

Aplicaciones de las toxinas microbianas y los factores de virulencia

Mamá, la tía Sarah solía tener esas graciosas líneas entre los ojos y parecía malhumorada, pero ahora han desaparecido. ¿Qué ha pasado?

Antes de



Después



Shelley M. Payne

Departamento de Biociencias Moleculares
Universidad de Texas en Austin
EE.UU.

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

Aplicaciones de las toxinas microbianas y los factores de virulencia

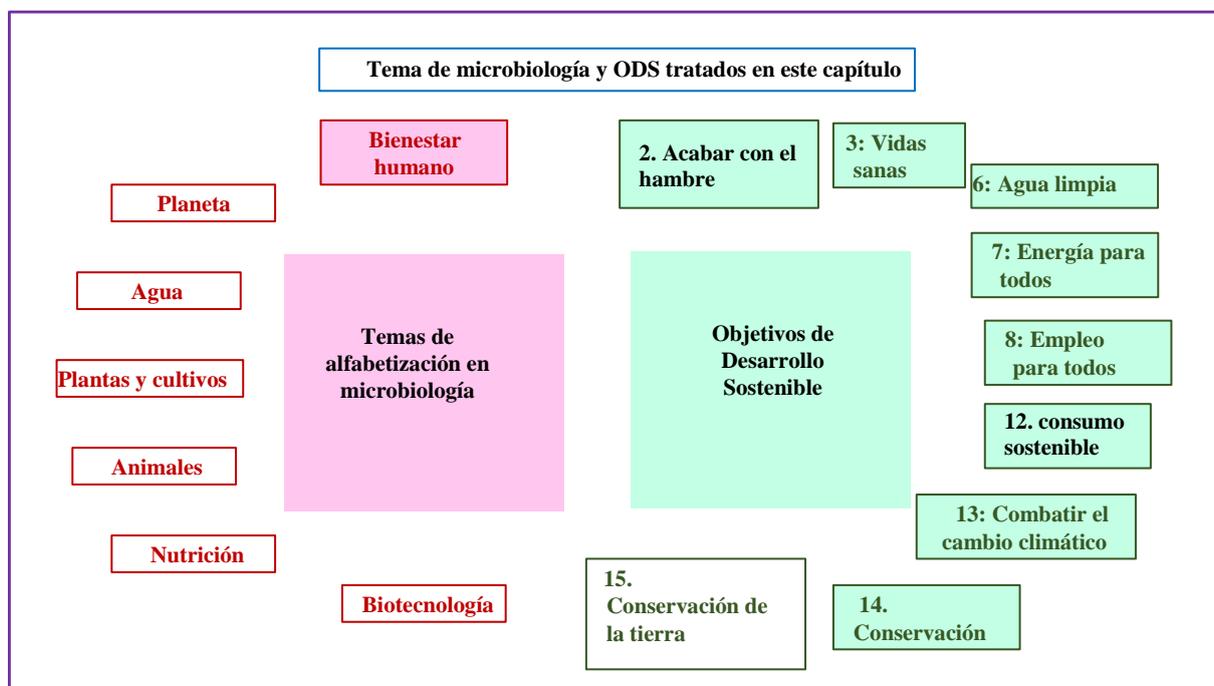
Sinopsis

Cuando pensamos en el impacto de los microbios en la salud humana, a menudo los dividimos en microbios "buenos" y microbios "malos". Los microbios buenos, nuestro microbiota, viven en las superficies de nuestro cuerpo y en nuestros intestinos y aportan numerosos beneficios (véase la *Sección 2, Bienestar humano* para un tratamiento más detallado de este tema). Refuerzan nuestro sistema inmunitario, contribuyen a la nutrición y ayudan a protegernos de los microbios nocivos o patógenos. La mayoría de los microbios que encontramos en nuestra vida son beneficiosos o neutros, pero de vez en cuando encontramos patógenos. Estos microbios tienen características que les permiten adherirse o invadir, evitar el sistema inmunitario del huésped y, en algunos casos, producir toxinas que dañan o matan las células de su huésped. En realidad, la línea divisoria no está tan clara. Algunos miembros de nuestro microbiota pueden traspasar las barreras superficiales y causar daños, sobre todo si el sistema inmunitario se ha debilitado. Y hay patógenos que pueden instalarse durante un tiempo sin que nos demos cuenta de que están ahí. El resultado de estos encuentros depende tanto del microbio como del huésped. Al estudiar cómo los patógenos causan enfermedades, los científicos han descubierto que algunas de sus toxinas pueden domesticarse y utilizarse con fines beneficiosos.

La microbiología y el contexto social

La microbiología: mejorar la salud y el bienestar humanos; utilizar la biotecnología.

Cuestiones de sostenibilidad: vidas sanas.



Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

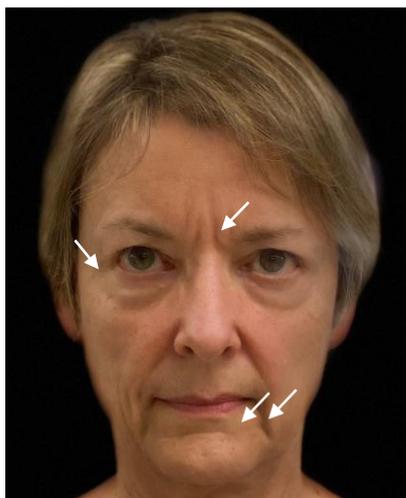
Aplicaciones de las toxinas microbianas y los factores de virulencia: la Microbiología

1. Toxina del botulismo. Muchos patógenos bacterianos producen toxinas que dañan las células o tejidos humanos. Uno de los más conocidos es el *Clostridium botulinum*, causante del botulismo. El consumo de alimentos contaminados con la toxina producida por esta bacteria provoca una parálisis muscular que, si afecta a la respiración, puede causar la muerte. Otra forma de la enfermedad está asociada a la ingestión de esporas, una forma estable de la bacteria, que se encuentran en el suelo y pueden contaminar plantas o miel cruda, por ejemplo. Las esporas germinan, y la bacteria crece y produce la toxina en el intestino. Esta forma de la enfermedad se da con mayor frecuencia en los lactantes.

Los primeros brotes de botulismo se describieron a finales del siglo XVIII y se atribuyeron al consumo de salchichas contaminadas. La bacteria y la enfermedad deben su nombre al latín *botulus*, que significa salchicha. Las prácticas modernas de enlatado y conservación eliminan el patógeno o impiden su crecimiento, pero todavía se dan casos poco frecuentes de botulismo. Generalmente se asocian a enlatados caseros, en los que no se ha calentado lo suficiente, o al botulismo infantil, que se produce cuando el bebé ingiere la bacteria en la comida o la bebida.

La toxina actúa uniéndose a la unión neuromuscular, el punto en el que el nervio se conecta con el músculo y controla cuándo éste se contrae. La unión de la toxina impide que el nervio estimule el músculo, que permanece flácido e incapaz de contraerse. Esto puede causar dificultad para tragar, problemas de visión, dificultad para respirar, debilidad muscular y parálisis. La gravedad de los síntomas depende de la cantidad de toxina. Cuando la toxina se ingiere, puede extenderse por todo el cuerpo y afectar a varios sitios.

El uso beneficioso de la toxina fue iniciado por un oftalmólogo, Alan Scott, que trabajaba en tratamientos para la visión doble y otras afecciones asociadas a la contracción incorrecta de los músculos oculares. Probó a inyectar cantidades extremadamente pequeñas de la toxina en el músculo afectado. La toxina provocó la relajación del músculo y permitió una visión más normal. La toxina, comercializada como Botox, también se ha utilizado para tratar espasmos musculares graves, estrabismo (ojos bizcos) y migrañas crónicas. El uso más famoso del Botox es la reducción de las arrugas causadas por el movimiento muscular: las líneas de la frente como las que tenía la tía Sarah en la foto del "antes", las líneas de la risa y las patas de gallo en los ojos. La toxina paraliza o relaja esos pequeños músculos y reduce la apariencia de las arrugas. También se utiliza en los bordes de los labios para relajar los pequeños músculos y hacer que los labios parezcan más grandes y carnosos. Dado que la toxina se adhiere muy fuertemente a su objetivo, los efectos del Botox pueden durar semanas o incluso meses. La toxina botulínica es una toxina extremadamente peligrosa, pero controlando cuidadosamente la cantidad y la localización de la toxina, se puede evitar la contracción de músculos específicos.



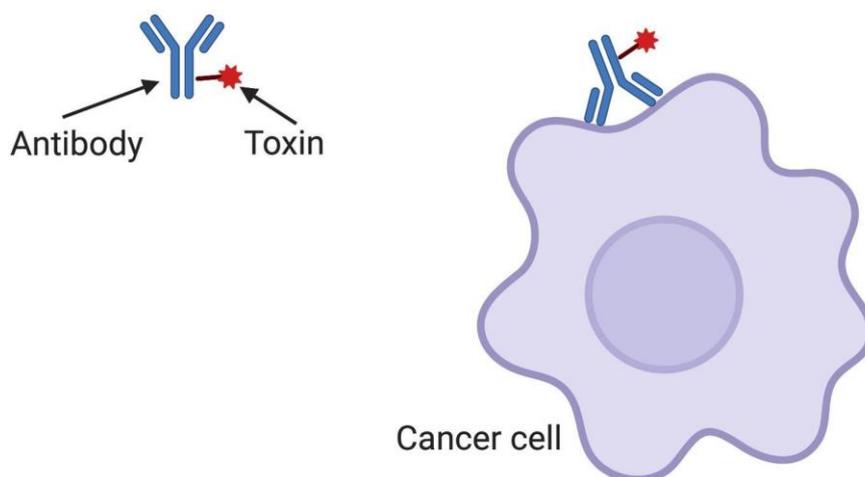
Lugares típicos de inyección de Botox

Las flechas indican los puntos en los que suele inyectarse Botox para reducir la aparición de arrugas.

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

2. Estreptoquinasa. Otro ejemplo de aprovechamiento de una toxina microbiana en beneficio humano es el uso de la estreptoquinasa. Los estreptococos, causantes de la faringitis estreptocócica y otras enfermedades invasivas, producen una enzima, la estreptoquinasa, que disuelve los coágulos. Durante una infección, las bacterias segregan la toxina y ésta impide que el organismo forme coágulos de fibrina alrededor de las bacterias y las tapie. Dado que la formación de coágulos en el torrente sanguíneo puede provocar un infarto, los laboratorios Lederle purificaron la toxina y probaron su capacidad para disolver los coágulos tras un infarto. En el momento de su introducción, la estreptoquinasa era un tratamiento importante y reducía la mortalidad. La estreptoquinasa ha sido sustituida por otros tratamientos más eficaces o rápidos en algunos países, pero sigue utilizándose en muchas partes del mundo como ayuda eficaz para reducir la mortalidad tras un infarto de miocardio o algunas otras enfermedades relacionadas con coágulos.

3. Reutilización de toxinas. Muchas de las toxinas cuya actividad beneficiosa se ha comprobado pertenecen a un grupo denominado toxinas AB. Estas toxinas tienen una región o subunidad A (activa) y B (de unión). La porción A es la parte tóxica, pero requiere la porción B para unirse a un receptor en una célula y liberar el fragmento A. Cambiando el fragmento B, la toxina puede liberarse en un tipo de célula diferente del organismo. Esta idea se ha probado para destruir células cancerosas. Si el fragmento B puede modificarse para que reconozca y se una a la célula cancerosa, pero no a las células normales, la toxina puede destruir las células cancerosas sin dañar al paciente. El mayor impedimento para este enfoque es encontrar receptores de proteínas en la superficie de las células que no estén presentes en otras células y alterar el fragmento B para que reconozca el receptor. Los enfoques más recientes se denominan conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) o inmunotoxinas. Un anticuerpo que reconoce las células cancerosas se acopla a una toxina, como la toxina diftérica. Una vez que el anticuerpo se une a la célula, libera su carga útil y la toxina destruye la célula.



Inmunotoxina

Se une una toxina a un anticuerpo que reconoce una célula cancerosa. El conjugado toxina-anticuerpo se unirá a la célula y entrará en ella. Esto permite a la toxina entrar en la célula cancerosa y matarla (imagen creada con Biorender.com).

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

Relevancia para los Objetivos de Desarrollo Sostenible y los Grandes Retos

- **Objetivo 3. Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades** (*mejorar la salud, reducir las enfermedades prevenibles y las muertes prematuras*). Los productos terapéuticos suelen fabricarse mediante síntesis química. Esto puede implicar el uso de productos químicos tóxicos y generar residuos peligrosos. Como los microbios son tan diversos, es posible encontrar microbios que lleven a cabo casi cualquier reacción y que produzcan una increíble variedad de productos. Aislar productos naturales, como la toxina botulínica, o utilizar microbios para llevar a cabo reacciones específicas puede reducir nuestra dependencia de las síntesis químicas y ayudar a proteger el medio ambiente. Los microbios también pueden manipularse genéticamente para producir productos alterados, como formas menos tóxicas de toxina botulínica.

Para saber más

Bryan, J. 2014. Auge y caída del anticoagulante. *The Pharmaceutical Journal*, 7/8/2014. Kim, J-S, S-Y. Jun. Y-S. Kim. 2019. Cuestiones críticas en el desarrollo de inmunotoxinas para la terapia contra el cáncer.

Hughes, A.J. 1994. La toxina botulínica en la práctica clínica. *Drugs*. 48:888-893.

Kessler, K.R. y R. Benecke. 1997. Botulism toxin: from poison to remedy. *Neurotoxicología* 18:761-770.

Schmitt, C.K., K.C. Meysick y A. D. O'Brien. 1999. Toxinas bacterianas: ¿amigas o enemigas? *Emerg. Infect. Dis.* 5:224-234.

Torrens, J. 1998. *Clostridium botulinum* recibió este nombre por su asociación con el "envenenamiento por salchichas". *BMJ* 316:151

Glosario

Toxina AB - Toxina que tiene dos componentes, una porción activa (A) y una porción de unión (B).

Anticuerpo - proteína producida por un linfocito B, uno de los glóbulos blancos del organismo, que se une a un patógeno o toxina para impedir que dañe al organismo.

Botulismo - enfermedad causada por la bacteria *Clostridium botulinum*. La bacteria produce una toxina que impide que los músculos respondan a los mensajes del sistema nervioso. Esto provoca parálisis.

Fibrina - componente de la sangre que produce coágulos.

Germinación - transición de esporas inactivas a células bacterianas en crecimiento activo.

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

Inmunotoxina - toxina combinada con un anticuerpo.

Microbiota - conjunto de microorganismos que se encuentran normalmente dentro y fuera del cuerpo humano.

Unión neuromuscular - conexión entre una neurona y el músculo que controla.

Patógeno - microorganismo que causa una enfermedad.

Esporas - forma inactiva y muy estable de algunos microorganismos.

Faringitis *estreptocócica* - enfermedad causada por la bacteria *Streptococcus pyogenes*. La enfermedad se asocia a dolor de garganta y fiebre. Si no se trata, puede derivar en una enfermedad más grave.

Estreptococos - grupo de bacterias que forman células redondas (cócidos).

Terapéutica - tratamientos para enfermedades

Toxina - sustancia producida por una planta, animal o microorganismo que es nociva para otros organismos.