

Infección microbiana e implicación en fibrosis quística

Paul J. Buchanan, Universidad de Queen de Belfast, Reino Unido

Traducción: Jesús Gil, Würzburg, DE (SEI)

Fibrosis quística

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad hereditaria más común en Reino Unido, que afecta a 1 de cada 2.500 nacidos (predominante caucásicos). Es una enfermedad autosómica recesiva, es decir, el defecto en el gen ocurre en un cromosoma autosómico y se requieren dos copias del gen defectuoso para desarrollar la patología. En Reino Unido, alrededor de 2 millones de personas son portadoras y, aunque no desarrollan la enfermedad, dos portadores tienen una probabilidad de 1 entre 4 de tener un hijo con FQ. El gen defectivo es el **regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)**, por sus siglas en inglés). La proteína CFTR está presente en las células epiteliales de todo el organismo. Es un canal de iones cloruro involucrado en el mantenimiento de la homeostasis del agua y de iones de las superficies celulares. Debido a su amplia expresión, se ven afectados múltiples órganos. Las primeras manifestaciones son problemas digestivos, de los que alrededor del 90% padecen enfermedad pancreática (insuficiencia), que podrá llevar posteriormente al desarrollo de diabetes. La insuficiencia pancreática impide una correcta absorción, lo que se relaciona con un peor crecimiento y peso. La reproducción también se ve afectada, siendo más del 98% de los hombres infértiles, pero no estériles, capaces de tener hijos con ayuda de técnicas de reproducción asistida. La fertilidad femenina podría estar alterada debido a la deshidratación del mucus cervical, aunque las funciones reproductoras son normales. A pesar de las varias complicaciones asociadas a la enfermedad, la principal causa de morbilidad y mortalidad en la FQ es la enfermedad pulmonar. Es la principal característica y es el resultado de una respuesta proinflamatoria exagerada en respuesta a una infección bacteriana.

CFTR y enfermedad pulmonar

Hasta ahora se conocen cerca de 1.500 mutaciones de la proteína CFTR. La mutación F508 supone el 50-70% de todos los casos mundiales (90% para USA). Esta mutación surge de la delección de una fenilalanina en la posición 508, lo que genera una proteína mal plegada que no puede trasladarse a la membrana apical. Los pulmones están recubiertos de células epiteliales que contienen CFTR en su superficie. A través del movimiento de iones cloruro, CFTR facilita la hidratación de los fluidos de la superficie de la cavidad aérea (ASL, en inglés). Los ASL contienen una capa de líquidos en las que se bañan las células ciliadas, llamada capa periciliar, así como una capa de moco, que permite la captura de bacterias. En los pulmones de personas sanas, la secreción de cloruro en los ASL atrae agua de las células epiteliales, hidratando sus capas. Las bacterias son eficientemente atrapadas en el moco gracias al movimiento de los cilios (**Figura 1**). En los pulmones de pacientes con FQ, la hidratación de los ASL está disminuida, lo que resulta en un moco más delgado y pegajoso que provee el ambiente ideal para que las bacterias infecten y se propaguen. En la capa periciliar menos hidratada, los cilios están aplanados y su habilidad para eliminar la infección bacteriana está reducida.

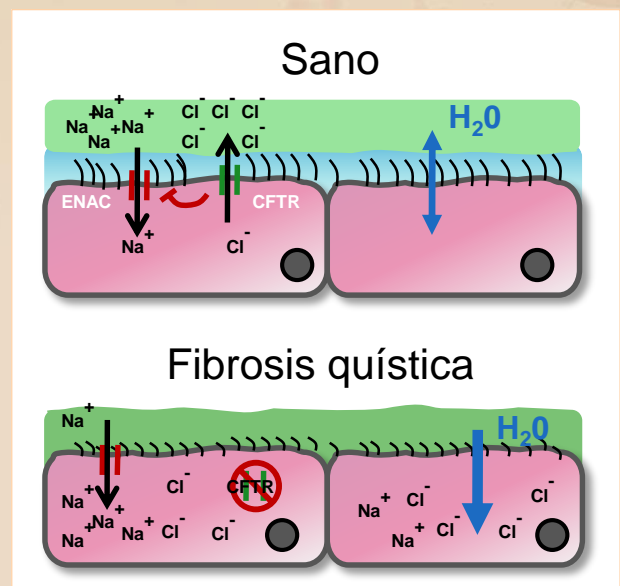


Fig 1. Regulación del fluido de superficie de las vías aéreas (ASL). La CFTR en las membranas apicales secreta iones cloruro (Cl⁻) en el ASL. También inhibe la absorción de sodio mediante el bloqueo de los canales de Na⁺ epiteliales, ENAC, lo que permite el movimiento de agua a través de procesos de ósmosis para hidratar la ASL. Esta función está perdida en las células epiteliales de los afectados con FQ, lo que resulta en la retención del cloruro y sodio en la célula, que provoca el movimiento del agua desde el ASL a la célula, deshidratando el moco.

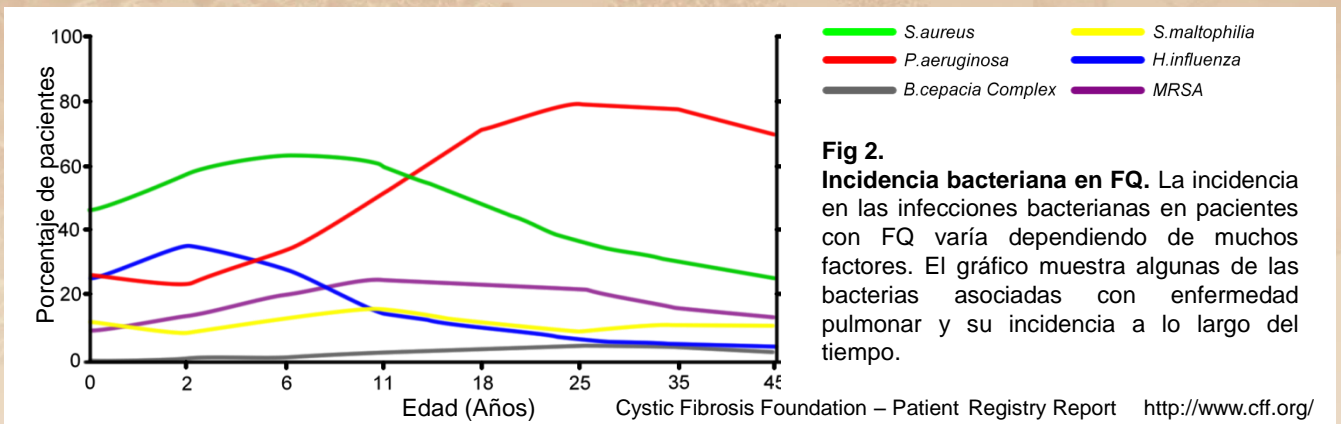
Infección microbiana e implicación en fibrosis quística

Paul J. Buchanan, Universidad de Queen de Belfast, Reino Unido

Traducción: Jesús Gil, Würzburg, DE (SEI)

Infección bacteriana

Los pacientes con FQ experimentan múltiples infecciones bacterianas a lo largo de sus vidas, que van variando durante el tiempo (**Figura 2**). Inicialmente, la principal bacteria colonizadora es la Gram positiva *Staphylococcus aureus*, que afecta en torno al 50% de los pacientes durante la infancia. Sin embargo, su incidencia cae más tarde y las infecciones por la Gram negativa *Pseudomonas aeruginosa* constituyen el 80% de las infecciones crónicas a partir de los 18 años. Otras bacterias conocidas con capacidad para infectar las vías aéreas incluyen *H. influenzae*, MRSA y *S. maltophilia*. Mientras que estas infecciones pueden ser identificadas rutinariamente y darse un tratamiento apropiado, otras bacterias como *Burkholderia (ceno) cepacia* son más difíciles de detectar y tratar; aún pesar de tener una baja incidencia, están asociadas con una gran tasa de mortalidad.



¿Cómo detecta el sistema inmune las infecciones bacterianas?

Los productos y componentes de las bacterias se denominan **patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs)** y se detectan por los **receptores que reconocen patrones (PRRs)**, expresados en las células del sistema inmune. La detección de PAMPs por PRRs y su posterior activación provoca una respuesta inflamatoria innata y adquirida. Una de las familias de PRRs son los **receptores de tipo Toll (TLRs)**. Los distintos TLRs se caracterizan por la especificidad de ligando, detectando algunos bacterias extracelulares o productos, y otros funcionando y localizándose intracelularmente.

Los receptores de tipo Toll (TLR) y el lipopolisacárido (LPS)

Actualmente se conocen 10 TLRs en humanos capaces de unir varios PAMPs de distintos microorganismos. Por ejemplo, el TLR-2 puede unir peptidoglicano, ácido lipoteicoico y lipoproteínas, todas presentes en las membranas de bacterias Gram positivas como *S. aureus*. La flagelina se une al TLR-5 y el ARN y ADN bacteriano son detectados por el TLR-3 y el TLR-9, respectivamente. Sin embargo, uno de los PAMPs más estudiados es el **lipopolisacárido (LPS)**, el principal componente de la pared celular de las bacterias Gram negativas, como *P. aeruginosa*. La unión de LPS al TLR-4 produce la activación de factores de transcripción y la liberación de citocinas proinflamatorias.

Los PAMPs mencionados se encuentran comúnmente en las vías aéreas de los pacientes con FQ y estimulan la activación de PRRs, lo que provoca la típica inflamación de la enfermedad. La respuesta exagerada resultante tras la infección bacteriana está causada por la producción de citocinas como interleucina (IL)-6, IL-8 y TNF- α . Esto genera un influjo masivo de **neutrófilos** a las vías aéreas, contribuyendo al daño posterior causado por inflamación.

Infección microbiana e implicación en fibrosis quística

Paul J. Buchanan, Universidad de Queen de Belfast, Reino Unido

Traducción: Jesús Gil, Würzburg, DE (SEI)

Tratamiento

El tratamiento y cuidado necesarios para mejorar la calidad de vida es fundamental en una persona con FQ. Las enzimas pancreáticas ayudarán a combatir la insuficiencia y ayudará a prevenir la malnutrición. Suelen darse también suplementos nutricionales. La principal área de tratamiento está dirigida a tratar los síntomas respiratorios. La eliminación del moco acumulado que es colonizado por bacterias es crucial para reducir la inflamación de los pulmones y mejorar su función. Los cuidados suelen ser dados por fisioterapias e incluyen drenaje postural y palmeado, aunque el ejercicio aeróbico también elimina moco.

El daño celular y la muerte de las bacterias en el ASL incrementan el contenido de ADN del moco. El tratamiento con DNAsas es relativamente nuevo y se utiliza para romper ADN libre en pequeños fragmentos. Esto reduce la viscosidad del moco. Sin embargo, el principal tratamiento desde hace más de 60 años, ha sido el uso de antibióticos específicos para eliminar la infección bacteriana, lo que reduce el daño tisular de la inflamación y disminuye el declive acelerado de la función pulmonar.

Supervivencia y futuro

Con el incremento en los tratamientos con antibióticos y el desarrollo de nuevas drogas, la esperanza de vida se ha incrementado desde los 25 años en 1989 hasta casi 40 actualmente. Aproximadamente el 35% de los pacientes actuales tienen más de 18 años de edad, algo que continúa incrementándose cada año. Recientemente se ha llevado a cabo una intensa investigación en el campo de la terapia génica y los correctores de CFTR, para rescatar la proteína del retículo endoplasmático y llevarla a la membrana y ayudar a recuperar las funciones normales de los pulmones. Sin embargo, debido a que estas estrategias no han sido completamente exitosas, el foco principal continúa en los tratamientos antibióticos radicales que puedan controlar la infección y la inflamación. Reducir la inflamación de los pulmones podría ayudar a disminuir el daño e incrementar su función. De cualquier forma, se requiere una mayor investigación en todas estas áreas para producir nuevos tratamientos e incrementar el cuidado con vistas a seguir aumentando la esperanza de vida y, con suerte, curar la FQ.