

Nadía Rodríguez-Medina y Ulises Garza-Ramos

La armadura de azúcar que protege a las bacterias

Resumen

El mundo de las bacterias es extraordinariamente diverso e incluso la comprensión más superficial de cada especie por sí sola requiere años de investigación. La mayoría de las bacterias producen polisacáridos extracelulares, entre los cuales se encuentran los que forman parte de la cápsula, que es la estructura que rodea la superficie de muchas bacterias y desempeña un papel vital en la ecología bacteriana y en las interacciones con el medio ambiente.

Summary

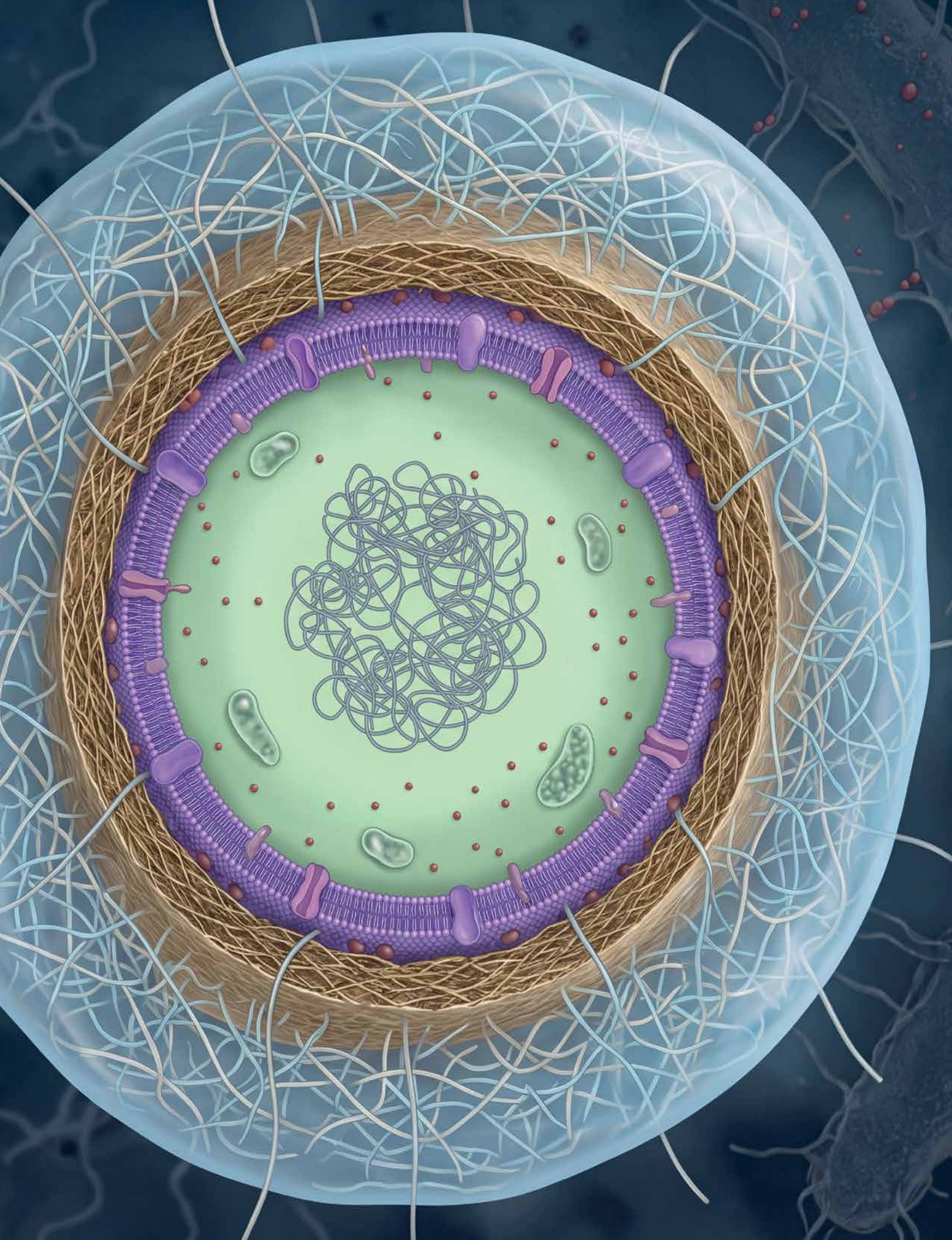
The bacterial world is extraordinarily diverse, and understanding even a single species requires years of research. Most bacteria produce extracellular polysaccharides, including those that make up the capsule. This structure coats the surface of many bacteria and plays a crucial role in bacterial ecology and interactions with the environment.

Introducción

Durante muchos años los seres humanos hemos buscado constantemente maneras de protegernos, puesto que sobrevivir ha sido parte de nuestro éxito en colonizar el planeta Tierra cuando aún era joven.

En la Edad Media, los caballeros usaban armaduras hechas de materiales altamente resistentes, como el bronce o el acero, utilizadas para la defensa en combates y entrenamientos. Éste era el rasgo más destacado de un caballero: su equipo de protección consistía en un yelmo y un escudo, a los que después se les fue añadiendo una coraza, brazales, grebas y escarpes para tener una armadura que proveyera protección completa contra el adversario.

En la vida microscópica, las bacterias en particular también han desarrollado estrategias para defenderse contra múltiples agresiones y así prosperar en casi cualquier ambiente terrestre y marino. La cápsula constituye la estructura más externa de la arquitectura de las bacterias; sin embargo, no todas las bacterias tienen cápsula y algunas pueden producir más de una.



Al igual que la armadura de un caballero, la cápsula protege a las bacterias del estrés ambiental y químico favoreciendo la colonización y persistencia en nuevos ambientes no sólo en hospederos humanos, sino también en plantas y animales. Te imaginarás entonces que la cápsula es una estructura importante para las bacterias, y aquellas que no son capsuladas tienen, en la mayoría de los casos, menos ventajas para colonizar un determinado ambiente o causar una infección.

■ Funciones de la cápsula

■ La cápsula desempeña diversos papeles, entre ellos facilitar la adhesión bacteriana a superficies, mientras que en otras bacterias mejora la colonización en diversos nichos fomentando la formación de **biopelículas**. Además, sus propiedades físicas evitan la desecación, al retener la humedad cerca de la superficie celular y mejorar la supervivencia en entornos hostiles.

La cápsula también desempeña un papel esencial durante la infección, ya que favorece la evasión de las primeras barreras de nuestro sistema de defensa. Por ejemplo, los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* con cápsula son menos **fagocitados** que aquellos que no tienen cápsula; por eso se consideran más virulentas aquellas bacterias con cápsula, ya que pueden escapar de la acción del sistema inmune.

Por otro lado, la cápsula también reduce la eficacia de los antibióticos y de los **péptidos antimicrobianos**. Estas implicaciones médicas han impulsado la investigación sobre las cápsulas y sus funciones, lo que ha llevado a estudiar esta estructura como uno de los principales factores de virulencia de las bacterias.

■ ¿Cómo se produce una cápsula?

■ Las cápsulas conocidas como **antígenos K** se componen principalmente de polisacáridos de alto peso molecular anclados fuertemente a la membrana celular de las bacterias. Los polisacáridos son esencialmente unidades repetidas de muchos azúcares simples como glucosa, fructosa, manosa o galactosa. Estos azúcares simples, denominados monosacáridos, se pueden unir para formar oligosacáridos (unidades de

tres a diez azúcares) y, finalmente, la suma de oligosacáridos forma un polisacárido capsular.

Existen tres vías principales mediante las cuales se lleva a cabo la producción de la cápsula: i) la vía Wzx/Wzy; ii) la vía transportadora ABC dependiente del casete de unión a ATP, y iii) la vía dependiente de sintasa. En esta sección nos enfocaremos en cómo se produce una cápsula mediante la vía Wzx/Wzy, ya que es el mecanismo mejor conocido en bacterias patógenas Gram negativas, como *Escherichia coli*, *K. pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*.

El proceso de producción de la cápsula se divide en tres fases principales, que son síntesis de azúcares, polimerización y transporte de la membrana interna a la externa, representadas en ocho pasos (**Figura 1**). El primer paso comienza en el citoplasma y es iniciado por una **glicosiltransferasa** (GT), que une una molécula de glucosa (WcaJ) o galactosa (WbaP) a un transportador lipídico, el undecaprenil fosfato (Und-P). Posteriormente, los oligosacáridos como la fucosa y el ácido urónico (transportados por otras GT) se agregan al Und-P (2). Estos azúcares son transportados a través de la membrana interna por Wzx (**flipasa**) (3 y 4), para ser polimerizados a otras unidades de oligosacáridos por Wzy (5). La longitud de la cadena oligosacárida es controlada por Wzc (6) y, una vez que ha alcanzado la longitud requerida, la cápsula es transferida al exterior de la célula por Wza (7). Finalmente, la cápsula se ancla a la superficie celular, proceso llevado a cabo por Wzi (8).

Este proceso requiere de mucha energía e involucra varios genes, usualmente de 16 a 20, dependiendo del tipo capsular y del género bacteriano. Estos genes se ubican en una región del cromosoma bacteriano que se conoce como *cps* (*capsule polysaccharide synthesis*, por sus siglas en inglés) y puede medir entre ~10 a 30 **kilobases** (Kb). El conjunto de genes que participan en la síntesis capsular está conformado por genes conservados, los cuales contienen genes que se van a identificar en la mayoría de las cápsulas, y genes variables que son específicos de cada cápsula. Los genes variables codifican para algunas GT, la enzima encargada de unir unidades de oligosacáridos (Wzy) y la enzima encargada de translocar

■ Biopelícula

Comunidad bacteriana que se adhiere a una superficie y crece en ella.

■ Glicosiltransferasa

Enzimas que transfieren un residuo de glucosa de un nucleósido difosfato a una molécula aceptora.

■ Fagocitosis

Proceso llevado a cabo por macrófagos que consiste en ingerir y eliminar patógenos y desechos celulares.

■ Flipasa

Enzimas que ayudan al movimiento de fosfolípidos entre las dos capas de la membrana celular.

■ Péptidos antimicrobianos

Moléculas aminoácidas del sistema inmune innato secretadas por células epiteliales y macrófagos.

■ Kilobases

1 kilobase es igual a 1 000 pares de bases.

■ Antígeno

Cualquier estructura proveniente de bacterias, virus o toxinas que el sistema inmune identifica como extraña.

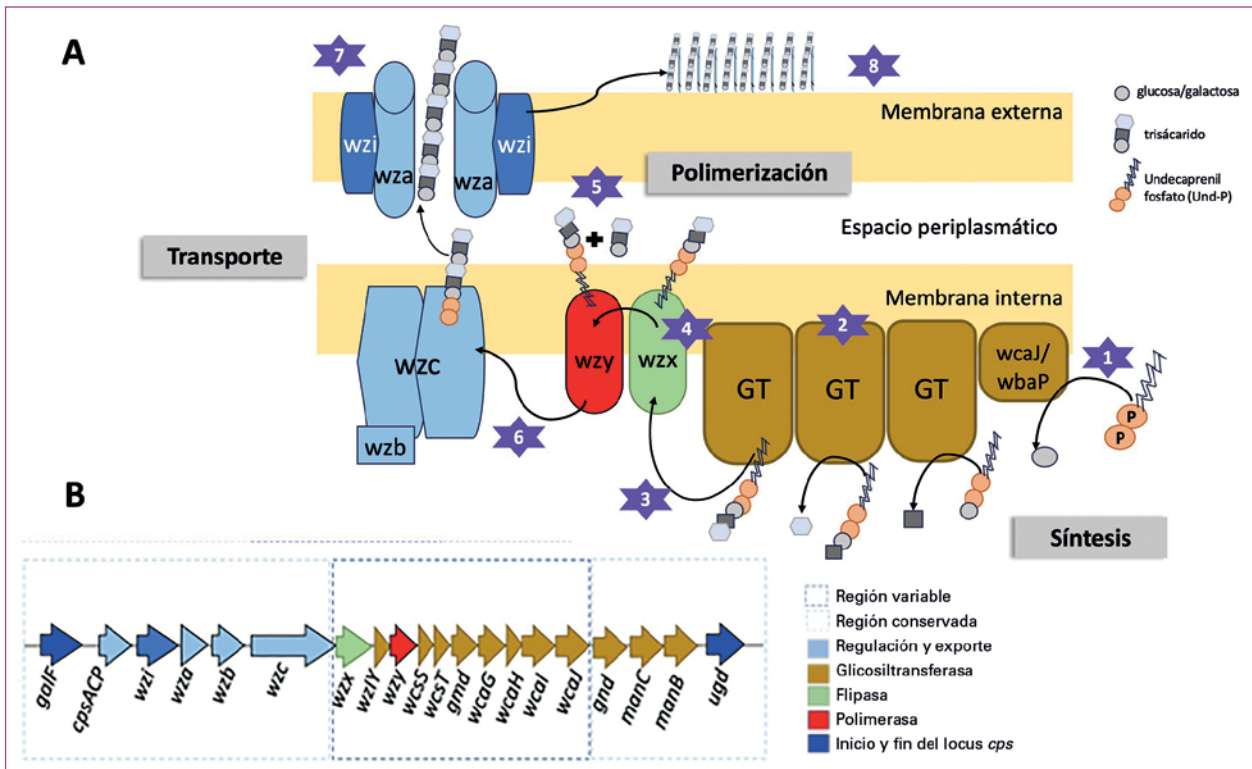


Figura 1. A) Esquematización del proceso de síntesis de la cápsula K1 de *K. pneumoniae*. Las estrellas indican el número de cada fase del proceso. B) Organización de la cápsula K1. Cada flecha representa los genes que conforman el tipo capsular y la longitud de la flecha es proporcional al tamaño del gen. Los genes localizados en el recuadro azul claro son genes conservados y los resaltados en el recuadro azul oscuro son genes específicos de cada tipo capsular.

del citoplasma a la membrana interna la cadena de oligosacáridos (Wzx) (Figura 1B).

Existen bacterias patógenas como *S. pneumoniae* que exhiben 98 tipos capsulares; pero hay algunas, como las especies del complejo *K. pneumoniae*, que exhiben hasta 163. Pero te preguntarás: ¿por qué existen diferentes tipos de azúcares que conforman una cápsula?, y ¿por qué hay tantos tipos de cápsulas? Aunque existen diversos factores que determinan la diversidad de las cápsulas, las GT participan en generar diversidad, aunque no es el principal factor, ya que son las encargadas de transferir las diferentes combinaciones de oligosacáridos que se unirán al transportador lipídico. El tipo de GT y el número de dichas proteínas da lugar a diferentes combinaciones de oligosacáridos y esto resulta en los diferentes tipos de cápsulas. La composición de las cápsulas permite diferenciar las bacterias de acuerdo con su **serotipo capsular**.

Los polisacáridos bacterianos a menudo implican la producción de azúcares poco comunes, como la

L-ramnosa o la L-fucosa, que no se encuentran típicamente en las células animales. Sin embargo, algunas cápsulas bacterianas son atípicas; es decir, no están hechas de azúcares, sino de proteínas o aminoácidos, como es el caso de las bacterias *Yersinia pestis* y *Bacillus licheniformis*, las cuales tienen una cápsula formada de un polímero proteico, o como en el caso de la cápsula de *Bacillus anthracis*, que consta de ácido D-glutámico (un aminoácido no esencial).

Las interacciones que diversifican la cápsula

La diversidad de los azúcares que forman la cápsula puede dar lugar a muchos serotipos capsulares dentro de una sola especie. Las GT tienen un papel fundamental al determinar las combinaciones de oligosacáridos que formarán parte de una cápsula, pero éstas no son los jugadores principales de la generación de la diversidad. Existen diferentes hipótesis que involucran, por una parte, la inmunidad del hospedero, los

Serotipo capsular

Conformación muy específica de azúcares que forman la cápsula y que se evidencian mediante su reacción con anticuerpos específicos para cada tipo capsular.

bacteriófagos (fagos) y las interacciones célula-célula como los principales factores ecológicos que conllevan una diversidad capsular. Una explicación un poco simplista es que la cápsula, al ser el primer contacto de las bacterias con su microambiente, se enfrenta a constantes interacciones con otros microorganismos o células de diferentes hospederos. En cada uno de estos microambientes, los polisacáridos capsulares funcionan como receptores para interactuar o reconocer otras estructuras presentes en fagos, amebas o células de hospederos humanos y animales. Estas interacciones son necesarias para colonizar exitosamente un nicho, intercambiar material genético o simplemente para escapar de células “bacterívoras” (células que comen bacterias). Las bacterias han estado bajo presión evolutiva para adaptarse al espectro de interacciones y modificar los azúcares capsulares que producen para favorecer el reconocimiento, aumentando así sustancialmente sus posibilidades de supervivencia.

Gen regulador
Segmento de ADN que controla la expresión de otros genes.

Plásmido
Molécula de ADN circular extracromosomal que se encuentra en algunas bacterias.

■ **La hipercápsula**

■ La hipercápsula es una variante fenotípica de una cápsula “convencional”, ya que es el resultado de la excesiva producción de azúcares capsulares, combinada con un material extracelular llamado hipermucosidad. Esta característica se puede visualizar en el laboratorio al realizar la prueba de filamento (Figura 2).

Esta característica se ha identificado en cepas hipervirulentas de *K. pneumoniae* (HvKp) y en otras especies del género *Klebsiella*, e incluso en otros géneros bacterianos como *E. coli* y *A. baumannii*. Estudios de nuestro laboratorio sugieren un papel clave en la virulencia.

La producción de una cápsula más abundante se debe a dos mecanismos. Uno de ellos sólo se ha identificado en cepas HvKp y corresponde a tres **genes reguladores** que aumentan la producción de polisacáridos capsulares, llamados reguladores del fenotipo mucosoide *rmpADC* (*regulator of the mucoid phenotype*, por sus siglas en inglés). Estos genes se localizan en los **plásmidos** de virulencia de HvKp. El segundo de ellos es el descrito en cepas no hipervirulentas, el cual consiste en mutaciones identificadas en *wzc*; su producto proteico Wzc participa en la síntesis de la cápsula al controlar la longitud de la cadena oligosacárida. No obstante, existe otra población de bacterias con hipercápsula de la cual se desconocen los genes que participan en dicho proceso.

■ **La cápsula como blanco para el desarrollo de vacunas**

■ La crisis de resistencia a los antibióticos ha provocado un mayor interés en implementar intervenciones alternativas, como las vacunas o terapias basadas

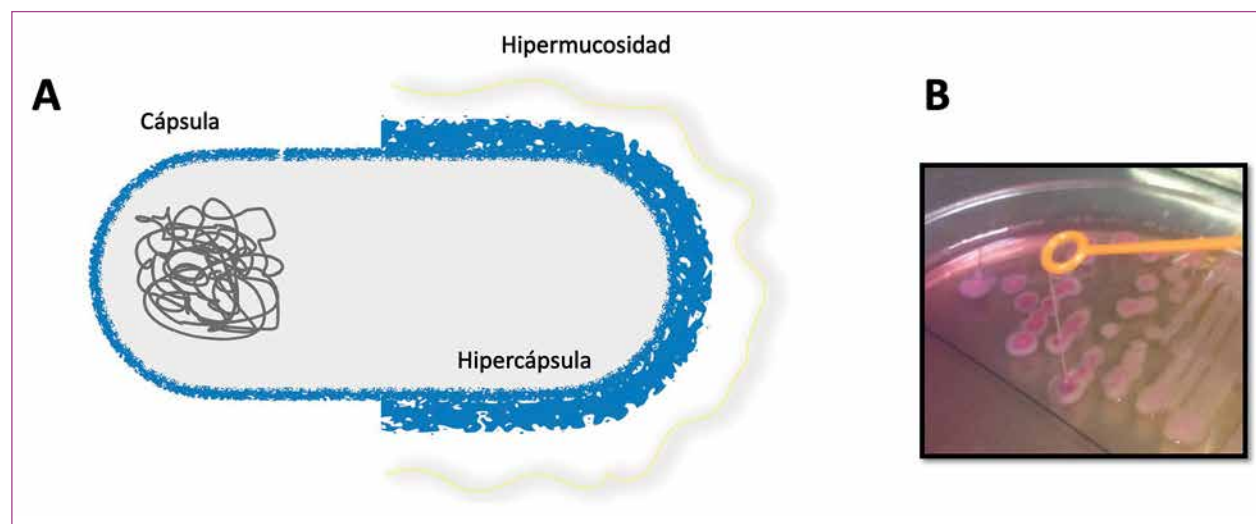


Figura 2. A) Comparación de una cápsula “convencional” (izquierda) y la hipercápsula (derecha). B) Prueba de filamento positiva, la cual es sugerente de aislamientos productores de hipercápsula. Aquellos aislamientos que no producen una hipercápsula no tienen la capacidad de formar un filamento.

en fagos para prevenir o tratar infecciones en poblaciones específicas. Las vacunas son preparaciones que suelen contener microorganismos atenuados, muertos o, en su defecto, alguna estructura de ese microorganismo (como los polisacáridos capsulares) que le enseñan a tu sistema inmune a producir anticuerpos que puedan protegerte contra futuras infecciones.

La cápsula es la estructura antigénica con mayor importancia y de la cual se ha investigado mucho su potencial como blanco terapéutico. El desarrollo de vacunas enfocadas a combatir patógenos capsulados ha sido una estrategia muy valiosa para proteger a poblaciones vulnerables, como infantes y personas de edad avanzada. Por ejemplo, aquellas que se utilizan para prevenir infecciones contra patógenos nasofaríngeos como *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (incluidos en la vacuna hexavalente que se aplica a población infantil). Las vacunas antineumocócicas PCV13 y PCV23 contienen 13 y 20 de los casi 100 tipos distintos de polisacáridos capsulares contenidos en *S. pneumoniae*. Estas vacunas se aplican a niños menores de dos años y adultos mayores de 65 años. En el caso de *K. pneumoniae*, no existe a la fecha una vacuna aprobada. Sin embargo, existen dos empresas biotecnológicas que están desarrollando vacunas para poblaciones en específico. Inventprise (Redmond, Washington, EUA) está enfocada en estudiar los serotipos capsulares que se encuentran en aislamientos de *K. pneumoniae*, causante de sepsis neonatal, para diseñar vacunas que protejan a recién nacidos; en tanto que Omnio-se (St. Louis, Misuri, EUA) está desarrollando una vacuna que proteja contra HvKp (serotipos K1 y K2).

Sin embargo, la capacidad adaptativa de los polisacáridos capsulares para desarrollar nuevas variantes hace más difícil que una vacuna pueda cubrir todos los escenarios posibles de reemplazo capsular y todos los tipos capsulares presentes en una especie. Debido a esto, se investigan otras estructuras antigénicas que no muestren tanta variabilidad, como el

LPS o proteínas de membrana externa (como porinas) para incluirlas en futuras vacunas.

Sin duda, la cápsula continuará siendo una de las estructuras mayormente estudiadas y de la cual se develarán nuevos aspectos clave para entender la colonización y comunicación bacteriana.

■ Conclusiones

■ Las bacterias tienen diversas estrategias para protegerse contra agresiones externas, una de ellas es la producción de una cápsula. Sin embargo, la cápsula no sólo desempeña un papel protector, sino que puede tener roles importantes más allá de la patogénesis. El estudio de la cápsula y sus diversos componentes aporta información importante para el desarrollo de vacunas dirigidas hacia algunos serotipos en particular.

Nadia Rodríguez-Medina

Instituto Nacional de Salud Pública, Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas, Laboratorio de Resistencia Bacteriana.
nadia.rmedina@gmail.com

Ulises Garza-Ramos

Instituto Nacional de Salud Pública, Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas, Laboratorio de Resistencia Bacteriana.
ulises.garza@insp.mx

Lecturas recomendadas

- Gao, S., W. Jin, Y. Quan *et al.* (2024), "Bacterial capsules: Occurrence, mechanism, and function", *NPJ Biofilms and Microbiomes*, 10:21. Disponible en: <<https://doi.org/10.1038/s41522-024-00497-6>>.
- Rendueles, O., M. García-Garcera *et al.* (2017), "Abundance and co-occurrence of extracellular capsules increase environmental breadth: Implications for the emergence of pathogens", *PLoS Pathogens*, 13(7):e1006525. Disponible en: <<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006525>>.

◀ Sepsis

Afección mortal que se produce cuando el sistema inmune reacciona de manera extrema a una infección provocando una falla de órganos.