

15 DE NOVIEMBRE DE 2007

Interrumpiendo la conversación del cólera

Unos investigadores han descifrado el lenguaje molecular que las bacterias del cólera utilizan para coordinar su infectividad. Las bacterias utilizan esta comunicación química para señalarse su presencia, para poder planear como grupo cuándo ser más virulentas y cuándo escapar su huésped para encontrar nuevas víctimas.

Aunque el cólera es raro en los Estados Unidos, es epidémico en partes de África, Asia y Latinoamérica, y la diarrea severa que causa puede conducir a la muerte si no se trata. Los investigadores dicen que al interrumpir la conversación química de las bacterias podrían detener la virulencia del cólera. Sus resultados también ofrecen esperanza de que metodologías similares puedan ser la base de tratamientos eficaces para una amplia gama de otras enfermedades bacterianas.

"Si nuestros estudios con el cólera demuestran que es posible engañar a las bacterias para que reduzcan su virulencia, constituirán la primera demostración que la manipulación de tales conversaciones bacterianas puede ser un tratamiento útil."

— **Bonnie L. Bassler**

La investigadora del Instituto Médico Howard Hughes, Bonnie Bassler y sus colegas en la Universidad Princeton publicaron sus resultados en el número del 15 de noviembre de 2007, de la revista *Nature*.

Bassler y sus colegas han estudiado por mucho tiempo un tipo de conversación química bacteriana conocida como detección de quórum. Este proceso depende de las bacterias que liberen en su ambiente productos químicos de señalización llamados autoinductores, y que posteriormente detecten y respondan a la acumulación de estas moléculas para coordinarse de forma tal de asegurar una infectividad máxima y otros comportamientos grupales.

Habíamos demostrado que el cólera tenía detección de quórum y habíamos producido una forma mutante de cólera que no podía realizar la detección de quórum correctamente, lo que afectaba a la virulencia, dijo Bassler. Este descubrimiento nos dijo que debía haber una molécula autoinductora que esta mutante no podía hacer y que tenía una función en la virulencia, pero no teníamos ni idea qué molécula era.

Bassler explicó que la forma en la que las bacterias del cólera utilizan esa molécula sugirió que podría ser un tratamiento útil. Cuando uno primero se contagia con cólera, las bacterias inmediatamente se pegan al intestino en una estructura llamada biofilm y liberan toxinas, dijo. Durante ese tiempo, se multiplican rápidamente y también liberan la molécula autoinductora. Cuando las bacterias alcanzan números altos de células, la alta concentración de la molécula autoinductora reprime la virulencia y detiene la formación del biofilm, permitiendo que las bacterias se escapen al ambiente para diseminarse a otras personas. Por lo tanto, si pudiéramos aislar y purificar esta molécula, y dársela a las bacterias para hacer que terminen prematuramente la virulencia, pensamos que podría ser utilizada como una metodología de tratamiento.

Mediante sus estudios mutacionales, los investigadores habían identificado el gen que codifica para la enzima que hace la molécula desconocida. Insertaron ese gen en la bacteria intestinal *E. coli*, transformando a la bacteria en una fábrica biológica de grandes cantidades del producto químico. Esa estrategia permitió que purificaran el producto químico, al que llamaron CAI-1, y que pudieran analizar su estructura molecular.

Esta estructura produjo una verdadera sorpresa, dijo Bassler. CAI-1 resultó ser una molécula nueva para la biología. Lo que es más, era una molécula simple, casi como una que se podría comprar en una tienda de abastecimientos químicos. Como no había precedente de esta molécula, sentíamos que teníamos que hacer mucho esfuerzo para demostrar que realmente era la molécula correcta. Para lograrlo, los investigadores crearon CAI-1 sintético y lo introdujeron en cultivos de bacterias de cólera. El CAI-1 sintético reprimió la virulencia en esas células exactamente como lo hacía la molécula natural. Continuando con sus estudios, los investigadores ahora están explorando la forma en la que se produce CAI-1 al analizar la función de la enzima que lo produce.

El éxito de CAI-1 en terminar la virulencia de los cultivos de cólera alentó a Bassler y a sus colegas a probar el producto químico como tratamiento. Luego, deseamos ver si podemos curar un ratón con cólera utilizando CAI-1, dijo. Estos experimentos también nos permitirán contestar algunos interrogantes importantes sobre las propiedades de la molécula. Por ejemplo: ¿perdura en el intestino? ¿es estable? ¿cuál debe ser la dosis? ¿tenemos que modificar la estructura para hacerla más potente o menos potente?

El descubrimiento de CAI-1 también puede inspirar esfuerzos tendientes a controlar la detección de quórum para tratar otras enfermedades bacterianas, dijo Bassler. El cólera utiliza la detección de quórum de una forma distinta a

la mayoría de las otras bacterias, dijo. El cólera causa una infección aguda; se mete en el huésped y entonces tiene que salir, así que su estrategia es utilizar la detección de quórum para reprimir la virulencia cuando las células bacterianas alcanzan números altos. Pero otras bacterias que causan infecciones persistentes utilizan la detección de quórum para activar la virulencia sólo cuando alcanzan números altos -lo que tiene sentido biológico porque quieren esconderse del sistema inmune hasta que se hayan reproducido exitosamente y luego lanzan su ataque en masa-. Por lo tanto, los tratamientos para otras bacterias que tienen como blanco de ataque la detección de quórum se centran en el desarrollo de drogas que bloquean autoinductores. Estas drogas son muy difíciles de hacer y tales esfuerzos todavía no han sido muy exitosos.

Si nuestros estudios con el cólera demuestran que es posible engañar a las bacterias para que reduzcan la virulencia, constituirán la primera demostración que la manipulación de tales conversaciones bacterianas puede ser un tratamiento útil. Le brindará al campo de investigación evidencia sólida de que la detección del quórum es un nuevo blanco terapéutico viable, que es especialmente importante dado el fracaso de tantos antibióticos tradicionales.

Además, acentuó Bassler, cuyo equipo ha resuelto las estructuras de otras moléculas de detección de quórum, el descubrimiento de moléculas de detección de quórum diferentes tales como CAI-1 representa otro paso en un esfuerzo prometedor y productivo de descifrar y manipular el lenguaje químico de las bacterias.

Sabemos que hay moléculas análogas a CAI-1 que son muy específicas de las especies, y también entendemos que hay moléculas que son genéricas y permiten la comunicación entre las especies. Conjuntamente, estas moléculas dan a las bacterias un carácter multicelular. Y el hecho de que estemos comenzando a comprender esta comunicación e incluso aprendiendo a cómo manipularla, tanto para propósitos médicos como industriales, hace que éste sea un momento muy emocionante para este campo de investigación.