

27 DE AGOSTO DE 2004

El estreptococo infecta a los seres humanos impidiendo la coagulación sanguínea

Las bacterias estreptocócicas pueden infectar a los seres humanos mediante la utilización de una enzima bacteriana que “ataca” al sistema de coagulación sanguínea, según indica un nuevo trabajo de investigación realizado por científicos del Instituto Médico Howard Hughes.

En los estudios publicados en el número del 27 de agosto de 2004, de la revista *Science*, los investigadores establecen que la enzima estreptoquinasa es responsable de la habilidad del patógeno de infectar a los seres humanos a pesar de que presenta poca actividad contra otros mamíferos.

"No pensaba realmente que esto funcionaría porque parecía poco probable que, dado que la patogenicidad parecía ser un proceso tan complejo, un factor pudiera tener un efecto tan dramático por sí mismo."

— David Ginsburg

Los científicos alteraron genéticamente cepas de ratones para hacer que los animales fueran susceptibles a la infección por estreptococos. Dicen que su estrategia delinea una nueva metodología para el desarrollo de modelos animales para microbios específicos de humanos. También es posible que la investigación lleve a una nueva comprensión de los factores que permiten que las bacterias desarrollen especificidad con el huésped, dijeron los investigadores.

El investigador del Instituto Médico Howard Hughes, David Ginsburg, condujo el equipo de investigación, el cual incluía a la autora principal Hongmin Sun y a sus colegas en la Universidad de Michigan y en la Universidad de Lund, en Suecia.

“La comprensión de por qué las bacterias en general son específicas de especies ha sido un problema importante durante mucho tiempo”, dijo Ginsburg. “Y esta especificidad de especies había obstaculizado mucho

nuestra capacidad para desarrollar un modelo animal para bacterias específicas de humanos tales como el estreptococo grupo A, que es un patógeno humano importante”.

Ginsburg dijo que el logro de Hongmin Sun de construir un ratón transgénico susceptible a la infección por estreptococo representa un paso importante no sólo hacia la comprensión de las infecciones de esa bacteria, sino también hacia la apertura de una vía hacia estudios similares con otras bacterias.

Al infectar a su huésped humano, el estreptococo grupo A secreta su propia estreptoquinasa, que activa la forma humana de la enzima plasminógeno. El plasminógeno, a su vez, disuelve los coágulos sanguíneos al degradar la proteína fibrina. Un interrogante importante era la función que tenía la estreptoquinasa en la patogenicidad total de la bacteria, dijo Ginsburg.

Para desarrollar el ratón “humanizado” que sería vulnerable a la estreptoquinasa bacteriana, Sun unió el gen para el plasminógeno humano a una secuencia de ADN reguladora que normalmente activa al gen que codifica para una proteína de la sangre de ratón, llamada albúmina. Esta proteína se produce en grandes cantidades en el animal. El resultado fue un ratón transgénico que producía cantidades significativas de plasminógeno humano.

Para mostrar que el plasminógeno humano era funcional en los ratones, Sun cruzó los ratones transgénicos con otra cepa en la cual los genes plasminógenos endógenos habían sido suprimidos. Esta cruce esencialmente restauró la función del plasminógeno en los ratones resultantes. En experimentos de tubo de ensayo, Sun también demostró que la estreptoquinasa actuaba sobre el plasminógeno humano de los ratones transgénicos para disolver coágulos de sangre al igual que si estuviera actuando sobre un coágulo humano.

“Sin embargo, el experimento crítico fue cuando Hongmin infectó la piel de estos ratones transgénicos con bacterias estreptococos correspondientes al grupo A”, dijo Ginsburg. “Descubrió que las bacterias eran mucho más tóxicas para estos ratones que para los ratones normales. Esto coincidía con la idea de que la estreptoquinasa era un componente importante de la patogenicidad de estreptococos”.

“No pensaba realmente que esto funcionaría porque parecía poco probable que, dado que la patogenicidad parecía ser un proceso tan complejo, un factor pudiera tener un efecto tan dramático por sí mismo”, dijo.

En experimentos adicionales, los investigadores encontraron que cuando quitaban el gen de la estreptoquinasa de las bacterias estreptococos grupo A, había poca diferencia en su infectividad entre los ratones normales y los transgénicos.

Tales estudios han llevado a Ginsburg y a sus colegas a teorizar que la estreptoquinasa “ataca” al sistema humano de formación de coágulos para fines contagiosos propios de las bacterias. “La teoría es que las bacterias

producen una infección local y comienzan a crecer. Muchos de los productos bacterianos, así como nuestras células inmunes, activan al sistema de coagulación humano, que evolucionó en parte como defensa contra tal infección”, dijo Ginsburg. “Este sistema produce coágulos en los vasos sanguíneos alrededor de la infección, cerrando los caminos que las bacterias utilizarían para diseminarse. Sin embargo, la estreptoquinasa bacteriana evita este sistema haciendo que el coágulo de sangre se disuelva de modo que las bacterias puedan diseminarse”.

Efectivamente, cuando los investigadores evitaron la defensa de la coagulación al inyectar el estreptococo directamente en la circulación sanguínea de ratones normales y transgénicos, ambos presentaron una susceptibilidad similar a la infección. En otro experimento diseñado para demostrar la importancia defensiva del sistema de coagulación, los investigadores administraron una sustancia derivada de veneno de serpiente que degrada a otra proteína involucrada en la coagulación, fibrinógeno, descubriendo que el tratamiento aumentaba de gran forma la mortalidad de los ratones debida a esta infección por estreptococo.

La importancia de la estreptoquinasa para los estreptococos grupo A podría extenderse a muchas otras bacterias específicas de seres humanos que han desarrollado sus propias enzimas distintivas que activan al plasminógeno, dijo Ginsburg. Además, dijo, los resultados destacan la carrera armamentista evolutiva entre las bacterias y los seres humanos.

“Obviamente sería ventajoso si pudiéramos mutar nuestro plasminógeno de modo que todavía funcionara y a pesar de eso fuera resistente a una estreptoquinasa bacteriana”, dijo Ginsburg. “Pero entonces las bacterias podrían mutar su estreptoquinasa para persistir. Por lo tanto, se puede ver la forma en la que una especie bacteriana y un huésped se entrelazan en esta danza evolutiva y evolucionarían de forma diferente a otras parejas bacteria-huésped -finalizando con una multiplicidad de variantes de estreptococos, una para cada huésped-.

“Este mecanismo evolutivo funciona probablemente para muchos otros factores de patogenicidad, no sólo para la estreptoquinasa, y probablemente subyazca a la especificidad de especies de todas las clases de organismos infecciosos”, dijo Ginsburg.

Tales resultados también sugieren que variaciones sutiles en los genes plasminógenos en seres humanos podrían explicar parcialmente las diferencias en la susceptibilidad a ciertas infecciones de las distintas personas. Por lo tanto, dijo, su laboratorio está explorando las variaciones genéticas del sistema de coagulación sanguínea que podrían afectar los factores de riesgo a infecciones. “A pesar de que, en este momento, esto es pura especulación podría ser posible en última instancia adaptar el tratamiento de infecciones al patrón de variabilidad genética de los genes de coagulación u otros factores de patogenicidad”, dijo Ginsburg.