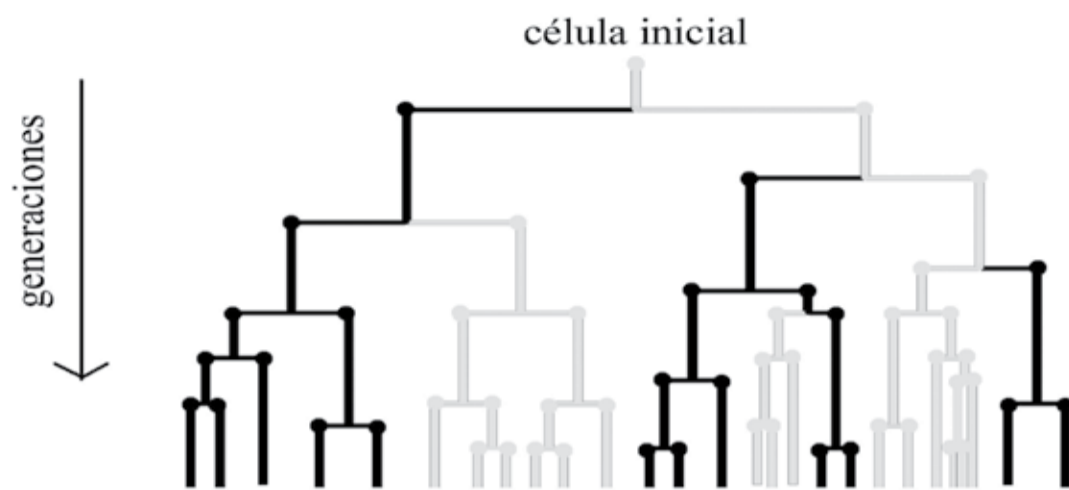


Resistencia epigenética de las bacterias a los antibióticos: Parte 2



Este diagrama ilustra la herencia epigenética en bacterias. Se comienza con una sola célula hasta arriba, la cual se divide teniendo dos hijas, las cuales a su vez se dividen y así sucesivamente. Cada círculo representa una bacteria y cada bifurcación representa una división celular. Las bacterias negras tienen el sistema MDR apagado mientras que las bacterias en color claro lo tienen prendido. A veces, por azar, el sistema MDR puede prenderse o apagarse en cada división celular. Sin embargo, nótese que con una probabilidad muy alta, las bacterias que tienen el sistema MDR activado tendrán hijas con el sistema MDR también activo, y viceversa. Esto da lugar a "linajes" (o árboles) de bacterias con el sistema MDR activado y "linajes" de bacterias con el sistema MDR desactivado. Por sencillo que parezca, este diagrama se generó con un modelo matemático que toma en cuenta la fisicoquímica del sistema MDR y los procesos epigenéticos inducidos por el antibiótico, y nos muestra cómo a lo largo de las generaciones se van formando linajes de bacterias resistentes a los antibióticos (los de color claro).

MAXIMINO ALDANA GONZÁLEZ

Instituto de Ciencias Físicas, UNAM
Academia de Ciencias de Morelos

Imaginemos que pudiéramos heredar a nuestros hijos las características físicas que adquirimos durante el desarrollo de nuestras vidas. Por ejemplo, que un deportista altamente entrenado pudiera heredar a sus hijos sus músculos y constitución atlética. O que un guitarrista que a lo largo de muchos años ha desarrollado una gran maestría para tocar la guitarra, pudiera heredar esta habilidad a sus hijos. ¿Acaso no sería fantástico? De hecho, hace más de dos siglos el naturalista francés Jean-Baptiste Lamarck formuló un modelo evolutivo en el que los organismos evolucionaban precisamente así, transmitiéndose de padres a hijos las características o habilidades adquiridas durante el desarrollo. Sin embargo, después del descubrimiento de la estructura del ADN y del código genético se consideró que las características fenotípicas heredables de los organismos vivos son el resultado de la información genética que está explícitamente escrita en nuestros genes. Se creyó (erróneamente) que conociendo la información contenida en el ADN íbamos a poder reconstruir íntegramente el fenotipo de los seres vivos, y la comunidad científica aceptó dogmáticamente que sólo las características fenotípicas codificadas en el ADN son heredables. Sin embargo, las bacterias sí pueden heredar características que no están codificadas en sus genes, sino que fueron adquiridas durante su desarrollo. Uno de los descubrimientos reci-

entes más importantes en biología consiste en que las características de un organismo no sólo están determinadas por la información escrita en sus genes, sino por la rapidez con la que dicha información se lee. Quisiera repetir esto porque en verdad es muy importante: *el desarrollo de las características fenotípicas de un organismo está determinado no sólo por la información explícitamente codificada en los genes, sino también (entre otras cosas) por el nivel de actividad de estos genes.* (La actividad de un gen puede considerarse como la rapidez con la que se está leyendo la información que contiene). Así, el mismo conjunto de genes puede producir características fenotípicas distintas dependiendo de la rapidez con que se lea la información contenida en estos genes. Y dicha rapidez (o nivel de actividad) depende fuertemente de factores ambientales tales como la temperatura, la acidez, la salinidad, o la presencia de antibióticos. Por lo tanto, estos factores ambientales pueden determinar fuertemente cuáles características fenotípicas se van a desarrollar y cuáles no, lo que produciría organismos diferentes incluso cuando dichos organismos tengan exactamente los mismos genes. Los procesos que cambian la actividad de los genes sin cambiar la información que contienen se conocen como procesos *epigenéticos*, y el conjunto de todos los procesos epigenéticos constituyen la *epigenética*.

Pero esto no es todo. Resulta que los cambios en el fenotipo producidos por procesos epigenéticos pueden ser heredables. Esto ocurre con uno de los mecanismos

más ampliamente utilizados por las bacterias gram negativas para defenderse de los antibióticos. Algunas bacterias como *Escherichia coli* y *Salmonella* contienen un conjunto de genes que al activarse dirigen la construcción de ciertas bombas de proteínas, conocidas como *bombas de eflujo*, que se anclan en la membrana celular y cuya función es bombear hacia el exterior de la bacteria el líquido que se encuentra en el interior (en el citoplasma). A este conjunto de genes se le conoce como el sistema MDR por sus siglas en inglés (Multi Drug Resistance System). En condiciones normales, es decir, en ausencia de antibióticos, el sistema MDR está desactivado. No obstante, varios antibióticos (incluso también otras sustancias químicas que no son antibióticas, como el ácido salicílico que es el componente principal de las aspirinas), tienen la capacidad de activar el sistema MDR. Es importante mencionar que la activación del sistema MDR se lleva a cabo por medio de procesos epigenéticos (inducidos por el antibiótico que ataca a la bacteria) que cambian el nivel de actividad de los genes del sistema MDR sin cambiar su información genética. Una vez activado el sistema MDR, se comienzan a producir las bombas de eflujo, las cuales bombean hacia el exterior el antibiótico que está entrando a la bacteria. Este bombeo evita que la concentración del antibiótico en el interior celular alcance niveles letales y le permite a la bacteria sobrevivir.

Entre más bombas de eflujo genere una bacteria, más antibiótico va a poder sacar de su interior y por lo tanto podrá resistir concentra-

ciones más altas de antibiótico. Sin embargo, estas bombas no sólo extraen el antibiótico, sino también extraen todo el fluido que se encuentra en el citoplasma celular, incluyendo nutrientes y otras sustancias que utiliza la bacteria para su buen funcionamiento. Por lo tanto, si bien es cierto que a las bacterias les conviene activar este sistema para expulsar los antibióticos que las están atacando, también es cierto que pagan un precio muy alto por activarlo ya que pierden nutrientes (a través de las bombas) y por lo tanto no pueden crecer y reproducirse adecuadamente. La activación del sistema MDR es muy parecida a lo que ocurre cuando nosotros comemos algo que nos hace daño y vomitamos. Al vomitar no sólo arrojamus la comida que nos cayó mal, sino que devolvemos todo lo que tenemos adentro del estómago, sea bueno o sea malo. Además, no podemos estar vomitando todo el tiempo porque entonces nos quedamos sin nutrientes y nos deshidratamos, quedando incluso en riesgo de morir. Algo similar le ocurre a las bacterias al activar el sistema MDR.

En presencia de antibióticos, las bacterias tienen entonces que lograr un delicado balance entre la producción de suficientes bombas como para mantener la concentración interna del antibiótico debajo de los niveles letales, pero no tantas como para quedarse sin nutrientes y no poder reproducirse. Muchas bacterias no logran alcanzar este balance y mueren, o simplemente se quedan allí, vivas pero completamente aletargadas sin poder reproducirse. Sin embargo, las pocas bacterias que logran este balance no sólo sobreviven, sino que son capaces de reproducirse (aunque sea lentamente) y heredar dicho balance a sus descendientes. Y esta es la parte sorprendente donde interviene la herencia epigenética: *las bacterias son capaces de heredar a sus hijas el nivel de activación del sistema MDR.* Nótese que esto no es lo mismo que decir que la bacteria hereda a sus hijas los genes del sistema MDR. Por supuesto que heredan los genes del sistema MDR al igual que todos los otros genes que contiene el genoma completo. Lo que estamos diciendo es que la bacteria *hereda el nivel de actividad* de dichos genes, y dicha herencia es fundamental para que se propague la resistencia contra el antibiótico a través de las generaciones bacterianas. ¡Esto es nos regresa a las ideas evolutivas de Lamarck! Efectivamente, el nivel de actividad del sistema MDR es una característica adquirida durante el desarrollo e inducida por el medio ambiente (los antibióticos externos), y las bacterias pu-

eden heredar a sus descendientes estos "músculos" que las hacen resistentes al antibiótico que las está atacando. Aunque estas ideas suenan muy extrañas (o incluso ridículas) tratándose de las características fenotípicas de los seres humanos, el gran mensaje de la epigenética a nivel celular es el siguiente: características adquiridas a lo largo de la vida de la célula (como el estado de activación de sus genes) se pueden heredar a los descendientes sin cambiar en absoluto la información genética, y dichas características son fundamentales para el desarrollo y supervivencia de los organismos. La Figura 1 ilustra este mecanismo de herencia epigenética.

El sistema MDR y las bombas de eflujo representan entonces un mecanismo de resistencia epigenética que le permite a las bacterias sobrevivir en presencia de antibióticos. Es importante mencionar que este mecanismo es reversible, pues cuando el antibiótico se retira del medio, las bacterias que ya eran altamente resistentes desactivan al sistema MDR y destruyen sus bombas de eflujo, volviendo otra vez a su estado original de baja resistencia. Sin embargo, si el antibiótico persiste en el medio, las bacterias continuarán con el sistema MDR activado aun cuando esto signifique que no puedan crecer y reproducirse con normalidad. El sistema MDR las mantiene "a flote" durante un tiempo suficiente para que, mientras tanto, se lleven a cabo mutaciones genéticas que produzcan cambios permanentes (y tal vez más eficaces) en el fenotipo, cambios que le permitirán a las bacterias generar nuevas proteínas o moléculas especializadas para degradar o bloquear al antibiótico específico que las está atacando. El sistema MDR puede considerarse entonces como un primer mecanismo de defensa, reversible, no específico y hereditario, al que recurren muchos tipos de bacterias gram negativas cuando son atacadas con antibióticos.

Entender los mecanismos epigenéticos y cómo éstos afectan el fenotipo de los organismos vivos es, desde mi punto de vista, uno de los grandes retos de la biología de sistemas al que se enfrentarán las nuevas generaciones de científicos. Sólo así podremos ganar la guerra a estos organismos microscópicos que, pese a su tamaño, están entre los más grandes depredadores del ser humano.

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