

02 DE FEBRERO DE 06

Se entienden nuevos detalles de la infección tuberculosa

Unos científicos de la India, conducidos por un becario internacional de investigación del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), han identificado cinco genes claves que permiten que *Mycobacterium tuberculosis* adquiera el hierro que necesita para mantener el crecimiento y promover la infección.

“El ataque de los genes de este grupo representa una buena estrategia para prevenir la tuberculosis y otras infecciones micobacterianas”, dijo Rajesh S. Gokhale, becario internacional de investigación del HHMI en el Instituto Nacional de Inmunología de Nueva Deli, India, e investigador principal del estudio. “Como algunos de estos genes están conservados a lo largo de muchas familias bacterianas relacionadas, son blancos de ataque prometedoros de drogas destinadas a tratar la tuberculosis y otras enfermedades bacterianas”.

"El ataque de los genes de este grupo representa una buena estrategia para prevenir la tuberculosis y otras infecciones micobacterianas."

- Rajesh S. Gokhale

La bacteria *tuberculosis*, que infecta a más de un tercio de los habitantes del mundo, es una de las causas principales de muerte y enfermedad en todo el mundo.

Gokhale y sus colegas publican sus resultados en una publicación adelantada en Internet el 30 de enero de 2006, en *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Cuando *M. tuberculosis* infecta a seres humanos, establece residencia en células inmunes llamadas macrófagos. Para sobrevivir en este duro ambiente, las micobacterias, como muchos otros tipos de bacterias,

necesitan de hierro para realizar funciones que mantienen la vida, como la creación de proteínas y la síntesis de nucleótidos para formar ADN. Sin embargo, el hierro libre no se encuentra fácilmente en un ambiente intracelular. Para obtener este raro elemento, la mayoría de las bacterias fabrican y secretan compuestos químicos llamados sideróforos que buscan hierro en el ambiente.

Los sideróforos -compuestos químicos utilizados por las bacterias para buscar hierro en su ambiente celular- fueron descubiertos hace más de 50 años, pero los genes involucrados en agregar la larga cadena de lípidos de anclaje que permite que *M. tuberculosis* lo haga más eficientemente, continúa siendo un misterio.

Las micobacterias han desarrollado sideróforos con colas de cadenas de lípidos que les permiten explotar el sistema de tráfico de lípidos del macrófago para capturar hierro de forma más eficiente. En lugar de utilizar sideróforos que difunden libremente, las micobacterias anclan sus sideróforos a las membranas lipídicas por medio de una larga cola de ácidos grasos. Después de que estos sideróforos se unen al hierro dentro del macrófago, la cola de lípidos hace que el hierro se vuelva lo suficientemente “pegajoso” como para permitir la entrega al mismo compartimiento de los macrófagos donde se esconden las micobacterias.

Con la utilización de datos de microarreglos, la literatura disponible y la intuición, el grupo de Gokhale identificó la localización de los cuatro genes que producen la cola de lípidos después de observar que la expresión de los genes aumentaba significativamente en respuesta a concentraciones bajas de hierro. El gen que se requiere para la síntesis del núcleo del sideróforo, llamado *mbt-1*, funciona de la misma forma, por lo tanto, el equipo de Gokhale llamó al nuevo locus *mbt-2* y a los nuevos genes *mbtK*, *mbtL*, *mbtM* y *mbtN*.

“Ahora que se han identificado los genes principales del sideróforo y sus funciones, la comprensión de la vía biosintética proporciona una oportunidad para desarrollar pequeñas moléculas inhibitorias que puedan utilizarse como drogas antituberculosas”, dijo Gokhale. Su equipo ya ha determinado que algunos de los genes del grupo *mbt-2* están conservados a lo largo de varias especies bacterianas que causan distintas enfermedades pulmonares, de piel y de órganos. Dado que los genes *mbt-1* también están conservados a lo largo de muchas familias bacterianas, los genes *mbt* parecen ser blancos de ataque antibacterianos ideales para tratar la tuberculosis y otras infecciones bacterianas, dijo.