como la temperatura y el pH. Algunas de las enzimas más utilizadas para la generación de PB son quimiotripsina, tripsina, alcalasa, pepsina, termolisina y/o mezclas de dos de estas enzimas (Pavlicevic *et al.*, 2020; Mohanty *et al.*, 2017; Cheorun *et al.*, 2016). También se emplean mezclas comerciales de enzimas que contienen más de un tipo de enzima, como proteasas, lipasas y carbohidrasas (Toldrá *et al.*, 2018).

El uso de enzimas o mezclas de enzimas comerciales proporciona diversas ventajas, como la generación de perfiles peptídicos reproducibles y definidos con una amplia diversidad de péptidos en cuanto a tamaño y composición, así como la baja o nula generación de productos tóxicos para la salud. Esto resulta favorable para su aplicación en la formulación de alimentos nutraceuticos (Martínez-Medina *et al.*, 2019).

De esta manera, se han utilizado proteínas de distintos orígenes para la caracterización de péptidos a partir de hidrolizados enzimáticos. Además, es importante señalar que, aunque se parta de la misma materia prima, los péptidos generados con diferentes enzimas y condiciones de procesamiento (temperatura y pH) tendrán una composición de aminoácidos, estructura y actividad biológica diferentes (Mulero-Cánovas *et al.*, 2011).

Tabla 4. Enzimas más empleadas para la obtención de péptidos bioactivos.

Producto comercial	Proveedor	Actividad
Flavourzyme 1000M	Novozymes	3-endopeptidasa, 2-aminopeptidasa, 2-dipeptidilpeptidasa, 1-a-amilasa
Valkerase	Bri Enzymes	Queratinasa, serino endopeptidasa
Prolidase	Bri Enzymes	Dipeptidasa
Biopraxe SP-20FG	Bri Enzymes	Subtilisina, endo metaloproteasa, aminopeptidasa
Neutraxe	Novozymes	Metaloproteasa
Alcalase 2.4L	Novozymes	Subtilisina, alcalino serino peptidasa, metaloproteasa, amino-peptidasa
Esperase	Novozymes	Subtilisina, alcalino serino peptidasa
Protamex	Novozymes	Subtilisina, serino edopeptidasa, metalo endopeptidasa, proteasa neutra
Protex 6L	Genecor	Alcalino serino endopeptidasa
Protase N-01	ASA Spezialenzyme GmbH	Endoproteasa
Protease M	ASA Spezialenzyme GmbH	Endo y exo proteasas
Promod 439L	Biocatalysts	Subtilisina
Pronase	Sigma-Aldrich	Endo y exo proteasas
Corolase 7089	AB Enzymes GmbH	Endopeptidasas neutras
Corolase PP	AB Enzymes GmbH	Endopeptidasas, amino y carboxipeptidasas
Corolase 2TS	AB Enzymes GmbH	Endopeptidasas
GC710	Genecor Biotech	Proteinasas neutras
GC106	Genecor Biotech	Proteinasas ácidas, aspártico peptidasas
Tripsina pancreática Novo	Novozymes	Endopeptidasas
Tripsina	Sigma-Aldrich	Endopeptidasa
Quimotripsina A	Sigma-Aldrich	Endopeptidasa
Quimotripsina C	Sigma-Aldrich	Endopeptidasa
Proteasa alcalina	Genecor	Peptidasas tipo serino
Seabzyme L200	Speciality Enzymes & Biotechnologies	Endoproteasas
Bromelaina	Biochem	Cisteíno peptidasas
Papaína	Sigma-Aldrich	Cisteíno peptidasas
Ficaína	Sigma-Aldrich	Cisteíno peptidasas

Importancia de los AMPs ante la RA

La resistencia antimicrobiana (RA) es uno de los mayores problemas de salud a nivel mundial, derivado del mal uso y abuso de los antimicrobianos que, si no se combate a tiempo, compromete la vida de las generaciones futuras. En Estados Unidos, la RA ha derivado en 2 millones de infecciones y 23,000 muertes anuales. Se estima que para el 2050 ocurrirán 10 millones de muertes anuales debido a la RA (Marston *et al.*, 2016).

El estudio de los AMPs resulta de gran interés, ya que son candidatos potenciales para el desarrollo de nuevos fármacos debido a su amplio espectro de actividad, selectividad, y el hecho de



que los AMPs pueden superar la resistencia generada ante ciertos fármacos (Semreen *et al.*, 2018). Dado que los AMPs pueden ser adsorbidos electrostáticamente en la superficie de las membranas bacteriana y usualmente son hidrofóbicos, por lo que pueden penetrar fácilmente y destruir la estructura de la membrana y producir la muerte celular. A diferencia de los antibióticos tradicionales que actúan sobre los patógenos empleando un solo mecanismo, los AMPs pueden destruir los patógenos mediante varios mecanismos de acción, reduciendo la resistencia bacteriana (Florin *et al.*, 2017).

Una de las medidas implementadas en México para combatir el uso indiscriminado de antibióticos fue una ley que se publicó en el Diario Oficial de la Federación (DOF) que establece que solo se administren antibióticos bajo prescripción médica para controlar su consumo; sin embargo, el uso indiscriminado continúa. En 2015, el Plan

de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos planteó como uno de sus objetivos estratégicos “reforzar los conocimientos a través de la vigilancia y la investigación”, enfocándose en la resistencia bacteriana (Goldstein y Lampert, 2020).

Resolver este problema requiere de nuevas estrategias de uso de antibióticos, entender la dinámica de evolución bacteriana y la identificación de nuevas biomoléculas que actúen como antibióticos ante las cepas resistentes. Por ello, se tiene un listado de aquellos patógenos prioritarios según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Tabla 5); en la misma se incluye las doce familias de bacterias más peligrosas para la salud humana (WHO, 2017).

El nivel de resistencia a antibióticos de las bacterias descritas en la Tabla 1 ha provocado preocupación mundial y un aumento de candidatos a ser considerados como patógenos prioritarios, haciendo que la resistencia antimicrobiana sea considerada un “problema de salud pública” (Pérez, 2017).

Por lo anterior, las investigaciones se han enfocado en la producción de péptidos bioactivos de diferentes fuentes, como plantas y animales. Para el descubrimiento y desarrollo de nuevos péptidos bioactivos, se ha utilizado de manera convencional la hidrólisis de proteínas (química o enzimática). Los péptidos bioactivos se encuentran inactivos en el interior de la proteína precursora y, una vez liberados, pueden ejercer una determinada actividad biológica. Sin embargo, este proceso conlleva varios métodos de separación, purificación e identificación de péptidos bioactivos, que requieren mucho tiempo y son laboriosos y costosos para la producción a escala industrial.

Tabla 5. Lista de organismos prioritarios por la OMS emitida en 2017.

Nivel de prioridad	Microorganismo	Características*
Crítica	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Resistente a los carbapenémicos
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	<i>Enterobacteriaceae (Klebsiella, Proteus, Serratia, Enterobacter)</i>	Resistente a los carbapenémicos y productoras de β -lactamasas de espectro extendido
	<i>Enterococcus faecium</i>	Resistente a vancomicina
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Resistente a la meticilina
Elevada	<i>Helicobacter pylori</i>	Resistente a la claritromicina
	<i>Campylobacter</i> spp.	Resistente a las fluoroquinolonas
	<i>Salmonella</i> spp.	Resistentes a las fluoroquinolonas
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Resistente a la cefalosporina y resistente a fluoroquinolonas
Media	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	No sensible a la penicilina
	<i>Haemophilus influenza</i>	Resistente a la ampicilina
	<i>Shigella</i> spp.	Resistente a las fluoroquinolonas

*Resistencia a antibióticos reportada.

Conclusiones

Los péptidos antimicrobianos (AMPs) son una herramienta prometedora para obtener nuevos fármacos capaces de contrarrestar la resistencia antimicrobiana. La búsqueda de estos compuestos a partir de organismos marinos ofrece un amplio abanico de posibilidades para su estudio debido a las capacidades que les otorga su estructura molecular, como su especificidad, lo que los hace sumamente aptos para su aplicación en el tratamiento de infecciones. Sin embargo, se requiere un mayor estudio para su aplicación in vivo.

De igual forma, la búsqueda y caracterización de AMPs a partir de moluscos marinos ha demostrado que presentan AMPs prometedores para combatir la resistencia bacteriana. Además, algunos de los ya caracterizados se han obtenido a partir de desechos o subproductos pesqueros, lo que otorga valor agregado a estos organismos. Sin embargo, aún se requiere trabajar en la identificación de los AMPs contenidos en los extractos derivados de tejidos de moluscos para poder elucidar el mecanismo de acción de estas proteínas y entender las bases para la obtención de análogos modificados o la generación directa de nuevos antimicrobianos sintéticos.

Referencias

Adhya, M., H.D. Jeung, H.S. Kang, K.S. Choi, D.S. Lee y M. Cho. 2012. *Cloning and localization of MCdef, a defensin from Manila clams (Ruditapes philippinarum)*. Comparative Biochemistry and Physiology 161 (1): 25–31.



- Ammerman, J. W., J.A. Fuhrman, A. Hagstrom y F. Azam. 1984. *Bacterioplankton growth in seawater: I. growth kinetics and cellular characteristics in seawater cultures*. Marine Ecology- Progress Series 18: 31–39
- Balseiro, P., A. Falcó, A. Romero, S. Dios, A. Martínez-López, A. Figueras, A. Estepa y B. Nova. 2011. *Mytilus galloprovincialis myticin C: a chemotactic molecule with antiviral activity and immunoregulatory properties*. PLoS One 6: e23140.
- Chatla, D., J.U. T y R. B. K. 2018. *Antimicrobial activity of marine gastropod Purpura bufo from Visakhapatnam, East Coast of India*. International Journal of Current Innovations in Advanced Research 1 (1): 12–17.
- Cheorun, J., F. Faisal, M.I. Khan y J. Iqbal. 2016. *Marine Bioactive Peptides: Types, Structures, and Physiological Functions*. Food Reviews International 33 (1): 44-61.
- Cheung, R.C.F., T.B. Ng y J.H. Wong. 2015. *Marine peptides: Bioactivities and applications*. Marine Drugs 13: 4006–4043.
- Chung, C.R., T.R. Kuo, L.C. Wu, T.Y. Lee y J.T. Horng. 2019. *Characterization and identification of antimicrobial peptides with different functional activities*. Briefings in Bioinformatics 21: 1098–1114.
- Destoumieux-Garzón, D., R.D. Rosa, P. Schmitt, C. Barreto, J. Vidal-Dupiol, G. Mitta y E. Bachere. 2016. *Antimicrobial peptides in marine invertebrate health and disease*. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences 371 (1695): 20150300.
- Eswar, A., K. Ramamoorthy, M. Mohanraj, S. Gokulakrishnan y G. Sankar. 2014. *In vitro antibacterial activity and brine shrimp lethality test on selected three marine mollusks from velar estuary, Parangipettai*. International Journal of Current Research 6 (10): 9075-9078.
- Florin, T., C. Maracci, M. Graf, P. Karki, D. Klepacki, O. Berninghausen, R. Beckman, N. Vázquez-Laslop, D.N. Wilson, M.V. Rodina y A.S. Mankin. 2017. *An antimicrobial peptide that inhibits translation by trapping release factors on the ribosome*. Nature Structural and Molecular Biology 24: 752-757.
- García, M.G., A. Rodríguez, A. Alba, A.A. Vázquez, F.E.M. Vicente, J. Pérez-Erviti, B. Spellerberg, S. Stenger, M. Grieshober, C. Conzelmann, J. Münch, H. Raber, D. Kubiczek, F. Rosenau, S. Wiese, L. Ständker y A. Otero-González. 2020. *New antibacterial peptides from the freshwater mollusk Pomacea poeyana (Pilsbry, 1927)*. Biomolecules 10 (11):1473.
- Goldstein, E. y M.P. Lampert. 2020. *Medidas de prevención y control de resistencia antimicrobiana en ámbito sanitario y de atención en salud; los casos de Estados Unidos y México*. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile.

- Gutiérrez, D.L.V. y J.C.Z. Gonzáles. 2016. *Péptidos bioactivos: pequeños gigantes en salud*. Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna 29 (4): 150-155.
- Jhong, J.H., L. Yao, Y. Pang, Z. Li, C. Chung, R. Wang, S. Li, W. Li, M. Luo, R. Ma, Y. Huang, X. Zhu, J. Zhang, H. Feng, Q. Cheng, C. Wang, K. Xi, L.-C. Wu, T.-H. Chang, J.-T. Horng, L. Zhu, Y.-C. Chiang, Z. Wang y T.Y. Lee. 2022. *dbAMP 2.0: Updated resource for antimicrobial peptides with an enhanced scanning method for genomic and proteomic data*. Nucleic Acids Research 50 (D1): D460-D470.
- Kiran, N., G. Siddiqui, A.N. Khan, K. Ibrar y P. Tuslar. 2014. *Extraction and screening of bioactive compounds with antimicrobial properties from selected species of mollusk and crustaceans*. Journal of Clinical and Cellular Immunology 5 (1): 1000189.
- Kuppusamy, A. y S. Ulagesan. 2016. *Antimicrobial activity of protein hydrolysate from marine molluscs *Babylonia spirata* (Linnaeus, 1758)*. Journal of Applied Pharmaceutical Science 6 (7): 73-77.
- Lemes, A.C., L. Sala, J.D.C. Ores, A.R.C. Braga, M.B. Egea y K.F. Fernandes. 2016. *A review of the latest advances in encrypted bioactive peptides from protein-rich waste*. International Journal of Molecular Sciences 17 (6): 950.
- Li, Y., y J. Yu. 2015. *Research progress in structure-activity relationship of bioactive peptides*. Journal of Medicinal Food 18 (2): 147–156.
- Li, W., F. Separovic, N.M. O'Brien-Simpson y J.D. Wade. 2021. *Chemically modified and conjugated antimicrobial peptides against superbugs*. Chemical Society Reviews 50: 4932–4973.
- Liao, Z., X. Wang, H. Liu, M. Fan, J. Sun y W. Shen. 2013. *Molecular characterization of a novel antimicrobial peptide from *Mytilus coruscus**. Fish & Shellfish Immunology 34 (2): 610–616.
- Liu C., X. Hu y Y. Feng. 1985. *Bacterial resistance: biochemical mechanisms and coping strategies*. Biotechnology Bulletin 38 (9): 4–16.
- Lule, V. K., S. Garg, S.D. Pophaly y S.K. Tomar. 2015. *Potential health benefits of lunasin: a multifaceted soy-derived bioactive peptide*. Journal of Food Science 80 (3): R485-R494.
- López-Abarrategui, C., A. Alba, L.A. Lima, S. María-Nieto, I.M. Vasconcelos, J.T.A. Oliveira, S.C. Días, A.J. Otero-González y O.L. Franco. 2012. *Screening of antimicrobials from Caribbean Sea animals and isolation of bactericidal proteins from the littoral mollusk *Cenchritis muricatus**. Current Microbiology 64: 501–505.
- Marston, H.D., D.M. Dixon, J.M. Knisely, T.N. Palmore y A.S. Fauci. 2016. *Antimicrobial resistance*. Jama 316 (11): 1193-1204.
- Martínez-Medina, G., A. Prado-Barragán, J. Martínez-Hernández, H. Ruíz, R. Rodríguez, J. Contreras-Esquivel y C. Aguilar. 2019. *Péptidos bio-funcionales: Bioactividad, producción y aplicaciones*. Revista Científica de la Universidad Autónoma de Coahuila 13: 1-7.



- Mao, F., Y. Bao, N.K. Wong, M. Huang, K. Liu, X. Zhang, Z. Yang, W. Yi, X. Shu, Z. Xiang, Z. Yu y Y. Zhang. 2021. *Large-scale plasma petidomic, profiling reveals a novel, nontoxic, Crassostrea hongkongensis-derived antimicrobial peptide against foodborne pathogens*. *Marine Drugs* 19: 420.
- Mitta, G., F. Hubert, T. Noël y P. Roch, P. 1999. *Myticin, a novel cysteine-rich antimicrobial peptide isolated from haemocytes and plasma of the mussel Mytilus galloprovincialis*. *European Journal of Biochemistry* 265: 71–78.
- Mitta, G., F. Vandenbulcke, F. Hubert, M. Salzet y P. Roch. 2000. *Involvement of mytilins in mussel antimicrobial defense*. *Journal of Biological Chemistry* 275: 12954–12962.
- Mohanty, D.P., S. Mohapatra, S. Misra y P.S. Sahu. 2016. *Milk derived bioactive peptides and their impact on human health—A review*. *Saudi Journal of Biological Sciences* 23 (5): 577-583.
- Monolisha, S., A.E. Mani, J. Patterson y J.K. Patterson. 2013. *Molecular characterization and antimicrobial activity of Octopus aegina and Octopus dofusii in Gulf of Mannar Coast*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 4 (9): 3582-3583.
- Mulero-Cánovas, J., P. Zafrilla Rentero, A. Martínez-Cachá, M. Leal Hernández y J. Abellán Alemán. 2011. *Péptidos bioactivos*. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* 23 (5): 219-227.
- Nam, B. H., J.K. Seo, M.J. Lee, Y.O. Kim, D.G. Kim, C.M. An y N.G. Park. 2015. *Functional analysis of Pacific oyster (Crassostrea gigas) β -thymosin: Focus on antimicrobial activity*. *Fish and Shellfish Immunology* 45 (1): 167–174.
- Oh, R., M.J. Lee, Y.O. Kim, B.H. Nam, H.J. Kong, J.W. Kim, J.-Y. Park, J.-K. Seo y D.-G. Kim. 2020. *Myticisin-beta, antimicrobial peptide from the marine bivalve, Mytilus coruscus*. *Fish and Shellfish Immunology* 99: 342–352.
- Pasupuleti, M., A. Schmidtchen y M. Malmsten. 2012. *Antimicrobial peptides: key components of the innate immune system*. *Critical Reviews in Biotechnology* 32 (2): 143-171.
- Pavlicevic, M., E. Maestri y M. Marmiroli. 2020. *Marine bioactive peptides—an overview of generation, structure, and application with a focus on food sources*. *Marine Drugs* 18 (8): 424.
- Pérez, D.Q. 2017. *Antimicrobial resistance: evolution and current perspectives in the context of the One health approach*. *Revista Cubana de Medicina Tropical* 69 (3): 1-17.
- Periyasamy, N., M. Srinivasan y S. Balakrishnan. 2012. *Antimicrobial activities of the tissue extracts of Babylonia spirata Linnaeus, 1758 (Mollusca: Gastropoda) from Thazhanguda, southeast coast of India*. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2 (1): 36-40.
- Pope, J.E. y T.R. Deer. 2013. *Ziconotide: A clinical update and pharmacological review*. *Expert Opinion of Pharmacotherapy* 14 (7): 957-966.

- Pruzzo, C., G. Gallo y L. Canes. 2005. *Persistence of vibrios in marine bivalves: the role of interactions with haemolymph components*. Environmental Microbiology 7: 761–772
- Qin, C.-L., W. Huang, S.-Q. Zhou, X.-C. Wang, H.-H. Liu, M.-H. Fan, R.-X. Wang, P. Gao y Z. Liao. 2014. *Characterization of a novel antimicrobial peptide with chitin-binding domain from Mytilus coruscus*. Fish and Shellfish Immunology 41 (2): 362-370.
- Raber, H.F., J. Sejfaj, A.K. Kissman, A. Wittgens, M. Gonzalez-Garcia, A. Alba, A.A. Vázquez, F.E. Morales Vicente, J. Pérez-Erviti, D. Kubiczek, A. Otero-González, A. Rodríguez, L. Ständker y F. Rosenau. 2021. *Antimicrobial Peptides Pom-1 and Pom-2 from Pomacea poeyana are active against Candida auris, C. parapsilosis and C. albicans Bioflms*. Pathogens 10 (4):496.
- Rivera Pérez, C., y N. Y. Hernández Saavedra. 2021. *Compuestos bioactivos derivados de moluscos marinos*. Recursos Naturales y Sociedad 7 (2): 61-84.
- Rodríguez, A., E.M. Martell-Huguet, M. González-García, D. Alpízar-Pedraza, A. Alba, A.A. Vazquez, M. Grieshober, B. Spellerberg, S. Stenger, J. Münch, A.-K. Kissmann, F. Rosenau, L.A. Wessjohann, S. Wiese, L. Ständker y A.J. Otero-González. 2023. *Identification and characterization of three new antimicrobial peptides from the marine mollusk Nerita versicolor (Gmelin, 1791)*. International Journal of Molecular Science 24: 3852.
- Sánchez, A. y A. Vázquez. 2017. *Bioactive peptides: A review*. Food Quality and Safety 1 (1): 29-46.
- Semreen, M.H., M.I. EL-Gamal, S. Abdin, H. Alkhazraji, L. Kamal, S. Hammad, F. EL-Awady, D. Waleed y L. Kourbaj. 2018. *Recent updates of marine antimicrobial peptides*. Saudi Pharmaceutical Journal 26 (3): 396-409.
- Seo, J.-K., M.J. Lee, H.-J. Go, G.D. Kim, H.D. Jeong, B.-H. Nam y N.G. Park. 2013a. *Purification and antimicrobial function of ubiquitin isolated from the gill of Pacific oyster, Crassostrea gigas*. Molecular Immunology 53 (1-2): 88–98.
- Seo, J.K., M.J. Lee, B.H. Nam y N.G. Park. 2013. *cgMolluscidin, a novel dibasic residue repeat rich antimicrobial peptide, purified from the gill of the Pacific oyster, Crassostrea gigas*. Fish Shellfish Immunol 35 (2): 480-488.
- Sonhi, M., F. Cantet, M. Toubiana, M.R. Trapani, M.G. Parisi, M. Cammarata y P. Roch. 2012. *Gene expression specificity of the mussel antifungal mytimycin (MytM)*. Fish Shellfish and Immunology 32: 45–50.
- Toldrá, F., M. Reig, M.-C. Aristoy y L. Mora. 2018. *Generation of bioactive peptides during food processing*. Food Chemistry, 267: 395-404.
- Wang, X., H. Yu, R. Xing y P. Li. 2017. *Characterization, preparation, and purification of marine bioactive peptides*. BioMed Research International 2017: 9746720.



- Wang, Y., Z. Zeng, X. Zhang, Q. Shi, C. Wang, Z. Hu y H. Li. 2018. *Identification and characterization of a novel defensin from Asian green mussel Perna viridis*. Fish and Shellfish Immunology, 74: 242–249.
- World Health Organization-WHO. (2017). *La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos*. En: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- Yang, D., Q. Zhang, Q. Wang, L. Chen, Y. Liu, M. Cong, H. Wu, F. Li, C. Ji y J. Zhao. 2018. *A defensin-like antimicrobial peptide from the manila clam Ruditapes philippinarum: investigation of the antibacterial activities and mode of action*. Fish Shellfish and Immunology 80: 274–280.
- Zaslouff M. 2002. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. Nature 415: 389–395.
- Zhang, Y., P. Cui, Y. Wang y S. Zhang. 2018. *Identification and bioactivity analysis of a newly identified defensin from the oyster Magallana gigas*. Developmental and Comparative Immunology 85: 177–187.
- Zhang, L., D. Yang, Q. Wang, Z. Yuan, H. Wu, D. Pei, M. Cong, F. Li, C. Ji y J. Zhao. 2015. *A defensin from clam Venerupis philippinarum: Molecular characterization, localization, antibacterial activity, and mechanism of action*. Developmental and Comparative Immunology 51 (1): 29–38.
- Zhong, J., W. Wang, X. Yang, X. Yan y R. Liu. 2013. *A novel cysteine-rich antimicrobial peptide from the mucus of the snail of Achatina fulica*. Peptides 39: 1–5.
- Zhuang, J., C.J. Coates, H. Zhu, P. Zhu, Z. Wu y L. Xie. 2015. *Identification of candidate antimicrobial peptides derived from abalone hemocyanin*. Developmental and Comparative Immunology 49 (1): 96-102.

CITA DE ARTICULO:

Almazán-Pérez, H. S., Rivera-Pérez, C. A. Péptidos antimicrobianos de moluscos marino. Recursos Naturales y Sociedad, 2023. Vol. 9 (2): 11-28. <https://doi.org/10.18846/renaysoc.2023.09.09.02.0002>

Sometido: enero 2023

Aceptado: 30 de mayo de 2023

Editor asociado: Dr. César Salvador Cardona Félix

Editora Ejecutiva: Dr. Arturo Sánchez Paz

Diseño gráfico editorial: Lic. Gerardo Hernández