

Bacterias que causan diarrea a los bebés...

El caso de la *Escherichia coli* enteropatógena

Alejandro Huerta Saquero, Ricardo Oropeza y Edmundo Calva (Miembro de la Academia de Ciencias de Morelos), Instituto de Biotecnología UNAM, Cuernavaca, Morelos

El hombre y otros mamíferos estamos colonizados por una extensa, compleja y dinámica colección de microorganismos. Sorprendentemente, ¡más del 90% del número de células en un humano adulto son microbianas y sólo el 10% son humanas!

Uno de los ambientes más grandes y más complejos en donde se albergan los microbios es el tracto gastrointestinal humano. Se calcula que tan solo en el interior de la boca existen cerca de 200 especies, mientras que en el estómago predomina un ambiente casi estéril. Sin embargo, a partir de este punto, la flora microbiana se incrementa: aproximadamente 100 millones de bacterias están presentes en el intestino delgado, mientras que viven entre cien mil millones y un billón de bacterias en el colon. Además de ser muchas, son muy variadas: en dicha zona se han encontrado 30 géneros distintos. De éstos, los principales son anaerobios obligados (bacterias que no pueden vivir en presencia de oxígeno), siendo el género *Bacteroidetes* el predominante.

La relación de los seres humanos con las bacterias nos permite obtener beneficios tales como absorber nutrimentos, mantener el sistema inmune innato y desarrollar las funciones intestinales. No obstante, dada la gran diversidad microbiana presente en el tracto gastrointestinal, los microorganismos deben competir por espacio y los nutrimentos, lo cual los obliga a colonizar nuevos nichos ecológicos; sólo aquellos que pueden adaptarse a tales condiciones logran sobrevivir.

Una de las especies presentes en la *microbiota* (conjunto de microbios presentes en cierto nicho ecológico) intestinal es la bacteria *Escherichia coli* (*E. coli*), la cual es una bacteria comensal que proporciona beneficios como la producción de vitaminas y el desdoblamiento de nutrimentos, que son absorbidos en el intestino. Sin embargo, a lo largo de la evolución, algunas variedades de *E. coli* adquirieron, mediante un proceso llamado *transferencia horizontal*, información genética proveniente de microorganismos diferentes que las volvió *patógenas*; es decir, capaces de dañar a su huésped.

La familia de bacterias patógenas A/E

E. coli enteropatógena (EPEC), *E.*

coli enterohemorrágica (EHEC) y *Citrobacter rodentium* forman parte de una familia de patógenos que provocan una lesión característica en el epitelio intestinal (las células que recubren el intestino), llamada lesión A/E (lesión de adherencia y eliminación). Las bacterias destruyen las *microvellosidades* de las células intestinales y forman *pedestales microscópicos* sobre los cuales se adhieren (Figs. 1 y 2). EPEC y EHEC son patógenos de humano, mientras que *C. rodentium* infecta ratones.

Principalmente en países en vías de desarrollo, EPEC suele provocar diarrea a niños menores de dos años, con mayor prevalencia en bebés menores de seis meses. En México se estima que del 17 al 19% de los casos de diarrea infantil son provocados por esta bacteria. Una de las principales características de la infección por EPEC es que provoca diarrea acuosa. Los niños infectados también presentan vómito y fiebre. El periodo de incubación va de 3 a 24 horas después de que las bacterias son ingeridas en agua o alimentos contaminados.

El primer contacto

Cuando EPEC es ingerida, pasa a través del estómago hacia el intestino, donde se adhiere al epitelio al reconocer ciertas sustancias como el bicarbonato, proveniente del páncreas. En esta etapa de la infección, EPEC forma micro-colonias sobre las células del intestino (los enterocitos), a los que adhiere mediante unas estructuras proteicas parecidas a pelos, llamadas *pili formadores de mechones* (BFP, por sus siglas en inglés). Esta primera etapa de la infección por EPEC se conoce como adherencia localizada.

Una bella pieza de ingeniería bacteriana: el Sistema de Secreción tipo 3

EPEC adquirió "paquetes" de información genética a lo largo de la evolución, entre los que destaca una isla de patogenicidad llamada Locus de destrucción del Enterocito (LEE, por sus siglas en inglés), y adquirió también genes que codifican para proteínas de virulencia denominadas "efectoras".

La isla de patogenicidad LEE lleva la información necesaria para formar un Sistema de Secreción Tipo Tres (SST3) o "inyectisoma" (Fig. 2), el cual lo podemos imaginar como una "jeringa molecular" compuesta por alrededor de 20 proteínas diferentes, ensambladas sobre las membranas interna y externa de la bacteria y que se prolonga como una aguja hacia el exterior. La aguja del SST3 se prolonga mediante una estructura tubular hueca formada por

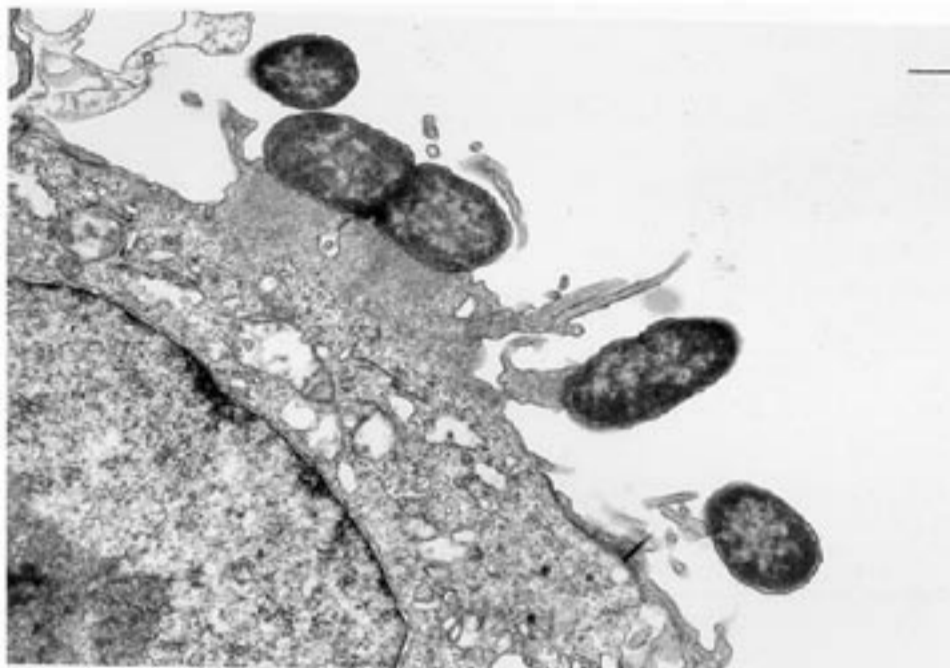


Fig. 1. Micrografía electrónica de la interacción entre EPEC y una célula epitelial. Nótese la formación de pedestales bajo el sitio de unión de la bacteria.

proteínas, que interactúan con la membrana del enterocito y forman un poro, lo que permite que EPEC "inyecte" a la célula intestinal las proteínas efectoras. Los efectos inducidos en el enterocito por las proteínas efectoras conllevan a la formación de la lesión A/E descrita anteriormente. La adhesión íntima a los pedestales le confiere a los patógenos A/E la ventaja de permanecer como bacterias extracelulares evitando ser arrastradas por la inminente consecuencia de su infección, la diarrea.

El inyectisoma en acción

La primera proteína efectora inyectada a la célula del intestino a través del SST3 de EPEC se llama Tir, la cual se acopla a la membrana del enterocito y sirve como recep-

tor para una proteína de membrana externa de la bacteria llamada Intimina, con la cual interactúa fuertemente. ¡Este es un caso extraordinario, en el que un patógeno inyecta su propio receptor a la célula del hospedero con el cual interactúa! La interacción estrecha entre Tir e Intimina permite que la bacteria se adhiera íntimamente al enterocito e inicie la formación de los pedestales de actina. Tir participa en la modificación de las funciones normales de la célula hospedera, con la finalidad de unir íntimamente la bacteria al enterocito y sirve como un transmisor de señales adicionales para el desarrollo de la infección.

Tir no es la única proteína efectora que es inyectada en las células del intestino. A la fecha, se han

descrito cerca de 21 proteínas de EPEC secretadas vía el SST3. Cada una de estas proteínas ejerce una gran variedad de cambios en la fisiología normal de la célula intestinal, como la alteración de las vías de transducción de señales, la alteración de las uniones estrechas intercelulares, la degradación y rearreglo de microtúbulos, entre muchas otras. De hecho, estos estudios forman parte de la llamada *microbiología celular*, pues las alteraciones que causan las bacterias en las células del hospedante nos han permitido entender mejor las estructuras y el funcionamiento de dichas células.

La diarrea ¿le trae algún beneficio a EPEC?

El síntoma primario de la infección

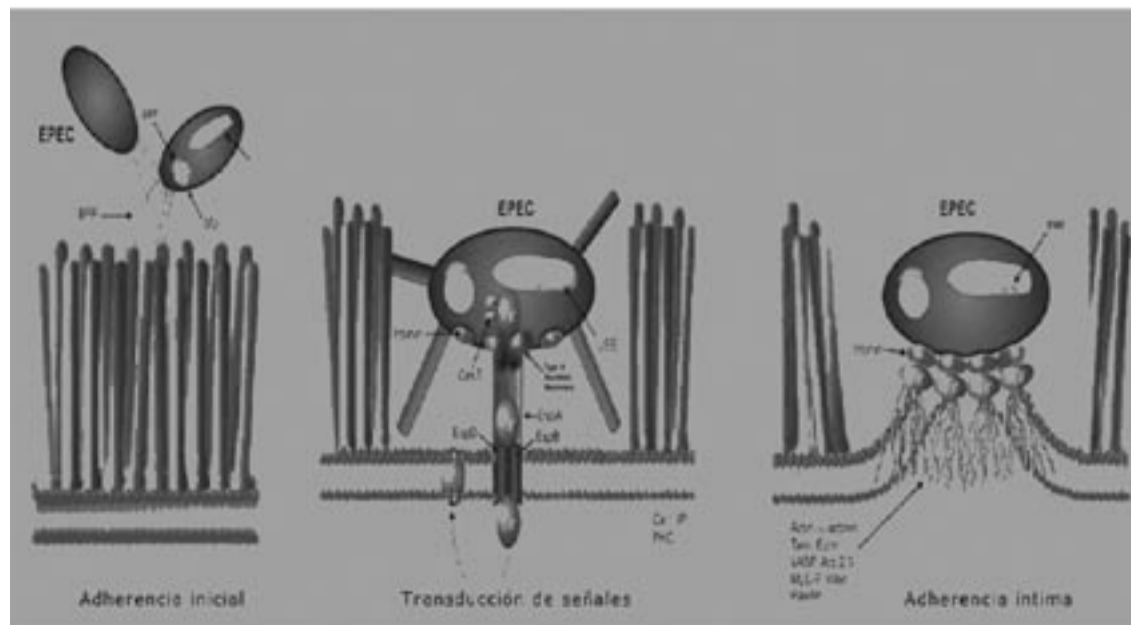


Fig. 2. Pasos de la infección por EPEC y formación de la lesión A/E (adherencia y eliminación)



¿Comentarios y sugerencias?, ¿Preguntas sobre temas científicos? CONTÁCTANOS:
edacmor@ibt.unam.mx

causada por los patógenos A/E es la diarrea. La diarrea es el resultado de una alteración en la absorción y secreción de iones y solutos a lo largo del epitelio intestinal, seguido por el movimiento de agua con la finalidad de restaurar las concentraciones óptimas de iones. La pérdida de las *microvellosidades* del epitelio intestinal y la consecuente disminución del área de superficie de absorción provocada por EPEC, contribuyen a la generación de la diarrea. Además, se han descrito otros factores importantes, como la secreción activa de iones, el incremento de la permeabilidad intestinal y la inflamación intestinal. Indiscutiblemente, la diarrea inducida por los patógenos A/E constituye un mecanismo que les confiere una ventaja competitiva sobre la flora intestinal normal, pues estos patógenos son capaces de establecer una interacción íntima con los *enterocitos* permaneciendo adheridos a la superficie intestinal, mientras que otras bacterias son arrastradas por el flujo intestinal.

Consideraciones finales

Es indispensable el establecimiento de protocolos de prevención, diagnóstico y tratamiento oportunos y eficaces, a fin de evitar la infección y sobre todo la muerte de los pequeños infectados por EPEC.

En cuanto a la prevención, un punto clave para evitar infecciones por EPEC y otras bacterias enteropatógenas es promover y apoyar la lactancia materna desde el nacimiento y durante los primeros años de vida de los bebés. La leche materna, además de proveer de todos los nutrimentos necesarios, también contiene anticuerpos y agentes antibacteriales que reducen la posibilidad de colonización por bacterias patógenas en el tracto digestivo de los bebés. Durante la ablactación (cuando se introducen los alimentos sólidos a los bebés), es primordial el cuidado de la higiene en la preparación de los alimentos. A nivel hospitalario, es necesario establecer estudios epidemiológicos de las infecciones gastrointestinales, identificar focos de infección y reducir al máximo la proliferación de este riesgo biológico. Finalmente, no podemos dejar de enfatizar la importancia fundamental de la investigación a nivel molecular, sobre los mecanismos que utilizan las bacterias para causar enfermedades, pues ello, tarde o temprano, permitirá generar nuevos antimicrobianos, vacunas y métodos de diagnóstico.

Para actividades recientes de la Academia y artículos anteriores puede consultar:
www.acmor.org.mx





La Academia de Ciencias de Morelos A.C. y el Centro Universitario Anglo Mexicano (CUAM) invitan al

XXII Congreso de Investigación CUAM-ACMor



Jueves 12 de mayo de 2011

09:00 a 10:30 hrs: Mesa Redonda. "La Química y Yo"

10:30 a 12:30 hrs: Congreso Académico: **Exposición de los trabajos** por los alumnos participantes en cada una de las áreas. Secundaria: en el CEAM, Preparatoria en el CUAM

12:30 a 13:30 hrs: Conferencia Magistral "Nanotecnología"

16:00 a 19:00 hrs: Seminario para profesores-asesores sobre "Metodología de la Investigación"

Viernes 13 de mayo de 2011

09:00 hrs: Inauguración.

9:30 a 12:00 hrs: EXPOSICIÓN Y EVALUACIÓN DE PROYECTOS- Secundaria: en el CEAM, Preparatoria en el CUAM

12:00 a 13:30 hrs: Segunda ronda de evaluación.

14:30 hrs: Ceremonia de clausura y premiación.

Es el congreso de mayor tradición en el Estado y pionero a nivel nacional



El jurado está formado por investigadores de alto nivel, varios de ellos miembros de la ACMor. **Este evento es clasificatorio para las Expociencias Nacionales y Expociencias Internacionales, así como otros eventos Internacionales de Milset** www.milset.org



Los ganadores tendrán derecho a una **beca**, otorgada por la Academia Mexicana de Ciencias, para un "Verano de la Investigación"

Informes

www.cuam.edu.mx www.acmor.org.mx

Lic. Alma Ayala
Presidenta del Comité Organizador
almaaaya@gmail.com
aayala@hicuam.cuam.edu.mx
(777) 316 2339

M. en B. Alma Caro
Secretaria Ejecutiva de la ACMor
almadcaro@yahoo.com.mx
Celular (777) 155 7221 Tel. (777) 311 0888

Sedes

Nivel secundaria: **CEAM** (ubicado en contra esquina del CUAM)
Nivel preparatoria: **CUAM**
Calle Luna 44, Jardines de Cuernavaca
Cuernavaca, Morelos 62360
Tel. 777 315 6888; 777 316 2389 y Fax 777 322 3400

Se presentarán 222 trabajos de 53 escuelas tanto públicas como privadas de 6 estados de la República



Este evento es co-patrocinado por el CCyTEM a través del proyecto MOR-2009-C02-120757 del Fondo Mixto CONACyT-Gobierno del Estado de Morelos.