

15 DE DICIEMBRE DE 2005

Forma en la que patógenos del género *Rickettsia* entran en las células

Una nueva investigación de un equipo de científicos de Francia y de los Estados Unidos ha identificado la proteína bacteriana y el receptor del huésped que permiten que la *Rickettsia conorii*, patógeno de la fiebre botonosa mediterránea, entre a las células. La comprensión de la forma en la que esta bacteria interactúa con las células de su huésped podría llevar a nuevas estrategias terapéuticas para enfermedades causadas por patógenos relacionados, entre los que se encuentran los causantes de la fiebre botonosa de las Montañas Rocallosas y el tifus.

Pascale Cossart, becaria internacional de investigación del HHMI en el Instituto Pasteur en París, junto con su estudiante postdoctoral Juan Martinez y colaboradores en París y en la Universidad Case Western Reserve, en Cleveland, Ohio, ha identificado el primer receptor para una bacteria del género *Rickettsia*. Sus resultados serán publicados en el número del 16 de diciembre de 2005, de la revista *Cell*.

"Este receptor es una subunidad de un complejo proteico que se encuentra presente principalmente en el núcleo, pero también en el citoplasma de la célula y en la membrana celular."

— Pascale F. Cossart

Las bacterias del género *Rickettsia* son transmitidas por pulgas, garrapatas y piojos a los seres humanos y a otros mamíferos, a los que les pueden causar infecciones peligrosas y a veces fatales. Hay dos tipos de patógenos de tipo *Rickettsia* -el grupo que causa la fiebre botonosa, que incluye a la bacteria *Rickettsia conorii* que estudian Cossart y sus colegas, y el grupo que causa tifus-. Ambos deben vivir dentro de células para sobrevivir. Las bacterias del género *Rickettsia* han sido clasificadas por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID, por sus siglas en inglés) como agentes que pueden ser utilizados como herramientas para el bioterrorismo.

La fiebre botonosa mediterránea se transmite por medio de una garrapata de perro. Los síntomas son generalmente suaves y responden a antibióticos que

acortan el curso de la enfermedad. Pero hay complicaciones serias en un 10 por ciento de las veces, generalmente en pacientes que son mayores o que tienen alguna otra enfermedad subyacente. Si la fiebre botonosa mediterránea no se trata puede ser mortal.

Cossart y su equipo demostraron que la proteína Ku70 de la superficie de células huésped es crítica para que *R. conorii* entre en la célula, convirtiéndole en el primer receptor de *Rickettsia* que se ha identificado. “Este receptor es una subunidad de un complejo proteico que se encuentra presente principalmente en el núcleo, pero también en el citoplasma de la célula y en la membrana celular”, dijo Cossart. “Así que hemos utilizado varias metodologías para establecer nuestros resultados de forma definitiva”. Es probable que Ku70 no sea el único receptor involucrado en la entrada bacteriana, observó.

Los investigadores encontraron que *R. conorii* se une específicamente a Ku70, y que la unión y el reclutamiento de Ku70 a la superficie de la célula huésped son eventos importantes en la invasión de las células mamíferas que realiza *R. conorii*. Además, dado que se ha mostrado previamente que Ku70 controla la muerte celular, los nuevos resultados sugieren que *Rickettsia*, que -al igual que muchos otros parásitos intracelulares- evita la muerte celular para multiplicarse dentro de células vivas, también podría utilizar esta propiedad de su receptor para llevar a cabo una infección exitosa.

“Encontramos que Ku70 interactúa con una proteína bacteriana llamada rOmpB, que está presente en la superficie de la bacteria *Rickettsia*”, dijo Cossart. “El mecanismo que subyace esta interacción sigue siendo poco claro, así que ahora estamos investigando la forma en la que rOmpB, expresada por *R. conorii*, interactúa con Ku70 y permite la entrada bacteriana”.

Su equipo ya ha mostrado que Ku70 tiene que estar presente en ciertas regiones bien organizadas de la membrana celular llamadas balsas, y que el modificador proteico llamado ubiquitina modifica a Ku70 tan pronto como las bacterias interactúan con él. Este paso es crítico para la entrada a la célula. “Todavía se desconoce si otra *Rickettsia* y otros patógenos utilizan Ku70 como receptor”, dijo Cossart.