

Del bombardeo masivo al corte total de comunicaciones pasando por el ataque preventivo

Juan Carlos Codina Escobar

Colaborador Honorario de la Universidad de Málaga en el Departamento de Microbiología. Profesor de EESS en el IES Sierra Bermeja de Málaga
jccodina@uma.es

114

No, no se han equivocado; van a leer un artículo de divulgación científica. El lenguaje belicista del título que lo encabeza no deja de ser una metáfora para tratar una guerra que cotidianamente se establece entre el ser humano y las bacterias patógenas causantes de infecciones. Una guerra que comenzó a cambiar de curso con el descubrimiento de los antibióticos, hecho que supuso un hito importante en la lucha contra las infecciones bacterianas. De hecho, la introducción de los antibióticos en la práctica clínica en la década de los cincuenta permitió la presunción de que las enfermedades infecciosas de origen bacteriano llegarían a ser cosa del pasado. Pero desde su uso, no ha dejado de crecer la resistencia a los mismos, y su transferencia y diseminación entre bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas supone un reto en el tratamiento de las infecciones. Por tanto, de manera paralela, se ha incrementado asimismo la búsqueda de nuevas sustancias antibacterianas que vengán a sustituir, o al menos, a complementar a los antibióticos. Pero existen otras estrategias y aproximaciones diferentes en la lucha contra las bacterias causantes de infecciones. Entre ellas se pueden citar el uso de las vacunas y la inhibición del mecanismo de *quorum sensing*.

La entrada en escena de los antibióticos supuso un descenso importante en las tasas de morbilidad y mortalidad debidas a infecciones bacterianas. Pero sin embargo, es evidente que no han supuesto su eliminación definitiva. De hecho, algunas enfermedades bacterianas a las que se pensaba erradicar con el uso de antibióticos, continúan representando riesgos importantes para la salud pública. Por ejemplo, se estima que la tuberculosis ocasiona aproximadamente tres millones de muertes anuales. Enfermedades que cursan con diarrea, algunas de las cuales están causadas por infecciones bacterianas como es el caso del cólera, continúan afectando a numerosos individuos, con severos y dramáticos efectos sobre la población infantil del tercer mundo. Y lo que puede resultar más preocupante, el notable incremento de bacterias patógenas que presentan multirresistencia a diferentes antibióticos, presentes en muchos casos de infecciones nosocomiales [1].

Las infecciones ocasionadas por bacterias patógenas y la capacidad del hospedador de sobrevivir a la infección puede considerarse como una batalla evolutiva entre las bacterias y la gran diversidad de mecanismos de defensa del hospedador. A lo que habría que añadir la importancia como componente crítico en esta defensa de los integrantes del microbioma que colonizan las mucosas de los tractos respiratorio, genitourinario y gastrointestinal, además de la piel. Las complejas relaciones que se establecen entre las bacterias patógenas, las bacterias de la microbiota y los componentes del sistema inmune del hospedador suponen un área de interés creciente [1].

A esta lucha hemos añadido sustancias antimicrobianas como los antibióticos que ayudan en la eliminación de las infecciones bacterianas. Pero con su uso surge la concomitante resistencia a los mismos por parte de las bacterias patógenas. Un uso que no sólo se ha limitado a la lucha contra enfermedades infecciosas en seres humanos, sino que se ha extendido a través del empleo en veterinaria y agricultura [2]. Existe un conocimiento amplio y demostrado de la participación de transposones, plásmidos y otros elementos genéticos móviles, así como sus interacciones sinérgicas, en el proceso de captura y diseminación de determinantes de resistencia. Si bien la adquisición de material genético exógeno es la fuente principal del desarrollo de resistencia a numerosas clases de antibacterianos, sin embargo, no siempre la adquisición de resistencia se produce por medio de esta vía. Así, la caracterización de un nuevo mecanismo de resistencia a ceftazidima, antibiótico de la clase de las cefalosporinas, en *Burkholderia pseudomallei* ha revelado que dicha resistencia puede provenir también de manera ocasional de la pérdida de genes [3].

Durante mucho tiempo se ha creído que el uso y abuso de antibióticos a elevadas concentraciones producía la selección de las bacterias resistentes. No obstante, se ha comprobado que el uso de concentraciones subletales de antibióticos promueve la variación genética y, así con ello, los propios antibióticos paradójicamente participan en la aparición de la resistencia frente a ellos mismos. Los antibióticos pueden ocasionar cambios genéticos por diferentes vías, entre las cuales se encuentra un incremento de radicales libres en el interior de las células o un estrés oxidativo que induce una respuesta mediante el mecanismo SOS y la consiguiente acción de la polimerasa propensa al error. También pueden dar lugar a un desequilibrio en el metabolismo de nucleótidos, actuar directamente sobre el ADN o inducir la transferencia genética horizontal de elementos conjugativos e integrativos (en inglés ICEs) que codifican resistencia a antibióticos [4].

En definitiva, la pretensión de ganar esta lucha contra las infecciones causadas por bacterias patógenas mediante el bombardeo masivo y, a veces, indiscriminado ha resultado vana. Por ello, se han buscado y desarrollado nuevas estrategias. Entre ellas, se encuentra el otro tratamiento médico más empleado contra las enfermedades infecciosas, las vacunas. Éstas han erradicado completamente o en su práctica totalidad algunas enfermedades, tanto víricas como bacterianas. Así, han provocado un descenso del orden del 95% en la incidencia de la difteria o el tétanos entre otras enfermedades infecciosas bacterianas. A diferencia de los antibióticos, hasta la fecha no se ha demostrado la existencia de ningún mecanismo de resistencia bacteriana frente a las vacunas, lo cual parece estar muy relacionado con sus características y mecanismos funcionales. En primer lugar, las vacunas contienen generalmente diferentes epítomos lo que sugiere que deberían acumularse varias mutaciones antes de que pudieran surgir cepas resistentes. En segundo lugar, al prevenir las infecciones, las vacunas no permiten que las bacterias se multipliquen dentro del hospedador, limitando con ello el proceso de selección de variantes en las fases iniciales de la infección. Y finalmente, a diferencia de los antibióticos, las vacunas no representan una presión selectiva importante en el medio ambiente [5].

Las vacunas resultan pues un componente importante en la lucha contra la resistencia a antibióticos, actuando de manera directa e indirecta. Al promover el desarrollo de inmunidad frente a determinados patógenos bacterianos reducen de forma directa la necesidad de emplear antibióticos contra los mismos. Por otra parte, las vacunas contribuyen a la reducción en el empleo de antibióticos al potenciar la inmunidad de poblaciones y comunidades, deteniendo los niveles de transmisión de bacterias patógenas a individuos potencialmente susceptibles de desarrollar la infección, y, por tanto, limitando el número de infecciones en la población total. Lo cual contribuye a la protección de grupos de alto riesgo de infección, en los cuales el uso de vacunas está contraindicado, como es el caso de pacientes inmunocomprometidos o inmunodeficientes, así como pacientes de cáncer.

Uno de los ejemplos más documentados del empleo de vacunas contra enfermedades infecciosas bacterianas es el de la vacuna PCV7 que confiere inmunidad frente a los siete serotipos más virulentos de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* causantes de la enfermedad invasiva por neumococos (IPD). Su empleo redujo significativamente la incidencia de esta enfermedad, hecho que estuvo ligado a su vez a una reducción de la resistencia a antibióticos en la población bajo estudio [6]. Por tanto, las vacunas son una herramienta útil en la lucha contra las infecciones bacterianas, evitando al mismo tiempo el aumento de la resistencia a antibióticos. Gracias a las nuevas técnicas de vacunación, al empleo de nuevos adyuvantes y a las ciencias ómicas, es posible obtener vacunas contra cualquier tipo de patógeno. Hay muchos programas clínicos en marcha para la obtención de vacunas contra bacterias patógenas que manifiestan un elevado grado de resistencia a antibióticos; sin embargo, todavía no existen vacunas contra las cepas más importantes que manifiestan resistencia múltiple frente a distintos antibióticos. Así pues, el ataque preventivo mediante el empleo de vacunas es una posible estrategia, pero no válida para todos los casos, especialmente cuando se trata de superinfecciones con diferentes tipos de bacterias.

Una estrategia terapéutica alternativa sobre la que se está investigando bastante en los últimos años es la lucha contra las infecciones bacterianas basado en la inhibición del mecanismo de comunicación celular entre bacterias (*quorum sensing*). Este fenómeno de comunicación celular es un fenómeno ampliamente distribuido en bacterias, que lo emplean para coordinar los procesos de expresión génica entre poblaciones locales. Su uso por bacterias patógenas para regular genes implicados en los mecanismos de invasión, defensa y diseminación está bien documentado. El corte de las comunicaciones de los adversarios serviría como una táctica efectiva en la disrupción de las acciones cooperativas entre individuos o grupos. El conocimiento que se ha ido acumulando en los últimos años sobre el hecho de que las bacterias se benefician de las interacciones sociales y de los mecanismos de comunicación intercelular por medio de señales moleculares ofrece una oportunidad de interferir su capacidad de coordinar esfuerzos para invadir e infectar a sus hospedadores. No es nada nuevo, porque las propias bacterias emplean esta estrategia en el mundo microbiano para ganar ventaja sobre sus competidores.

El mecanismo de comunicación celular en bacterias está asociado con la secreción de pequeñas moléculas señal, parecidas a las hormonas de los organismos superiores, que inician respuestas coordinadas en las poblaciones bacterianas. Estas moléculas señal participan directamente en la patogénesis a través de la producción sincronizada de determinantes de virulencia tales como toxinas, proteasas y otros factores que propician la superación del sistema inmune del hospedador. En otros casos, contribuyen a comportamientos y actividades que confieren a las bacterias resistencia a compuestos antimicrobianos, como es el caso del desarrollo de biopelículas. Todos estos sistemas de comunicación celular en bacterias emplean la secreción de pequeñas moléculas señal conocidas como autoinductores. Los más estudiados, aunque lógicamente no los únicos, pertenecen a alguna de las siguientes categorías: (i) acil-homoserina lactonas, empleadas por bacterias Gram-negativas (también denominado autoinductor-1), (ii) péptidos señal usados por bacterias Gram-positivas y (iii) autoinductor-2, empleado por ambos tipos de bacterias. Si se bloquearan estos esfuerzos de coordinación, en teoría, las bacterias perderían su capacidad de organizar el asalto a los sistemas de defensa del hospedador, previniendo el desarrollo de la infección y de la enfermedad. Entre las razones por las cuales la inhibición del mecanismo de *quorum sensing* puede resultar una posible estrategia en la práctica clínica se encuentran su importancia para la virulencia de múltiples especies bacterianas y la baja presión selectiva que suponen para el desarrollo de resistencias, ya que este mecanismo no es esencial para el crecimiento.

A pesar de las dificultades en la identificación de estrategias eficaces en la inhibición del mecanismo de comunicación celular bacteriana, existen ya algunos resultados que permiten considerar esta estrategia como prometedora. Es el caso del cólera, una lacra a nivel mundial en las comunidades que carecen de un sistema adecuado y eficiente de depuración de aguas. *Vibrio cholerae*, la bacteria causante de esta enfermedad, utiliza una compleja vía de comunicación celular que integra dos señales diferentes y separadas en el control de la expresión de factores de virulencia, formación de biopelículas y secreción de proteasas. A diferencia de lo que se observa en muchos otros patógenos, *V. cholerae* cambia de un estado virulento a bajas densidades celulares a un estado de dispersión a alta densidades. Un factor de virulencia importante como la toxina del cólera es inhibida tras la aplicación de autoinductores, mientras que inducen la secreción de una proteasa que lleva a la separación de las bacterias del epitelio intestinal. Así, una posible estrategia terapéutica contra el cólera podría ser la inhibición del mecanismo de comunicación celular cuando las bacterias del cólera se encuentran a bajas concentraciones, promoviendo la represión de la producción de factores de virulencia y facilitando su eliminación del intestino. Duan y March abordaron este problema mediante la clonación y expresión del gen para la sintasa CAI-1 (*cqsA*) de *V. cholerae* en una cepa probiótica de *Escherichia coli* Nissle. Los resultados obtenidos, tanto *in vitro*, con una disminución de la producción de la toxina del cólera, como *in vivo*, con un aumento de la supervivencia de los ratones a los que se aplicó, indican la posible validez de esta estrategia en la lucha contra el cólera [7].

Resulta claro que una sola estrategia en la lucha contra las bacterias patógenas no es la vía a seguir. Cuando hay que tratar urgentemente una infección, los antibióticos siguen siendo el arma elegida; en otros casos, se puede prevenir con el empleo de vacunas. Como en muchos otros aspectos biológicos, una acción combinada de varias aproximaciones es la solución más plausible. Así pues, seguiremos con el bombardeo masivo a base de antibióticos y antimicrobianos, pero combinado con otras vías como el ataque preventivo con vacunas y el corte total de comunicaciones, inhibiendo el mecanismo de comunicación celular bacteriana. A fecha de hoy, la guerra continúa.

Bibliografía citada:

1. Monack, D.M. y Hultgren, S.J. (2013). The complex interactions of bacterial pathogens and host defenses. *Current Opinion in Microbiology*, 16:1-3.
2. de Vicente, A. (2003). Resistencia bacteriana frente a antimicrobianos, ¿los está haciendo inútiles el mal uso y el abuso? *Encuentros en la Biología*, 87: 3-4.
3. Török, M.E., Chantratita, N. y Peacock, S.N. (2012). Bacterial gene loss as a mechanism for gain of antimicrobial resistance. *Current Opinion in Microbiology*, 15:583-587.
4. Blázquez J., Couce, A., Rodríguez-Beltrán, J. y Rodríguez-Rojas, A. (2012). Antimicrobials as promoters of genetic variation. *Current Opinion in Microbiology*, 15(5):561-569.
5. Mishra, R.P., Oviedo-Orta, E., Prachi, P., Rappuoli, R. y Bagnoli, F. (2012). Vaccines and antibiotic resistance. *Current Opinion in Microbiology*, 15:596-602.
6. Hicks, L.A., Harrison L.H., Flannery B., Hadler J.L., Schaffner, W., Craig, A.S., Jackson, D., Thomas, A., Beall, B., Lynfield, R. y cols. (2007) Incidence of pneumococcal disease due to nonpneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998–2004. *Journal of Infectious Diseases*, 196:1346-1354.
7. LaSarre, B. y Federle, M.J. (2013). Exploiting quorum sensing to confuse bacterial pathogens. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 77(1): 73-111.