

19 DE ABRIL DE 2007

Es mejor ser malo para las bacterias

Para un patógeno que intenta sobrevivir en la jungla microbiana, lo mejor es ser el más malo.

Esa conclusión se basa en los primeros experimentos que investigan la forma en la que la selección natural influye en la transmisión de enfermedades infecciosas. El resultado de esos experimentos desafía viejas asunciones de que los patógenos evolucionan hasta llegar a ser menos infecciosos, dijo el becario internacional de investigación del Instituto Médico Howard Hughes, Brett Finlay, que se encuentra en la Universidad de British Columbia, en Vancouver.

"Sabíamos por nuestro trabajo previo que todos estos factores de virulencia se están moviendo. Lo que este trabajo muestra es que existe una presión de selección, que es la capacidad de transmitir enfermedades de huésped a huésped."

— **B. Brett Finlay**

La investigación, publicada en el número de Internet del 19 de abril de 2007, de *Current Biology*, descubrió que genes que aumentan la virulencia de bacterias son favorecidos claramente por la supervivencia evolutiva. Numerosas especies de bacterias que causan enfermedades comparten estos factores de virulencia y los utilizan para fabricar un sistema de armas común. El estudio ofrece un nuevo modelo para que los científicos estudien la transmisión de cualquier enfermedad infecciosa y, dijo Finlay, podría ayudar a identificar nuevos blancos de ataque terapéuticos para bloquear la diseminación de patógenos.

Lo que hacemos en este artículo es estudiar algo nunca estudiado antes, que es la forma en la que la transmisión evoluciona para permitir que las bacterias pasen de huésped a huésped, dijo Finlay.

Durante la última década, el laboratorio de Finlay ha descubierto un complejo molecular asombroso que muchas bacterias virulentas, entre las que se encuentran cepas patógenas de *E. coli*, emplean para infectar las células

mamíferas. Las bacterias utilizan este complejo, llamado sistema de secreción tipo III, para hacer que una célula huésped construya un portal en su superficie y después introduce un conjunto de proteínas infecciosas en las células huésped a través de un conector tipo tubo. Un grupo de genes bacterianos está detrás del armamento virulento.

Las bacterias que causan la peste bubónica, infección por *Pseudomonas aeruginosa*, la fiebre tifoidea y la disentería bacteriana poseen similares sistemas de secreción tipo III. Estas bacterias pueden compartir sus genes de virulencia, pasándolos entre individuos en un proceso conocido como transferencia génica horizontal, que ha ayudado y fomentado la evolución microbiana desde el principio.

Según Finlay, se puede comparar al fenómeno con el compartir archivos. Las bacterias tienen su propio Internet, dijo. Pueden descargar las secuencias genéticas de las otras. Los científicos pueden determinar fácilmente qué genes son los más populares al mirar el número de especies microbianas que los han descargado. Los genes comunes a múltiples especies se consideran importantes para la supervivencia a largo plazo. Se favorecen los genes que permiten que los microbios infecciosos se diseminen a cuantos huéspedes sea posible.

Lo que hace contagiosa a una cepa patógena de *E. coli* son los factores de virulencia, que son elementos genéticos móviles que permiten que el ADN sea transmitido de organismo a organismo, dijo Finlay. Sabíamos por nuestro trabajo previo que todos estos factores de virulencia se están moviendo. Lo que este trabajo muestra es que existe una presión de selección, que es la capacidad de transmitir enfermedades de huésped a huésped. Previamente, los microbiólogos que estudiaban enfermedades infecciosas se habían centrado en la enfermedad, pero deseábamos observar la forma en la que la enfermedad influye en su capacidad infecciosa. Es decir, la antigua metodología se centraba en la forma en la que estos genes intercambiables contribuyen a la enfermedad de un huésped. Ahora sabemos que la ventaja que les dan a las bacterias repugnantes en el primer huésped contribuye para llegar al huésped siguiente -así que ser malo es bueno-.

Finlay y su equipo, entre los que se encuentran los autores principales Mark Wickham y Nat Brown, crearon un modelo de selección natural que demuestra la forma en la que genes del sistema de secreción tipo III contribuyen a la adaptación de un organismo. Para sus experimentos, utilizaron bacterias conocidas como *Citrobacter rodentium*, que infecta a ratones utilizando los mismos factores de virulencia que utiliza *E. coli* (tales como *E. coli* enteropatógena y enterohemorrágica) para causar enfermedades en seres humanos. Mediante el uso de una cepa de ratón que muere durante la infección por *C. rodentium*, el equipo expuso a grupos de ratones al patógeno normal o a las versiones en las cuales distintos tipos de genes de secreción tipo III habían sido eliminados. Esto produjo varios grados de patogenicidad, yendo de leve a fatal.

Los investigadores llevaron a cabo una serie de experimentos en los cuales los ratones fueron infectados, después expuestos a ratones no infectados, que a su vez fueron expuestos a más ratones no infectados. No estábamos interesados en callejones sin salida -las infecciones adquiridas tenían que poder diseminarse más-, explicó Finlay.

Los científicos analizaron los patrones de transmisión de las enfermedades y encontraron que las cepas de bacterias con un daño mayor en sus genes de virulencia eran las más lentas en diseminarse de un huésped a otro. La cepa del patógeno con todos sus genes de virulencia intactos fue la que se diseminó más rápido. Las cepas de patógenos que carecían de la capacidad de inyectar cualquier proteína en el huésped eran totalmente incapaces de diseminarse entre los huéspedes, lo que sugirió que estos genes de virulencia intercambiables son esenciales para la diseminación.

En la prueba final, se alimentó a los ratones con un caldo que contenía una mezcla de partes iguales de bacterias normales y bacterias que contenían genes de armamento defectuosos. Después de 72 horas, se colocó a estos ratones con ratones no infectados el tiempo suficiente como para que se disemine una cepa moderadamente defectuosa de bacterias. Los ratones recientemente infectados fueron colocados con otro grupo de ratones no infectados por 24 horas. Luego ese grupo de ratones recientemente infectados fue expuesto a otro grupo fresco. El proceso fue repetido hasta lograr 10 repeticiones o detenido dos generaciones después de que las bacterias defectuosas desaparecieran de la infección. Al examinar cuántos ciclos de infección llevó para que las bacterias normales se apoderaran y eliminaran por competencia a las bacterias cuyos factores de virulencia habían sido dañados, los investigadores pudieron determinar la contribución relativa de cada gen de virulencia a la supervivencia de las especies.

Los resultados mostraron que el patógeno normal siempre supera a las cepas defectuosas, que desaparecieron de la infección con una velocidad determinada por la severidad de sus defectos en virulencia. Finlay dijo que los resultados demuestran que cada uno de los genes involucrados en el armamento infeccioso ofrece una clara ventaja de supervivencia a las bacterias.

El punto clave es que ahora podemos estudiar la transmisión de enfermedades, lo que realmente no habíamos logrado antes. Los métodos se podrían utilizar para modelar la transmisión de cualquier agente infeccioso y eso nos da una nueva capacidad de comprender las enfermedades, dijo Finlay. Pero esto también podría ser importante para tratamientos. Ahora que podemos estudiar la transmisión, estamos buscando otros genes que estén involucrados y sobre los cuales no sabemos nada actualmente. Todos estos genes podrían convertirse en blancos de ataque para bloquear la transmisión de enfermedades infecciosas.