

Factores de virulencia **bacteriana**:

la “inteligencia” de las bacterias

María Elena **Cárdenas-Perea**
Othón Rafael **Cruz y López**
José Luis **Gándara-Ramírez**
Marco Antonio **Pérez-Hernández**

Las bacterias son organismos procariotas y, por lo tanto, su material genético no está delimitado por una membrana nuclear. Son abundantes y poseen una extraordinaria capacidad de adaptar su metabolismo a una gran variedad de microcosmos contenidos en tierra, agua, materia orgánica, plantas y animales.¹ Las bacterias se reproducen asexualmente por división binaria, una vez duplicado su ADN (ácido desoxirribonucleico) se alarga la membrana citoplasmática y se forma una división transversal que separa al ADN original y a su copia, originándose así dos células hijas. Cada bacteria es una réplica genéticamente igual a la otra, es decir, es una clona de la célula que le dio origen.² Llevan en el planeta Tierra más tiempo que nuestros antepasados reconocibles más remotos como son los metazoos, vertebrados o mamíferos. En términos de biomasa, estos organismos son incontables; según los cálculos el 90% de nuestras células corresponde a bacterias, es decir, tenemos más bacterias que células propias.³

Las bacterias son consideradas por muchos autores organismos misteriosos.^{1,3} En los últimos años se han realizado avances en el estudio de la ultraestructura bacteriana, lográndose identificar bioquímica y molecularmente muchas fracciones subcelulares. Además, otros avances en la genética bacteriana y la biología molecular han permitido ubicar a las bacterias de acuerdo a la clasificación de Cavalier-Smith de 2004 en el Imperio Prokaryota y en el Reino Bacteria.⁴ Son organismos unicelulares microscópicos que presentan un genoma no delimitado por una membrana nuclear. Algunas bacterias presentan fragmentos circulares de ADN dispersos en el citoplasma denominados plásmidos. Pueden presentar una cápsula de mucopolisacáridos y prolongaciones como flagelos, fimbrias y pilis.

La pared que poseen la mayoría de las bacterias es rígida, flexible y elástica lo cual explica la firmeza de su forma. Su originalidad reside en la naturaleza química del compuesto macromolecular que le confiere su rigidez. Este compuesto, un mucopéptido, está formado por cadenas de acetilglucosamina y de ácido murámico sobre las que se fijan tetrapéptidos de composición variable. Las cadenas están unidas por puentes peptídicos. De acuerdo a la composición química de las paredes, las bacterias pueden comportarse de manera diferente al tñirlas con el colorante Gram, formado con cristal violeta y una solución yodurada. Aquellas que retienen el Gram después de lavarlas con alcohol-acetona se denominan Gram-positivas, y aquellas que pierden la coloración se llaman Gram-negativas.⁵

Lo que resulta realmente intrigante es que las bacterias parecen actuar con aparente "inteligencia". Incluso son capaces de modificar la respuesta de seres multicelulares.^{1,2} Pueden desarrollar mecanismos adaptativos que, entre otras cosas, les permiten responder y modificar su entorno, aumentando, en consecuencia, sus probabilidades de supervivencia. Incluso son capaces de desarrollar mecanismos de transmisión de información para potenciar sus estrategias de defensa. Además, las bacterias pueden adaptarse a las amenazas de su hábitat, de tal forma que pueden transferir esta información a las nuevas generaciones mediante

el intercambio de genes. Se desarrollan en los tejidos y órganos, y se extienden produciendo infecciones.² Coordinan sus actividades, comunicándose y actuando en conjunto formado a veces por miles de millones de ellas, logrando adaptarse a las nuevas condiciones para vivir y reproducirse, inclusive con variaciones nocivas en los niveles de oxígeno y temperatura.⁵

La crónica del descubrimiento y obtención de la penicilina relata que en 1928, mientras estudiaba una variante de estafilococos en el laboratorio del St. Mary's Hospital en Londres, Alexander Fleming observó que un hongo que contaminaba uno de sus cultivos producía lisis de las bacterias adyacentes a él. El hongo en cuestión pertenecía al género *Penicillium*, por lo que Fleming nombró penicilina a la sustancia antibacteriana en cuestión. La penicilina fue obtenida como compuesto terapéutico sistémico por un grupo de investigadores de la Universidad de Oxford encabezado por Florey, Chain y Abraham. La penicilina se administró por vía parenteral a ratones con infecciones estreptocócicas experimentales. Hacia 1942 se utilizó como tratamiento en varios pacientes con infecciones estafilocócicas produciendo efectos terapéuticos benéficos incontrovertibles.⁶

La síntesis química de la penicilina constituyó un adelanto en su producción a gran escala. Sin embargo dada su gran capacidad de adaptación y respuesta ante ambientes adversos las bacterias desarrollaron resistencia a la penicilina lo que constituyó un grave problema.⁶ Gracias a los estudios sobre la pared bacteriana del *Staphylococcus* sp, se sabe hoy en día que la resistencia bacteriana se debe a la producción de una enzima que es la β -lactamasa.^{5,6}

La resistencia bacteriana también se expresó en cepas como *Haemophilus* y el gonococo productor de β -lactamasa, lo que constituyó un problema terapéutico importante debido a que surge, además, la resistencia a otros antibióticos, ya que se describieron cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la metilicina, cepas de *S. aureus* multirresistentes con sensibilidad intermedia a los antibióticos y una gran resistencia a la vancomicina.⁷ En la actualidad existen cepas de enterococos, *Pseudomonas* sp y *Enterobacter* sp que son resistentes prácticamente a todos los antibióticos que existen. En Estados Unidos han surgido epidemias por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que son multirresistentes.⁷

La resistencia farmacológica por lo general se adquiere por transferencia horizontal de los factores que la definen a partir de una célula donadora, frecuentemente a otra especie bacteriana, por transformación, transducción y conjugación. La transformación es la captura del ADN que se encuentra libre en el medio incorporándose al cromosoma bacteriano. La transducción es la transferencia del material genético mediante un agente transportador que suele ser un bacteriófago. La conjugación es el paso del ADN a través de un puente intracitoplasmático que se forma entre una bacteria donadora y otra receptora, donde el pilus interviene para reconocer a la receptora.^{2,5} Esta resistencia se extiende con rapidez, ya sea por diseminación clonal de la cepa resistente o por transferencias subsecuentes hacia otras cepas.² Después del descubrimiento de la penicilina, los científicos se interesaron en estudiar los mecanismos de patogenicidad empleados por las bacterias.

Para comprender los mecanismos por los cuales una bacteria es capaz de producir su patogenicidad abordaremos en esta revisión los mecanismos de invasión de bacterias patógenas considerando solamente las estrategias y factores de virulencia en fase temprana y tardía.

MECANISMOS DE VIRULENCIA

Las bacterias poseen mecanismos de patogenicidad específicos que emergen al superar las defensas de un hospedero. Un microorganismo patógeno posee la capacidad de producir un daño, a cualquier nivel, en un organismo hospedero susceptible. La virulencia es una medida cuantitativa de la patogenicidad y se mide por el número de microorganismos necesarios para causar una enfermedad, es decir, es el grado de patogenicidad.^{7,8} Debido a la eficiencia de esos mecanismos una bacteria puede ser poco virulenta o muy virulenta; bacterias de importancia médica pueden causar una gran mortalidad.

Las bacterias a lo largo de la evolución han adquirido características que les permiten invadir el ambiente del hospedero, expresar receptores superficiales especializados para su adhesión,⁹ permanecer en estos sitios a través de procesos de colonización, evadir al sistema inmune¹⁰ y finalmente causar daño tisular con

el fin de lograr acceso a fuentes de nutrientes necesarios para su crecimiento y reproducción. Por lo que el factor o determinante de virulencia es un componente microbiano que favorece el crecimiento o sobrevivencia durante la infección.^{11,12}

Con el propósito de comprender los mecanismos de patogenicidad bacteriana, estos se describirán agrupados en dos fases: temprana y tardía (Tabla 1 y 2).

| ESTRATEGIA | FACTOR DE VIRULENCIA |
|--------------------------------|--|
| Adherencia: | Adhesinas fimbriales y no fimbriales. Internalización en células M. |
| Movilidad y Quimiotaxis: | Flagelos, fimbrias. |
| Invasión por disparo o cierre: | Sistema de secreción tipo III, Jeringas moleculares. Efectores de mimetismo molecular. |

Tabla 1. Mecanismos de invasión en bacterias patógenas: estrategias y factores de virulencia en la fase temprana.

| ESTRATEGIA | FACTOR DE VIRULENCIA |
|--|--|
| Sobrevivencia intracelular: | Sideróforos. Efectores de mimetismo molecular. |
| Movilidad intracelular: | Efectores de escape vacuolar y de unión a componentes del citoesqueleto. |
| Evasión de la respuesta inmune y variación antigénica: | Cápsula, modificación de la envoltura celular, proteínas similares a inmunoglobulinas. Alteración y/o ausencia de presentación inmunológica. |
| Sometimiento y confrontación: | Uso y modificación de las enzimas hospederas, proteasas de IgAs, adherencia a receptores alternativos. |

Tabla 2. Mecanismos de invasión en bacterias patógenas: estrategias y factores de virulencia en la fase tardía.

FASE TEMPRANA

INGRESO Y PUERTAS DE ENTRADA

Para causar enfermedad la mayoría de las bacterias deben ingresar al organismo del hospedero, aunque algunos microorganismos, por ejemplo los que causan caries dental y acné, generan la enfermedad sin penetrar en él, se quedan en la periferia o superficie tisular.⁵ No obstante, la mayoría de las bacterias pueden

incorporarse al hospedero por diversas vías, que en conjunto se denominan puertas de entrada.⁹

Las puertas de entrada son las mucosas, la piel y el depósito directo bajo la piel o las membranas (vía pararectal). Sin embargo, aun después de haber invadido e ingresado en el cuerpo las bacterias no siempre causan manifestaciones clínicas, ya que la aparición de la enfermedad depende de muchos factores, uno de los cuales lo constituye la vía de entrada, debido a que los microorganismos tienen un acceso predilecto, requisito fundamental para causar la enfermedad.⁹ Por ejemplo, las bacterias causantes de la fiebre tifoidea, *Salmonella entérica serovar typhi*, producen signos y síntomas de la enfermedad cuando son deglutidas (ingreso seleccionado); en cambio, si las mismas bacterias fueran frotadas sobre la piel o aspiradas no se produciría ninguna reacción (o solo una ligera inflamación).¹¹

ADHERENCIA

Una vez que la bacteria penetra en el organismo del hospedero, se debe adherir a las células de un tejido y, para ello, casi todas las bacterias cuentan con medios para fijarse a los tejidos en la puerta de entrada. Este proceso de fijación, se denomina adherencia y es un paso necesario para la patogenicidad bacteriana, ya que si no se adhieren, suelen ser eliminadas por secreciones mucosas y otros líquidos que bañan las superficies de los tejidos.¹²

La fijación entre la bacteria y la superficie del tejido del hospedero se logra mediante moléculas de superficie del patógeno denominadas adhesinas o ligandos que se unen específicamente a receptores complementarios de ciertos tejidos del hospedero.⁹

Una vez unidas, a través de estructuras celulares denominados receptores, con una estereoquímica específica, las bacterias responden a distintos mecanismos ante el medio ambiente y son capaces de modificar la expresión de dichos receptores. Cada receptor está encargado de una función específica que les permite transformar su capacidad de virulencia.⁹

Adhesinas. Las adhesinas son, por lo general, lectinas (proteínas que tienen afinidad por los azúcares)

y su función es la adherencia. La mayoría de las bacterias expresan más de un tipo de adhesinas y pueden estar ubicadas en el glucocálix o en otras estructuras de la superficie microbiana, como por ejemplo los pili, las fimbrias y los flagelos. Se llaman fimbriales por su estructura.¹³ Las adhesinas que no están en fimbrias son denominadas adhesinas afimbriales y algunos ejemplos son: proteínas de membrana externa de las bacterias Gram-negativas, ácidos lipoteicoicos de bacterias Gram-positivas y proteínas F y M de *Streptococcus* sp.⁵

Los biofilms, o biopelículas. Las bacterias tienen la capacidad de agruparse en cúmulos, adherirse a superficies e ingresar y compartir los nutrientes disponibles. Estas comunidades, que constituyen masas de bacterias y sus productos extracelulares capaces de fijarse a superficies bióticas y abióticas generalmente húmedas y con materia orgánica, se denominan biopelículas y han sido comparadas con ciudades microbianas en las que los individuos cooperan en el mantenimiento de una infraestructura común que les beneficia a todos. Los ejemplos de biopelículas incluyen la placa dentaria en caso de mala higiene bucal, donde *Streptococcus mutans* se fija a la superficie de los dientes junto a la bacteria *Actinomyces* mediante el glicocálix, debido a que una enzima producida por *S. mutans*, convierte la glucosa en un polisacárido viscoso denominado dextrano, que forma el glicocálix, constituyendo de esta forma, la placa dentaria.^{5,13}

Estas asociaciones bacterianas representan un mecanismo de adherencia y tienen importancia porque confieren resistencia a los desinfectantes y antibióticos. Esta característica es significativa, en especial cuando las biopelículas colonizan estructuras como dientes, catéteres, prótesis extensibles, lentes de contacto, alveolos, entre otros.¹³

Unión e internalización en células M. Las células M son células epiteliales especializadas, que representan el 10% del total de células presentes en las placas de Peyer.¹⁴ Están localizadas en el epitelio intestinal intercaladas con los enterocitos, justo por arriba de los nódulos linfáticos. La función principal de las células M es la absorción de partículas desde la luz gastrointestinal transportándolas hacia la región vasolateral rica en linfocitos y otras células inmunes; además, debido

a su bajo contenido en lisozima, pueden transportar antígenos con una casi nula degradación enzimática. Las células M son endocíticas por naturaleza de modo que las bacterias que se unan a ellas son internalizadas y transportadas al tejido linfoide (Figura 1). Algunas bacterias utilizan a las células M como puerta de entrada para llegar a los tejidos profundos.

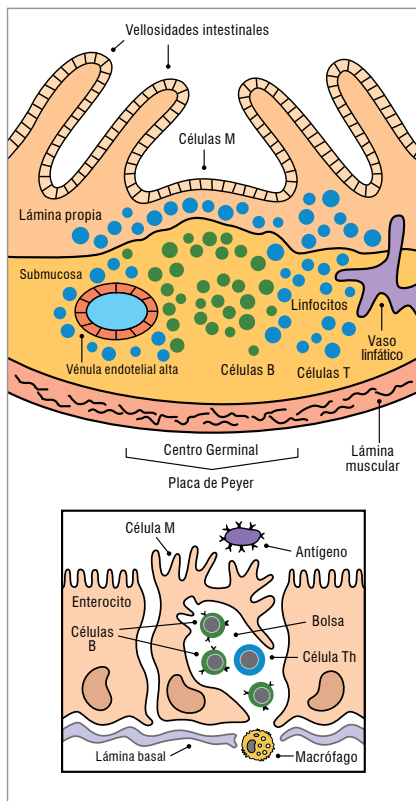


Fig. 1. Esquema que muestra la ubicación de las células M. Modificada de González-Pedrajo, B. y Dreyfus, G., 2003.

MOVILIDAD Y QUIMIOTAXIS

Movilidad bacteriana. Es la capacidad que tiene la bacteria de desplazarse aleatoriamente de un lugar a otro por medio del flagelo. Los flagelos son apéndices largos los cuales se encuentran fijos a la célula por uno de sus extremos y libres por el otro. El filamento del flagelo bacteriano está compuesto de subunidades de una proteína denominada flagelina y constituyen el principal medio de motilidad¹⁵ (Figura 2).

Quimiotaxis. La quimiotaxis guía a la bacteria hacia un gradiente químico, a través del sistema de transducción de señales. Las superficies mucosas del hospedero están protegidas contra la colonización bacteriana



Fig. 2. Bacteria con presencia de flagelos. Modificada de González-Pedrajo, B. y Dreyfus, G., 2003.

debido a que son bañadas constantemente con líquido y presentan movimiento rápido. En tales casos, la bacteria móvil se dirige hacia la membrana mucosa, teniendo mayor posibilidad de contactar a la superficie mucosa, a diferencia de las bacterias inmóviles que carecen de esta capacidad; de hecho, muchas de las bacterias que colonizan el intestino delgado y la vejiga suelen ser móviles.¹⁵

Fimbrias. Son apéndices que consisten de subunidades de proteínas que están ancladas en la membrana externa de las bacterias Gram-negativas. Las fimbrias pueden ser rígidas o flexibles. La función principal de las fimbrias es servir como soporte de las adhesinas, encargadas de reconocer a su receptor en la célula hospedera.¹⁵

Invasión bacteriana. Es el proceso por el cual un microorganismo penetra al citoplasma de células no fagocíticas (células epiteliales o endoteliales), se replica dentro de estas, se propaga a células adyacentes y finalmente destruye a las células. Un patógeno intracelular es aquel microorganismo que se internaliza y se replica dentro de células fagocíticas profesionales (neutrófilos y macrófagos).¹⁶

INVASIÓN POR CIERRE O DISPARO

(SISTEMAS DE SECRECIÓN DE LAS BACTERIAS)

Diferentes bacterias Gram-negativas patógenas han desarrollado maquinarias para transferir proteínas codificadas en su cromosoma a células eucariontes y se conocen como sistemas de secreción de proteínas. La secreción extracelular de proteínas es un mecanismo de virulencia determinante en la infección bacteriana. Las bacterias Gram-negativas emplean fimbrias para unirse a la célula y a continuación inyectan proteínas

efectoras que polimerizan la actina celular estimulando a la célula para que se invagine y capte las bacterias por medio del mecanismo de cierre o disparo, lo que le permite a la bacteria penetrar en la célula y el paso a la célula adyacente.¹⁷

En las bacterias Gram-negativas las proteínas a translocarse¹⁴ tienen que atravesar dos barreras lipídicas separadas por el espacio periplásmico y la capa de peptidoglicano: la membrana interna, y la membrana externa que es una bicapa asimétrica cuya cara exterior está compuesta principalmente por lipopolisacáridos. En las bacterias Gram-positivas la secreción de proteínas hacia el exterior celular requiere del transporte a través de una sola membrana. Los sistemas especializados para realizar la función de secreción son conocidos como vías de secreción.¹⁵ En las bacterias Gram-negativas han sido clasificadas en seis grupos: sistemas de secreción tipo I, II, III, IV, V y VI. La clasificación se basa en la naturaleza molecular de las maquinarias de transporte.^{15,17}

Los sistemas de secreción se expresan en especies bacterianas como *Salmonella enterica serovar typhi*, *Shigella sp*, *Chlamydia sp*, *Yersinia sp* y *Escherichia coli*. Los seis grupos de sistemas de secreción se pueden aún subdividir en dos grandes clases dependiendo del mecanismo que se utilice para el transporte a través de la membrana plasmática. Estas clases son las vías Sec-dependientes, las cuales utilizan el sistema de secreción denominado Sec, en el que las proteínas a secretarse presentan una secuencia señal o péptido líder en el extremo amino terminal.

En las vías Sec-independientes, los sustratos se pueden translocar directamente desde el citosol hasta el exterior celular sin que exista un intermediario periplásmico ni una secuencia señal en el amino terminal.

El sistema V o de autotransportadores es una vía Sec-dependiente debido a que utiliza la maquinaria Sec para atravesar la membrana interna; sin embargo, debe hacerse notar que las proteínas no requieren de factores adicionales para transitar del periplasma hacia el exterior celular; como su nombre lo indica, dirigen su propia exportación. Los miembros del sistema de secreción Sec-independiente, son SSTI, SSTIII, SSTIV.¹⁷

SISTEMAS DE SECRECIÓN BACTERIANOS

El sistema de secreción tipo I es un sistema simple, que consiste de solo tres subunidades de proteína: la proteína ABC, proteína de fusión a la membrana y proteína de la membrana externa que juntas forman un canal contiguo que cruza las membranas interiores y exteriores de las bacterias Gram-negativas. Este sistema de secreción transporta diversas moléculas, como iones, medicamentos y proteínas de varios tamaños (de 20 a 100 kDa).

Sistema de secreción tipo II (TTSS II): este tipo utiliza el sistema Sec para transportar proteínas del citoplasma al espacio periplásmico, mediante otras proteínas llamadas secretinas; atraviesan la membrana citoplasmática (interna) y la membrana externa para alcanzar el medio externo.

Sistema de secreción tipo III (TTSS III): este sistema se describe como una jeringa molecular o complejo aguja, por medio del cual la bacteria inyecta diferentes proteínas a la célula hospedera. El TTSS III consiste en una maquinaria de más de 20 proteínas. Este sistema lo utilizan *Escherichia coli* enteropatógena y enterohemorrágica, entre otras (Figura 3).^{17,18}

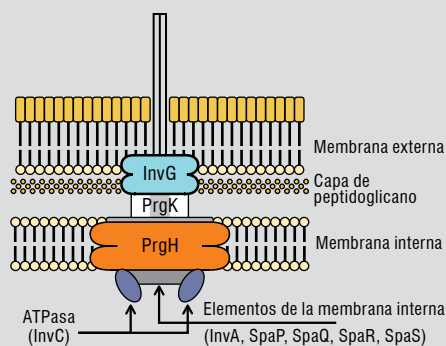


Fig. 3. Sistema de secreción Tipo III. Complejo aguja. Modificada de Lloyd, 2002.

Sistema de secreción tipo IV (TTSS IV): es un sistema homólogo a la maquinaria de la conjugación bacteriana y puede transportar tanto DNA como proteínas. Este sistema lo usa *Helicobacter pylori* para transferir la proteína CagA dentro de las células gástricas. También *Bordetella pertusis* secreta su toxina por ese mecanismo.

Sistema de secreción tipo V (TTSS V): a este sistema se le conoce como sistema autotransporte, aunque también utiliza el sistema Sec para cruzar la membrana externa; las bacterias que usan este sistema forman una estructura beta barril en su extremo carboxilo, el cual se inserta en la membrana externa y permite al resto del péptido (péptido señal), llegar al medio externo.^{17,18}

Sistema de secreción tipo VI: la secreción de varias proteínas de este sistema ha sido descrita recientemente en *Vibrio cholerae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Estas proteínas carecen de las secuencias señalizadoras con terminal N.¹⁸

FASE TARDÍA

SOBREVIVENCIA INTRACELULAR

El hierro es un factor importante para el crecimiento de la mayoría de las bacterias. Sin embargo, la concentración de hierro libre en el cuerpo es relativamente baja, porque la mayor parte del hierro está unida a proteínas transportadoras de hierro (por ejemplo, transferrina). Con el fin de obtener hierro libre, algunas bacterias secretan proteínas denominadas sideróforos, los cuales son compuestos de bajo peso molecular que quelan (atrapan) hierro con alta afinidad. Existen tres tipos principales de sideróforos: catecoles, hidroxamatos y un tercero que es una combinación de ambos. Cuando la bacteria necesita hierro libera sideróforos al medio que se unen al hierro de las proteínas transportadoras. Una vez formado el complejo hierro-sideróforo es captado por receptores de sideróforo en la superficie bacteriana. Consecuentemente el hierro es internalizado e incorporado a la bacteria. Como alternativa a la adquisición de hierro mediante los sideróforos algunas bacterias tienen receptores que se unen directamente con las proteínas transportadoras de hierro y hemoglobina. Además, algunas bacterias producen toxinas cuando captan concentraciones baja de hierro. Las toxinas causan muerte en células vecinas y liberan hierro, que entonces queda disponible.^{19,20}

Mimetismo molecular. Es el reconocimiento de una especie u organismo para parecerse a otro con el fin de obtener una ventaja ofensiva o defensiva.²⁷ Se reporta que algunos agentes infecciosos comparten epítopos con auto-antígenos provocando una reacción cruzada que daña a los tejidos. Por ejemplo la enfermedad reumática cardíaca se desarrolla después de la infección con ciertos estreptococos, los anticuerpos contra los antígenos del estreptococo reconocen y dañan a las válvulas cardíacas y al miocardio.^{19,20}

MOVILIDAD INTRACELULAR

Un mecanismo eficiente de patogenicidad involucra la internalización celular con el fin de evitar procesos inmunes. Así, una vez dentro de la célula del hospedero, ciertas bacterias, por ejemplo *Shigella dysenteriae* y

Listeria monocytogenes invaden y destruyen la mucosa intestinal del colon provocando una disentería, pueden usar la actina para impulsarse a través del citoplasma en la célula infectada y propagarse hacia las células vecinas.⁷ La condensación y ensamble de actina en algún extremo de las bacterias les permite este proceso, fabricando lo que se conoce como una cola de cometa formada por actina polimerizada.²¹

E. coli enteropatógena y *Shigella* sp explotan la maquinaria de polimerización de actina para adherirse intimamente o para desplazarse intracelularmente.³⁰

EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE Y VARIACIÓN ANTIGÉNICA

Aunque algunas bacterias pueden causar daño directo en la superficie de los tejidos, la mayoría debe invadirlos y penetrar en el organismo, actividad que quedaría limitada sin un proceso eficiente de evasión del sistema inmune, proceso realizado por múltiples factores.²² Entre ellos se encuentran:

Cápsula. La cápsula es una red de polímeros que cubre la superficie de una bacteria. La mayoría de las cápsulas están compuestas de polisacáridos. Si el polisacárido forma una capa homogénea y uniforme alrededor del cuerpo bacteriano se le llama cápsula y si solo forma una red de trabéculas o una malla alrededor de la bacteria se le llama glicocalix. El papel de la cápsula bacteriana es proteger a la bacteria de la respuesta inflamatoria del hospedero, esto es, activación del complemento y muerte mediada por fagocitosis. La cápsula por sí misma es menos probable que sea opsonizada por C3b y la bacteria puede no ser ingerida por los fagocitos. La cápsula constituye el llamado antígeno K (capsular).⁵

Existen cápsulas que consisten en ácido hialurónico (un polímero de matriz extracelular) como el de *Streptococcus pyogenes* o de ácido siálico (un componente común de las glucoproteínas de las células) que se encuentra en algunas cepas de *Neisseria meningitidis*. Este tipo de cápsulas son no inmunogénicas y el hospedero no produce anticuerpos que opsonicen la superficie capsular.^{5,22}

Variación en los antígenos de superficie. En presencia de antígenos el organismo es capaz de producir anticuerpos que se unen a los antígenos y los inactivan o destruyen. De esta forma, y debido a que las bacterias poseen antígenos que pueden desencadenar una respuesta inmunológica, como mecanismo de defensa muchos microorganismos pueden alterar los antígenos de su superficie a través de un proceso denominado variación antigénica que involucra la activación de genes alternativos. En consecuencia, para el momento en que el organismo reconoce y monta la respuesta inmunitaria contra la bacteria, esta ya ha alterado sus antígenos que no pueden ser reconocidos y no se ve afectada por los anticuerpos. Un ejemplo característico lo constituye *Neisseria gonorrhoeae*, el agente causal de la gonorrea, que posee varias copias del gen codificador Opa, lo que da como resultado células con distintos antígenos.^{19,22} La bacteria también cambia otras proteínas de superficie que pueden servir como blanco para los anticuerpos. Algunas bacterias encapsuladas están compuestas de polisacáridos que no desencadenan la formación de anticuerpos porque dichos polisacáridos se parecen mucho a carbohidratos que son ubicuos en los tejidos del hospedero (ácido siálico y ácido hialurónico).²²

SOMETIMIENTO Y CONFRONTACIÓN

Cuando las bacterias se fijan a las células del hospedero pueden causar daño directo porque utilizan a la célula para obtener nutrientes y generar residuos, por tanto, la virulencia de algunas bacterias es facilitada por la producción de enzimas extracelulares y las sustancias relacionadas. Estos compuestos químicos permiten digerir materiales entre las células y formar o digerir coágulos de sangre, entre otras funciones, e incluyen enzimas como son la colagenasa y la hialuronidasa, que degradan el colágeno y el ácido hialurónico respectivamente, de manera que permiten que la bacteria se disperse a través de los tejidos. Son importantes en las celulitis causadas por *Streptococcus pyogenes*.²²

La enzima coagulasa, producida por *Staphylococcus aureus*, acelera la formación de un coágulo de fibrina a partir de su precursor, el fibrinógeno, con la finalidad

de proteger a la bacteria de la fagocitosis separando el área infectada y cubriendo los microorganismos con una capa de fibrina. Las leucidinas destruyen los neutrófilos y macrófagos.

Algunas bacterias producen exotoxinas (tipo A-B, proteolíticas, formadoras de poro, alterantes de membrana) y endotoxinas; incluso, otros componentes de la pared como los lipopolisacáridos (LPS)²³ y los lipooligosacáridos (LOS), enzimas hidrolíticas como fosfolipasas o DNAasa.

Las exotoxinas son polipéptidos que son liberados por la célula, mientras que las endotoxinas son lipopolisacáridos que forman parte integral de la pared celular. Las endotoxinas se encuentran solamente en bacilos y cocos Gram-negativos; no son liberados activamente de la célula y causan fiebre, shock y otros síntomas generalizados.²⁴

Proteasa contra IgA secretora. La viscosidad de la mucina es causada en parte por las moléculas de inmunoglobulina secretoria A (slgA) que se unen simultáneamente a antígenos bacterianos vía sus sitios de unión al antígeno y la interacción con la mucina por medio de sus porciones Fc. Una estrategia bacteriana para evitar ser atrapada en la capa de mucina es la producción de una enzima extracelular que rompe la IgA humana en la región de la bisagra. Este rompimiento separa la parte de la slgA que se une a la bacteria, de la parte que interactúa con la mucina. La importancia de que ciertos géneros bacterianos produzcan esta proteasa de slgA radica en que dichas bacterias pueden colonizar las superficies mucosas con mayor facilidad que aquellas que no producen la proteasa de slgA. Es producida por *N. gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*.^{22,24}

CONCLUSIONES

Los mecanismos bacterianos implicados en la patogenicidad y virulencia son en la actualidad objeto de numerosos estudios en el ámbito de la microbiología médica infecciosa. Sin embargo, estos mecanismos han experimentado un largo proceso evolutivo dependiente de la relación hospedero-patógeno. Muchos de estos cambios se han debido a la presión de selección provocada por la introducción de los antimicrobianos en medicina.

Esta presión ha obligado a los microorganismos a adaptarse a condiciones cambiantes, adquiriendo o desarrollando nuevos mecanismos de patogenicidad y resistencia de manera continua, provocando cambios importantes en las funciones celulares, influyendo finalmente sobre la virulencia. A la vez muchos de los avances en el conocimiento de la patogenicidad bacteriana se han debido al avance en el conocimiento molecular, farmacológico, bioquímico y genético. Finalmente cuando se ignoran los mecanismos de adherencia, acción de toxinas, mecanismos de defensa del hospedero, entre otras, entonces se desconocen los mecanismos por los cuales podemos combatir a las bacterias.

Los conceptos clásicos de patogenicidad y virulencia bacteriana han proporcionado un modelo útil para analizar el papel de los microorganismos en la producción y desarrollo de las enfermedades infecciosas. Las bacterias patógenas poseen distintas propiedades que las capacitan para asegurar su establecimiento dentro de un hospedero específico. Los mecanismos por los cuales las bacterias producen enfermedad se dividen en dos categorías: factores que promueven la colonización e invasión del hospedero y aquellos que causan daño al hospedero. El conocimiento acerca de cómo las bacterias provocan daño ha permitido llevar a cabo medidas terapéuticas para combatir las en forma oportuna y eficaz.

Queda aún la interrogante acerca de cómo las bacterias desarrollan mecanismos de defensa para asegurar su supervivencia aun frente al ingenio humano; de ahí el planteamiento de la "inteligencia" de las bacterias; sin embargo, es necesario tener presente que desde un punto de vista biológico, la inteligencia alude a la capacidad de poder interpretar, discriminar y utilizar la información recibida del entorno, permitiendo encontrar alternativas, con la libertad de optar por alguna de ellas, no estando ya del todo sujetos a los instintos, con el fin de modificar el medio para adaptarse a él de forma óptima.²⁵ De la respuesta a esta interrogante surgirán seguramente nuevas estrategias para enfrentar a las enfermedades infecciosas.

REFERENCIAS

¹ Montaña N, Sandoval A, Camargo S y Sánchez J. Los microorganismos: pequeños gigantes. *Elementos* 77 (2010) 15-23.

- ² Juhas M, van der Meer JR, Gaillard M, Harding RM, Hood DW and Crook DW. Genomic islands: tools of bacterial horizontal gene transfer and evolution. *FEMS Microbiol Rev.* 33 (2009) 376-393.
- ³ Patel SS and Rosenthal KS. Microbial adaptation: Putting the best team on the field. *Inf Dis Clin Pract.* 15 (2007) 330-334.
- ⁴ Cavalier-Smith T. Only six kingdoms of life. *Proc. R. Soc. Lond. Serie B.* 271 (2004) 1251-1262.
- ⁵ Murray PR, Rosenthal KS and Pfaller MA. *Microbiología médica.* Sexta ed. Ed. Elsevier Mosby (2009).
- ⁶ Brunton L, Lazo J y Parker K. *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica.* Undécima edición. Ed. Mc Graw Hill (2006).
- ⁷ Weigel LM *et al.* Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus.* *Science* 5650 (2003) 1569-1571.
- ⁸ Sánchez C. Bacterial pathogenesis: The importance of first impressions. *Nat Rev Microbiol* 9 (2011) 630-631.
- ⁹ Meylan E, Tschopp J and Karin M. Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature* 7098 (2006) 39-44.
- ¹⁰ Diacovich L and Gorvel JP. Bacterial manipulation of innate immunity to promote infection. *Nat Rev Microbiol* 8 (2010) 117-128.
- ¹¹ Tortora GJ, Berdell R, Funke BR and Case CL. *Mecanismos de patogenicidad bacteriana. Introducción a la microbiología.* 9a. Ed. Editorial Panamericana (2007).
- ¹² Wu HJ, Wang AHJ and Jennings MP. Discovery of virulence factors of pathogenic bacteria. *Curr Opin Chem Biol* 12 (2008) 93-101.
- ¹³ Klausen M, Heydorn A, Ragas P, Lambertsen L, Aaes-Jorgensen A, Molin S and Tolker-Nielsen T. Biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* wild type, flagella and type IV pili mutants. *Molecular Microbiology* 48 (2003) 1511-1524.
- ¹⁴ Yu XJ, McGourty K, Liu M, Unsworth KE and Holden DW. pH Sensing by Intracellular Salmonella Induces Effector Translocation. *Science* 5981 (2010) 1040-1043.
- ¹⁵ González-Pedrajo B y Dreyfus G. *Sistemas de secreción de proteínas en las bacterias Gram negativas: biogénesis flagelar y translocación de factores de virulencia.* *Mensaje bioquímico* Vol. XXVII (2003) 45-63.
<http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/bacteriologia/patogenicidad.html>
- ¹⁶ Flannagan RS, Cosío G and Grinstein S. Antimicrobial mechanisms of phagocytes and bacterial evasion strategies. *Nat Rev Microbiol* 7 (2009) 355-366.
- ¹⁷ Lloyd SA, Sjöström M, Andersson S and Wolf-Watz H. Molecular characterization of the type III secretion signals via analysis of synthetic N-terminal amino acid sequences. *Mol Microbiol* 43 (2002) 51-59.
- ¹⁸ Van Ooij C. Bacterial pathogenesis: Opening the gates of type III secretion. *Nat Rev Microbiol* 8 (2010) 389-389.
- ¹⁹ Lambris JD, Ricklin D and Geisbrecht BV. Complement evasion by human pathogens. *Nat Rev Microbiol* 6 (2008) 132-142.
- ²⁰ Zipfel PF, Würzner R and Skerk C. Review. Complement evasion of pathogens: Common strategies are shared by diverse organisms. *Mol. Immunol* 16 (2007) 3850-3857.
- ²¹ Gouin E, Gantelet H, Egile C, Lasa I, Ohayon H, Villiers V, Gounon P, Sansonetti PJ and Cossart P. A comparative study of the actin-based motilities of the pathogenic bacteria *Listeria monocytogenes*, *Shigella flexneri* and *Rickettsia conorii*. *Cell Science* 112(11) (1999) 1697-1708.
- ²² Finlay BB and McFadden G. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cell* 124 (2006) 767-82.
- ²³ Munford RS. Sensing gram-negative bacterial lipopolysaccharides: A human disease determinant? *Infect Immun* 76(2) (2008) 454-465.
- ²⁴ Pallen MJ and Wren BW. Bacterial pathogenomics. *Nature* 449(7164) (2007) 835-842.
- ²⁵ Espíndola JL y Espíndola MA. "La inteligencia" en Editorial Pearson Educación, *Pensamiento crítico*, México (2005) 5-9.

María Elena Cárdenas Perea
Departamento de Agentes Biológicos
Facultad de Medicina, BUAP
elena.cardenas@correo.buap.mx



© Christophe Duccini, *El último cigarro*.