

Principios básicos en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades infecciosas

A PATOGENIA MICROBIANA

Perspectiva molecular de la patogenia microbiana David A. Relman y Stanley Falkow

DIVERSIDAD DE LAS RELACIONES ENTRE EL SER HUMANO Y LOS MICROORGANISMOS

La flora microbiana del ser humano facilita la adquisición de nutrientes y la extracción de energía a partir de los alimentos, estimula la diferenciación terminal (posnatal) de la estructura y la función de las mucosas y potencia los sistemas inmunitarios tanto innato como adaptativo.

regula el metabolismo intermediario, procesa sustancias químicas ingeridas y proporciona cantidades pequeñas de factores de crecimiento accesorios para el ser humano

La composición y las capacidades funcionales de la flora microbiana indígena evolucionan generalmente de manera ordenada a medida que la dieta, el entorno hormonal, otros factores del ambiente y diversas perturbaciones ocasionales de carácter ecológico inducen sus efectos sobre un contexto genético humano específico y diverso

ATRIBUTOS DE LOS PATÓGENOS MICROBIANOS

- 1) introducirse en el huésped humano;
- 2) establecerse (que incluye la competición satisfactoria con los microorganismos indígenas);
- 3) conseguir nutrientes;
- 4) evitar o sortear las defensas innatas del huésped y su potente sistema inmunitario
- 5) por encima de todo, replicarse; 6) diseminarse, si fuera necesario hacia su localización más apropiada, y 7) finalmente, ser transmitido a un nuevo huésped susceptible

TABLA 1-2 Ejemplos de determinantes de virulencia codificados por plásmidos y fagos

MICROORGANISMOS	FACTOR DE VIRULENCIA	FUNCIÓN BIOLÓGICA
Virulencia codificada por plásmidos		
<i>Escherichia coli</i> enterotoxigeno	Enterotoxinas termolábil y termoestable	Activación de la adenilato/guanilato ciclasa en el intestino delgado, con diarrea
	CFA/I y CFA/II	Factores de adherencia/colonización
<i>E. coli</i> extraintestinal	Hemolisina	Citotoxina
<i>Shigella</i> spp. y <i>E. coli</i> enteroinvasivo	Productos genéticos implicados en la invasión	Induce la internalización por parte de las células epiteliales intestinales
<i>Yersinia</i> spp.	Factores de adherencia y productos genéticos implicados en la invasión	Adherencia/invasión
<i>Bacillus anthracis</i>	Factor de edema, factor letal y antígeno protector	El factor de edema tiene actividad adenilato ciclasa; el factor letal es una metaloproteasa que actúa sobre las moléculas de señal del huésped
<i>Staphylococcus aureus</i>	Toxina exfoliativa	Causa necrólisis epidérmica tóxica
<i>Clostridium tetani</i>	Neurotoxina tetánica	Bloquea la liberación
<i>Staphylococcus aureus</i>	Toxina exfoliativa	Causa necrólisis epidérmica tóxica
<i>Clostridium tetani</i>	Neurotoxina tetánica	Bloquea la liberación del neurotransmisor inhibitorio, con espasmos musculares
Virulencia codificada por fagos		
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Toxina de la difteria	Inhibición de la síntesis de proteínas por parte de las células eucariotas
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Toxina eritrogénica	Erupción cutánea de la escarlatina
<i>Clostridium botulinum</i>	Neurotoxina botulínica	Bloqueo sináptico de la liberación de acetilcolina, con parálisis flácida
<i>E. coli</i> enterohemorrágico	Toxina de tipo Shiga	Inhibición de la síntesis proteica por las células eucariotas
<i>Vibrio cholerae</i>	Toxina del cólera	Estimula la adenilato ciclasa en las células del huésped

CFA, antígeno del factor de colonización.

Datos tomados de Elwell LP, Shipley PL. Plasmid-mediated factors associated with virulence of bacteria to animals. Annu Rev Microbiol. 1980;34:465-496; Cheetham BR, Katz ME. A role for bacteriophages in the evolution and transfer of bacterial virulence determinants. Mol Microbiol. 1995;18:201-208.

DATO 1

La primera secuencia genómica completa de mi microorganismo extracelular, *H. influenzae*, fue descrita en 1995. Desde entonces se han publicado las secuencias genómicas completas de más de 2.900 bacterias y microorganismos Archaea en bases de datos públicas

REGULACIÓN DE LA PATOGENICIDAD BACTERIANA

El control coordinado de la patogenicidad incorpora el importante concepto de regulón. Un regulón es un grupo de operones o de genes individuales controlados por un regulador común, generalmente un activador o represor de proteínas.

la regulación de la virulencia de mi patógeno microbiano único aparece magnificada por la coexistencia de múltiples sistemas de interacción (cruce de líneas) y por regulones en el interior de regulone

Por ejemplo, *P. aeruginosa* contiene genes para 55 sensores y 89 reguladores de respuesta, mientras que *El. pylori* contiene genes para 4 sensores y 7 reguladores de respuesta.

TABLA 1-3 Ejemplos de sistemas reguladores de la virulencia bacteriana

MICROORGANISMO	GEN(ES) REGULADOR(ES)	ESTÍMULOS AMBIENTALES	FUNCIONES REGULADAS
<i>Escherichia coli</i>	<i>drdX</i> <i>fur</i>	Temperatura Concentración de hierro	Pili asociados a pielonefritis Toxina de tipo Shiga, sideróforos
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>bvgAS</i>	Temperatura, condiciones iónicas, ácido nicotínico	Toxina pertussis, hemaglutinina filamentosa, adenilato ciclasa, otros
<i>Vibrio cholerae</i>	<i>toxR</i>	Temperatura, osmolaridad, pH, aminoácidos	Toxina del cólera, pili, proteínas de la membrana externa
<i>Yersinia</i> spp.	<i>loci lcr</i> <i>virF</i>	Temperatura, calcio Temperatura	Secreción de proteínas efectoras Adherencia, invasividad
<i>Shigella</i> spp.	<i>virR</i>	Temperatura	Invasividad
<i>Salmonella typhimurium</i>	Genes <i>pag</i>	pH	Virulencia, supervivencia de los macrófagos
<i>Staphylococcus aureus</i>	Genes <i>agr</i>	Densidad celular	Hemolisinas α y β , toxina del síndrome del shock tóxico 1, proteína A

Datos tomados de Miller JF, Mekalanos JJ, Falkow S. Coordinate regulation and sensory transduction in the control of bacterial virulence. *Science*. 1989;243:916-922; Mekalanos JJ. Environmental signals controlling the expression of virulence determinants in bacteria. *J Bacteriol*. 1992;174:1-7.