

02 DE DICIEMBRE DE 05

El evitar los biofilms podría ayudar a combatir la tuberculosis

Unos investigadores del HHMI han identificado un gen que permite que las micobacterias -que causan tuberculosis y lepra- formen biofilms. Los biofilms bacterianos ayudan a las micobacterias a resistir los tratamientos. Pero los investigadores encontraron que cuando micobacterias muy relacionadas con los patógenos de la tuberculosis y de la lepra carecen de una proteína clave, los biofilms maduros no se pueden formar. La interrupción del gen que produce esta proteína, conocida como GroEL1, podría ayudar a tratar o prevenir estas temibles enfermedades.

Para descifrar la función de la proteína en la construcción del biofilm, Graham F. Hatfull, profesor del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en la Universidad de Pittsburgh, estableció una colaboración con el investigador del HHMI William R. Jacobs Jr., quien se encuentra en la Facultad de Medicina Albert Einstein. Descubrieron que GroEL1 supervisa la producción de un conjunto particular de ácidos grasos llamados ácidos micólicos, que son necesarios para el crecimiento del biofilm.

Hatfull se encuentra entre los 20 científicos de toda la nación que han recibido 1 millón de dólares del HHMI para ayudar a transmitir el entusiasmo por la investigación a las salas de clases de ciencia. Trabaja con estudiantes universitarios y de escuela secundaria del área de Pittsburgh para identificar bacteriófagos, virus comunes que infectan las bacterias. Un bacteriófago que infecta a *Mycobacterium smegmatis*, prima no patogénica de *Mycobacterium tuberculosis*, ayudó a iniciar el estudio que Hatfull y Jacobs publican en el número del 2 de diciembre de 2005, de la revista *Cell*.

"La comprensión de los biofilms es importante porque las bacterias en biofilms son tolerantes a la mayoría de los antibióticos, y esta tolerancia es un problema importante para el control de la tuberculosis."

- **Graham F. Hatfull**

“Hemos definido a uno de los primeros genes y mecanismos a través de los cuales las micobacterias forman biofilms”, dijo Hatfull. “La comprensión de los biofilms es importante porque las bacterias en biofilms son tolerantes a la mayoría de los antibióticos, y esta tolerancia es un problema importante para el control de la tuberculosis”, explicó.

La tuberculosis infecta a una de cada tres personas en todo el mundo y mata a miles todos los días en países del tercer mundo. Las infecciones también pueden persistir sin que sean detectadas durante toda la vida. “Los biofilms podrían desempeñar una función importante en la forma en la que la bacteria de la tuberculosis misma puede esconderse y protegerse de las drogas y de los mecanismos efectores de eliminación del sistema inmune. Quizás la bacteria permanece en un biofilm en alguna parte del cuerpo”, sugirió Jacobs. “Si sucede esto, la comprensión de la formación del biofilm proporcionará nuevas formas de desarrollar drogas más eficaces para luchar contra la tuberculosis y otras infecciones por micobacterias”.

Los biofilms están relacionados con la resistencia antibiótica en algunas infecciones bacterianas, incluyendo infecciones respiratorias de *Streptococcus* y *Pseudomonas*. Para las bacterias, los biofilms son una herramienta de supervivencia importante -que consiste en capas comunales de células bacterianas unidas a una superficie líquida o sólida-

Persisten de forma obstinada, obstaculizando el tratamiento con antibióticos. Físicamente, un biofilm forma una estructura más fuerte y menos accesible que una colonia de bacterias agrupadas sin estructura. Y metabólicamente, se cree que las células del biofilm funcionan en un modo de ahorro energético.

“Las bacterias han desarrollado muchas formas de entrar en esta fase de latencia y una forma son los biofilms”, dijo Jacobs. “Todavía no estamos seguros de lo que sucede con la bacteria de la tuberculosis, pero este trabajo descubre la función, que se esperaba pero que no tiene precedentes, de una proteína que se ha sabido por mucho tiempo estaba involucrada en la producción de fagos, llamada GroEL1”.

El estudio actual de Jacobs y Hatfull comenzó con la observación inesperada del estudiante postdoctoral de Hatfull, Anil Ohja, de que una cepa de *Mycobacterium smegmatis* infectada con virus no podía formar biofilms apropiados. El virus, micobacteriófago Bxb1 -llamado Bombardero del Bronx por Jacobs después de que lo aisló de la tierra de su propio jardín en el Bronx, en Nueva York- integra su ADN en el centro del gen GroEL1 de la micobacteria. Esta integración interrumpe la producción de la proteína GroEL1, que pertenece a una clase de proteínas conocidas como chaperonas que ayudan a formar y a dirigir otras proteínas dentro de la célula.

A pesar de que otra proteína chaperona, GroEL2, es esencial para el crecimiento de micobacterias, la cepa que no tenía GroEL1 pudo crecer de forma abundante mientras flotaba en cultivos líquidos. A diferencia de la proteína GroEL2, chaperona de “mantenimiento” general que ayuda a que las proteínas de la célula se plieguen correctamente, GroEL1 tiene una función especializada. Sin ella, las micobacterias no podrían construir biofilms maduros y con texturas.

Para descubrir la forma en la que una proteína chaperona podría influir distintas fases del crecimiento, Ohja comparó las proteínas generadas por cepas de micobacterias con GroEL1 y sin ella. Demostraron que sin la chaperona, las células carecían de una pieza clave de su maquinaria de síntesis de ácidos grasos. Entonces el grupo comparó los perfiles de ácidos grasos de las dos cepas. Las bacterias sin GroEL1 produjeron menos ácidos grasos en general y ninguno de los ácidos micólicos particulares que se requieren para producir un biofilm.

“Estos estudios enfatizan que la síntesis de ácidos grasos es un proceso altamente regulado que depende del estado de crecimiento fisiológico de las células”, dijo Hatfull. Dijo que los investigadores deben estudiar más para descubrir la forma en la que la chaperona causa el cambio en la producción de ácido micólico pero es probable que proporcione de un interruptor molecular en la maquinaria de síntesis.

Mycobacterium tuberculosis también tiene dos genes GroEL, y su proteína GroEL1 es idéntica en un 90 por ciento a GroEL1 de *M. smegmatis*. Aun cuando todavía no hay evidencia directa de que *M. tuberculosis* forma biofilms, Hatfull y Jacobs dicen que es muy probable que las dos proteínas GroEL1 actúen de formas similares para cambiar la síntesis del ácido micólico -hipótesis que planean estudiar después-. El mismo mecanismo también podría estar tener lugar en *M. ulcerans* y *M. leprae*, que causan enfermedades dolorosas y que desfiguran.