

Una cepa patógena de *Escherichia coli* se vale de jeringas moleculares para infectar el intestino

E*scherichia coli* es una bacteria que coloniza el intestino de los seres humanos desde su nacimiento, estableciendo una relación benéfica tanto para ella como para su hospedero. Junto con otras bacterias, forma parte de la microbiota intestinal que contribuye a que se dé sin problemas el proceso digestivo y a que exista una modulación adecuada de la respuesta inmune.

Las cepas de *E. coli* que conforman dicha microbiota son inocuas y mantienen una relación simbiótica con el organismo durante toda la vida. Sin embargo, a lo largo de la evolución, algunas de estas bacterias han adquirido atributos de virulencia específicos que les confieren la capacidad de adaptarse a nuevos nichos.

La cepa *Escherichia coli* enteropatógena (EPEC, por sus siglas en inglés) es el agente causal predominante de diarrea en niños que viven en países en vías de desarrollo (ésta puede ocasionarles la muerte, principalmente a los de menos de dos años); en México representa un problema de salud pública importante.



Estudian como actúa bacteria causante de diarrea

En su genoma, EPEC tiene lo que se ha definido como islas de patogenicidad. La isla LEE (Locus of Enterocyte Effacement) contiene un grupo de 40 genes responsables de codificar las proteínas que conforman un sistema de secreción denominado tipo III, inyectisoma o jeringa molecular, una estructura semejante a una jeringa a través de la cual se inyectan las proteínas efectoras de virulencia en las células epiteliales del intestino (enterocitos); es decir, las proteínas que originan la enfermedad.

Un grupo de investigación del Departamento de Genética Molecular del Instituto de Fisiología Celular, encabezado por Bertha González Pedrajo, estudia la manera en que se ensambla el sistema de secreción tipo III y el mecanismo mediante el cual se inyectan los efectores de virulencia desde el citoplasma de EPEC hasta el citoplasma de los enterocitos.

“Nos interesó mucho trabajar con esta cepa de *E. coli*, porque es una de las principales causas de muerte infantil por diarrea en países en vías de desarrollo”, dice González Pedrajo.

Durante el proceso de infección, EPEC produce dos tipos de proteínas: unas conforman las jeringas, a través de las cuales son inyectadas las otras, las proteínas efectoras causantes de la enfermedad.

Cada una de las jeringas de EPEC (se ha calculado que hay entre 10 y 15 por bacteria) es una estructura macromolecular, de 100 nanómetros de longitud, constituida por alrededor de 20 proteínas, que tiene que atravesar tres barreras lipídicas: las dos membranas características de las bacterias Gram negativas, como *E. coli*, y la membrana de las células epiteliales del intestino.

Etapas de la infección

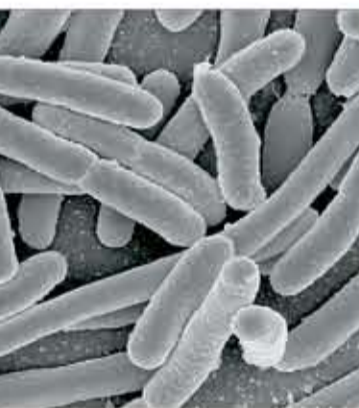
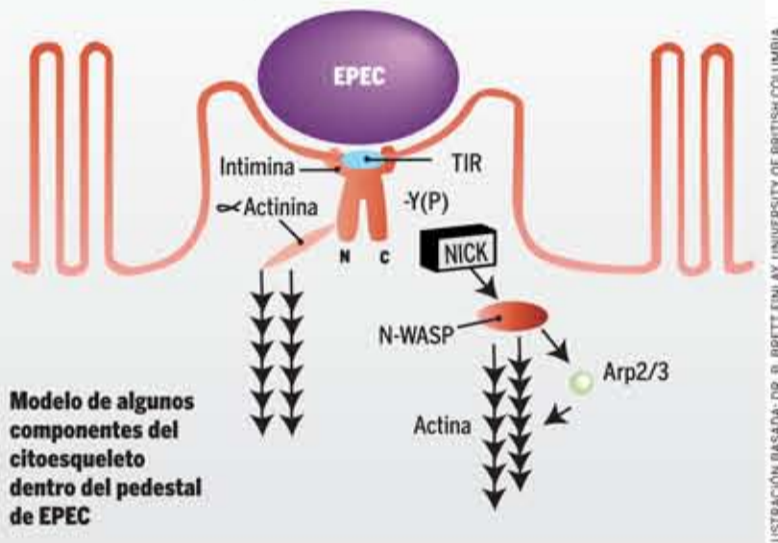
El epitelio intestinal está cubierto de microvellosidades que incrementan la superficie de absorción de los nutrientes de los alimentos. Cuando EPEC llega al intestino, se adhiere a los enterocitos con unos largos filamentos llamados fimbrias; después se forma la jeringa molecular, se inserta en la superficie de los enterocitos y a través de ella se secretan las proteínas que destruyen las microvellosidades de la zona circundante y causan una lesión histológica característica conocida como AE (Attachment/Effacement, “Adherencia/Eliminación”).

Entre los efectores de virulencia que se secretan, la proteína Tir (Translocated intimin receptor) desempeña un papel primordial.

“Una vez inyectada en el citoplasma de los enterocitos —explica la in-

PROCESO INFECCIOSO

En la etapa del proceso infeccioso conocida como formación del ‘pedestal’ de EPEC, participan numerosas proteínas, tanto bacterianas como de las células hospederas



Transmisión y prevención

Como ocurre con otras enterobacterias, la transmisión de EPEC es por la vía oral-fecal, mediante manos, agua o alimentos, por lo que su prevención requiere mejores condiciones higiénicas y sanitarias. Para evitar la elevada tasa de morbilidad y mortalidad por infección por EPEC en países en desarrollo, es necesario tener un diagnóstico microbiológico eficaz y oportuno.

investigadora—, Tir se inserta en la membrana celular, donde funciona como el receptor de EPEC. Una región de dicha proteína queda expuesta hacia la superficie de los enterocitos y se une a la intimina, una proteína que está en la membrana externa de la bacteria, de tal modo que se da una adherencia íntima entre la bacteria y las células intestinales. A partir de este momento comienza la siguiente etapa del proceso infeccioso: la formación del ‘pedestal’. En ella participan numerosas proteínas, tanto bacterianas como de las células hospederas.”

La interacción entre Tir y la intimina promueve la acumulación de la proteína actina del citoesqueleto de los enterocitos y la polimerización de ésta en filamentos muy largos que se acumulan debajo del sitio donde se adhirió la bacteria. A medida que los

filamentos de actina se hacen más largos se forma una estructura tipo ‘pedestal’ que alcanza hasta 10 micrómetros de longitud, con la bacteria adherida en el extremo distal.

Diversos factores

A pesar de que se desconocen los mecanismos específicos mediante los cuales se desencadena la diarrea inducida por EPEC, se ha propuesto que ésta puede deberse a diversos factores. Uno, como ya se dijo, es la lesión AE, que destruye las microvellosidades del epitelio y, por ello, hace que disminuya la capacidad de absorción de nutrientes en el intestino. Por otra parte, los efectores secretados afectan el citoesqueleto de los enterocitos, así como distintas vías de señalización, y de esta manera inhiben la respuesta inmune del organismo.



Bertha González Pedrajo

Es bióloga por la Facultad de Ciencias, y maestra y doctora en Investigación Biomédica Básica por el Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, donde se desempeña como investigadora titular “A” de tiempo completo.

Entre 2000 y 2003 hizo una estancia posdoctoral en el Departamento de Biofísica y Bioquímica Molecular, en la Universidad de Yale, en Estados Unidos (en la la-

boratorio del doctor Robert M. Macnab).

Es profesora de Bioquímica y Biología Molecular en la Facultad de Medicina. Ha recibido becas de la UNAM, el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y la Asociación Fulbright. Además, ha publicado numerosos artículos originales en revistas especializadas. Desde 1998 pertenece al Sistema Nacional de Investigadores.

Las proteínas efectoras de virulencia interfieren con múltiples procesos celulares; algunas modifican las uniones estrechas, que son complejos de proteínas que comunican a todas las células epiteliales del intestino y que se encargan de controlar el flujo de iones y moléculas. La perturbación de las uniones estrechas genera un aumento de la permeabilidad paracelular, con lo cual se destruye la función de la barrera intestinal.

Otras proteínas bacterianas secretadas llegan hasta las mitocondrias, afectando las funciones energéticas de las células; o bien se dirigen a otros organelos como el aparato de Golgi y el núcleo, alterando procesos como la división celular. “Bacterias como EPEC han desarrollado proteínas que mimetizan las funciones de las proteínas de los enterocitos. Al penetrar en una célula, estas proteínas bacterianas se apoderan de lo que se conoce como vías de transducción celular e intervienen con su función original”, comenta González Pedrajo.

ATPasa

La ATPasa es una enzima que forma parte del aparato secretor y provee la energía necesaria para el proceso de secreción de efectores y, por lo tanto, para la biosíntesis del inyectisoma.

“Ahora bien —señala González Pedrajo—, si se causa una mutación en el gen de la isla de patogenicidad que codifica la ATPasa, no se produce dicha energía química, no hay inyectisoma ni secreción y, por ello, no hay virulencia. Es decir, mediante la mutación o eliminación de genes esenciales para el funcionamiento del sistema de secreción se producen en el laboratorio cepas mutantes de EPEC que dejan de ser patógenas. Una de nuestras líneas de investigación se refiere a la caracterización del mecanismo de acción y funcionamiento de la ATPasa.”

La investigación que se lleva a cabo en el Instituto de Fisiología Celular está encaminada a conocer los mecanismos moleculares que participan en la biogénesis del inyectisoma y en la secreción de efectores de virulencia a través de éste. Dado que el sistema de secreción tipo III es indispensable en la patogénesis de diferentes géneros bacterianos, como *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella* y *Yersinia*, la información generada permitirá entender mejor los mecanismos mediante los cuales múltiples microorganismos causan enfermedad.

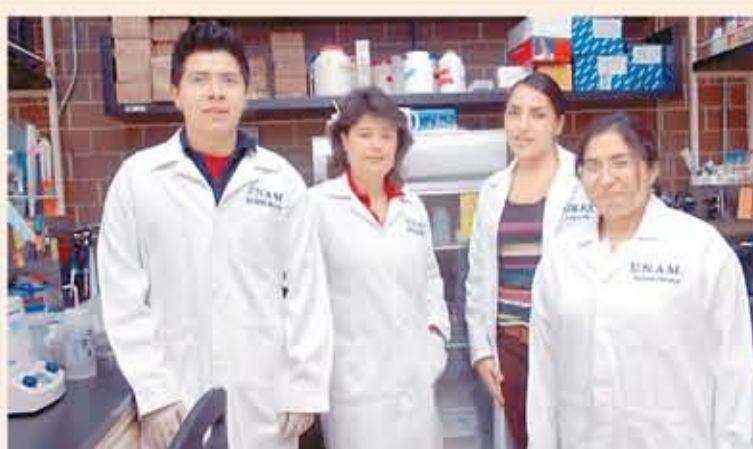
“A largo plazo esperamos utilizar esta información en el diseño de estrategias profilácticas, ya que el sistema de secreción tipo III constituye un blanco terapéutico ideal en el que, a diferencia de los antibióticos convencionales, se afectaría específicamente la bacteria patógena, sin dañar la microbiota intestinal”, finaliza la investigadora. (Leonardo Huerta Mendoza)

Colaboradores

El equipo de colaboradores de González Pedrajo está integrado por la doctora Norma Espinosa y por los estudiantes Ángel Andrade, Aurora Castañeda, Miguel Díaz, Elizabeth García, Julia Monjarás y Mariana Romo.

MÁS INFORMACIÓN

Teléfono: 5622-5965
Correo electrónico:
bpedrajo@ifc.unam.mx



EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

Barrera

Una de las barreras que debe atravesar el inyectisoma en su biosíntesis es la pared celular bacteriana, polímero formado por carbohidratos y péptidos. En el laboratorio, el grupo de investigación identificó una enzima que se encarga de digerir la pared celular, permitiendo el paso del inyectisoma.

Al respecto, la investigadora apunta: “Estamos caracterizando la actividad de esta enzima y estudiando qué papel desempeña en la formación del sistema secretor.”