

04 DE NOVIEMBRE DE 99

Una grieta en la armadura de la tuberculosis

Uno de los microbios más mortíferos del mundo, *Mycobacterium tuberculosis*, la bacteria que causa la tuberculosis (TB), ha puesto en sobreaviso a los investigadores sobre una potencial grieta en su armadura. Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) han identificado una molécula lipídica que debe ser producida por *M. tuberculosis* para infectar los pulmones de ratón.

"Los singulares lípidos de *M. tuberculosis* probablemente jueguen un papel clave, convirtiendo a la bacteria en el patógeno más exitoso del mundo-ya que ha infectado a más de un tercio de la población del planeta", dijo William Jacobs, un investigador del HHMI en el Colegio de Medicina Albert Einstein. "Este trabajo es el primero en establecer definitivamente que lípidos exportados son requeridos para el crecimiento de la bacteria en los pulmones".

"Lo que realmente distingue a la tuberculosis como a un patógeno es que pasa de persona a persona por infección aérea, pero primero tiene que invadir los pulmones para propagarse", dijo Jacob. "Si entendiéramos cómo la TB se propaga en los pulmones tendríamos una mejor idea acerca de cómo combatir a la infección".

"Si entendiéramos cómo la TB se propaga en los pulmones tendríamos una mejor idea acerca de cómo combatir a la infección."

- William R. Jacobs Jr.

La rápida aparición de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a medicamentos le ha dado mayor importancia a la necesidad de desarrollar nuevas vías para frenar la infección de TB. Una ruta seguida por Jacobs y sus colegas es entender a nivel molecular cómo *M. tuberculosis* invade a los pulmones y prospera, modificando un ambiente que de otra manera sería hostil. Con el tiempo, observaciones de tales estudios podrían preparar el camino para mejorar las vacunas y los medicamentos destinados a prevenir la TB,

enfermedad que mata por año a más gente que el SIDA o la malaria.

En estudios publicados en el número del 4 de noviembre de 1999, de la revista *Nature*, Jacobs y sus colegas Jeffery Cox y Bing Chen, del Colegio de Medicina Albert Einstein y Michael McNeil, de la Universidad del Estado de Colorado, insertaron pedazos de ADN que interrumpen a los genes, llamados transposones, en localizaciones aleatorias en el genoma de *M. tuberculosis*. Cada transposón crea una mutación que lleva una secuencia característica de ADN que puede ser identificada más tarde-por lo tanto, el nombre de la técnica es "mutagénesis mediada por transposones".

Posteriormente, los científicos infectaron ratones con cepas mutantes de la bacteria, cada una de las cuales contenía un característico ADN marcado. Tres semanas más tarde, recolectaron las bacterias de los pulmones de los ratones y buscaron cepas de bacterias que no habían prosperado. Rápidamente centraron su atención en tres cepas mutantes de *M. tuberculosis* que no prosperaron en los pulmones de los ratones, a pesar de ser capaces de crecer en el hígado y en el bazo. Examinando de cerca las mutaciones, notaron que las tres cepas contenían mutaciones en una región del genoma de la tuberculosis donde se sabe que están ubicados los genes responsables de la producción del glicolípido fenólico PDIM (phthiocerol dimycocerosate), que es un componente de la pared celular de la bacteria.

"En ese momento, no obstante, sólo habíamos demostrado que las mutantes no crecían en los pulmones", dijo Jacobs. "Pero cuando cultivamos la bacteria en agar, descubrimos que formaban colonias distintivas, que indicaban biosíntesis defectuosa de la pared celular".

El bacilo de la TB tipo salvaje forma colonias planas y con nervaduras en agar, pero las colonias mutantes lucían llamativamente diferentes. "Parecían el Centro Pompidou de París, con los caños recorriendo todo el exterior del edificio", explicó Jacobs.

Nuevos experimentos revelaron que dos de las cepas mutantes de la bacteria no podían sintetizar PDIM. La tercera mutante producía niveles normales de lípidos. No obstante, estudios adicionales revelaron que esta mutante contenía un gen defectuoso, llamado *mmpL7*, y que no podía transportar PDIM afuera de la célula bacteriana, donde el lípido aparentemente ayuda al proceso de la infección.

"Este descubrimiento estableció que PDIM es requerido para la virulencia y que tiene que ser exportado desde la célula", dijo Jacobs. "Lo que es particularmente excitante acerca del descubrimiento de la mutante *mmpL7* es que el gen es miembro de una familia de doce genes altamente homólogos. Postulamos que todos estos genes están involucrados en la exportación de los lípidos específicos de este bacilo. Creemos que seremos capaces de determinar la función de todos estos lípidos y de obtener un entendimiento significativamente mayor de la patogénesis del bacilo de la tuberculosis", dijo

Jacobs.

Jacobs especuló que los lípidos podrían jugar un papel clave en la capacidad del bacilo para superar a los macrófagos, que son células del sistema inmune que merodean por los pulmones, fagocitando y desmenuzando a las bacterias invasivas.

"El desafío será el comprender si estos lípidos son un arma ofensiva o defensiva", dijo Jacobs. "¿Estos lípidos están protegiendo al bacilo de alguna función asesina del macrófago? ¿O estas bacterias están usando a estos lípidos para lanzar un ataque ofensivo contra el macrófago?"