

# Factores de virulencia en *Acinetobacter baumannii*.

Se conoce a los factores de virulencia como cualquier componente de origen bacteriano que causa una enfermedad o potencia la capacidad de hacerlo. Se excluyen todos aquellos elementos necesarios para el desarrollo. Los factores de virulencia pueden estar codificados por plásmidos, transposones o en islas de patogenicidad y están regulados en gran medida por señales ambientales reconocidas por el patógeno.

Comparado con otros patógenos gram-negativos en *A. baumannii* se han identificado pocos factores de virulencia, que quedan representados en la **FIGURA 2**.

- **LPS.** Aparece en la membrana externa de bacterias gran-negativas. Tiene 3 componentes que son: Lípido A, núcleo o core y antígeno O. El lipopolisacárido es termoestable. El lípido A y el oligosacárido O (Endotoxina) desencadenan la respuesta inmunitaria. En *A. baumannii* se ha comprobado como mutantes carentes del gen *IpsB* presentan menos resistencia en el suero y menos supervivencia en infecciones de tejidos blandos demostrando el papel que juega el LPS en la patogénesis. Las funciones más destacadas que confieren una mayor patogenicidad son la evasión del sistema inmune y la activación de la respuesta inflamatoria.
- **Polisacáridos de la cápsula:** La cápsula es una capa rígida e impermeable que recubre a algunas bacterias y que está compuesta principalmente por glicoproteínas y polisacáridos. En *A. baumannii* se han determinado dos factores de virulencia mediante el estudio con mutantes en los genes *ptk* y *epsA* en los que se ha insertado un transposón. Los fenotipos en los que no se expresan dichos genes están carentes de varios polisacáridos, impidiendo el crecimiento en ascitis y suero. Las principales funciones de los polisacáridos de la capsula se resumen en: Evasión del sistema inmune y crecimiento en ascitis y suero.
- **Pbp** (penicillin-binding protein): Las proteínas ligadoras de penicilina son las encargadas de la biosíntesis de peptidoglicano, contribuyendo a la formación de la pared celular bacteriana cuya principal función es dar estabilidad a la célula. Es bien conocida la implicación de *pbp 7/8* en la patogénesis de infecciones producidas por *Acinetobacter* debido a que mutantes en el gen *pbpG* que codifica para estas enzimas muestran una disminución de la supervivencia en ascitis humana, infecciones de tejidos blandos y neumonía en ratones y 90% de mortalidad en suero humano in vitro, demostrando como defectos en la síntesis de peptidoglicano se traduce en mayor susceptibilidad a los efectos de las defensas del hospedador.
- **Fosfolipasas.** Son enzimas encargadas de la escisión de fosfolípidos y se toman en cuenta como factores de virulencia debido a la capacidad de producir la lisis de las células hospedadoras y facilitar la invasión de las células degradando la membrana plasmática. Diferenciamos entre dos enzimas: Fosfolipasa D, con

función de supervivencia en el suero e invasión de células epiteliales; Fosfolipasa C, que son secretadas por la bacteria y producen muerte celular.

- **Vesículas secretadas por la membrana externa (OMVs):** Son vesículas exclusivas de bacterias gram-negativas que intervienen en la secreción de fosfolípidos, proteínas al espacio periplásmico, LPS e incluso factores de virulencia. Participa en otros procesos como en la transferencia horizontal de genes OXA24, que son carbapenemasas por lo que juegan un papel muy importante en la resistencia a antibióticos. además de proteger a la bacteria del sistema inmune del hospedador y permitir que otros factores de virulencia como OmpA penetren en el interior de las células eucariotas produciendo entre otros efectos la muerte celular.
- **OmpA:** La proteína A de la membrana externa en *Acinetobacter baumannii* (AbOmpA en adelante) suscita gran interés debido a que es la proteína de superficie más abundante y juega un importante papel en la permeabilidad a antibióticos y moléculas pequeñas así como desempeñar funciones en la patogénesis bacteriana induciendo la muerte de células del hospedador. Tiene un peso molecular de aproximadamente 37 Kda. Por tanto podemos decir que es responsable de la adherencia, participando en la formación del biofilm y la invasión de células epiteliales durante la colonización.

Se ha estudiado la interacción de la cepa *A. baumannii* ATCC 19606 con células del epitelio alveolar A549 debido a que pueden servir como diana en infecciones respiratorias causadas por este patógeno. Los efectos de la infección se resumen en un redondeamiento de las células, pérdida de proyecciones y finalmente la separación celular que deriva en la rotura del epitelio.

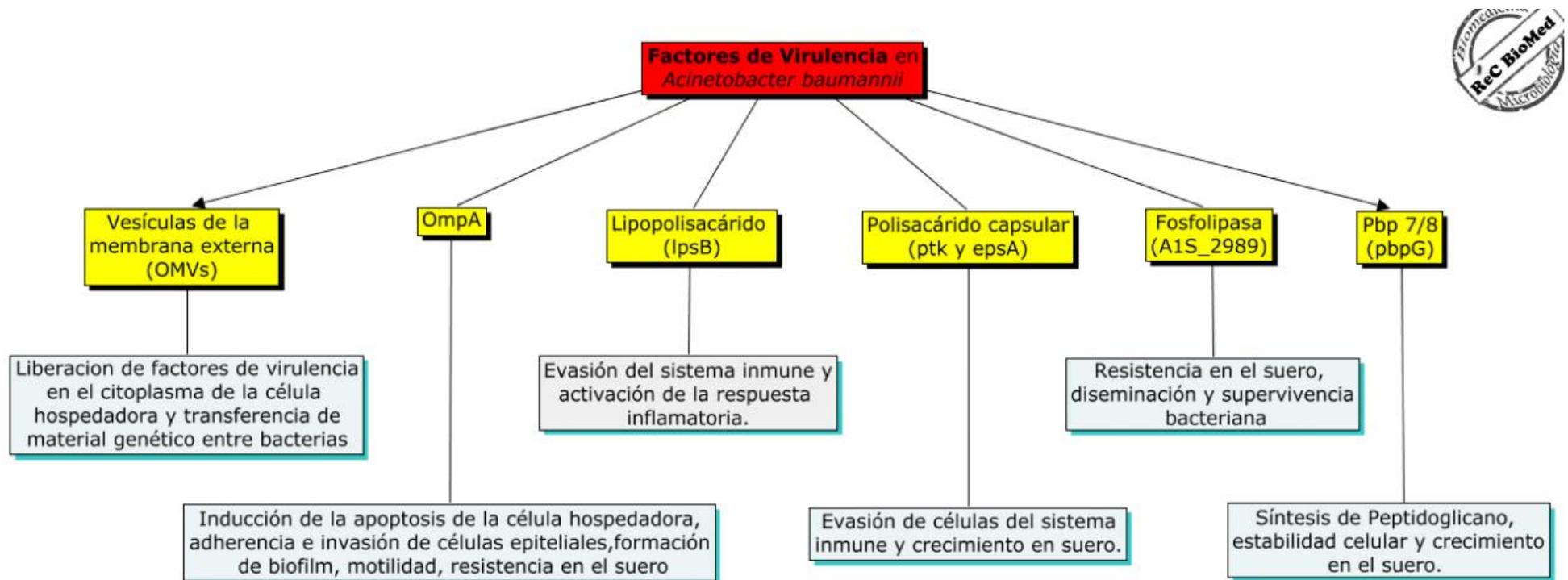
Varios estudios han demostrado como determinadas cepas de *A. baumannii* causan muerte celular en células epiteliales del pulmón debido a cambios de la concentración de calcio citosólico, liberación de citoquinas proinflamatorias y estrés oxidativo. El aumento de calcio intracelular se produce desde el retículo endoplasmático y la mitocondria que produce la activación de calpaína y **caspasa-3**. Se ha visto como AbOmpA alcanza la mitocondria y produce la liberación de citocromo c y factores inductores de apoptosis (AIF). Las citoquinas proinflamatorias y estrés oxidativo son mecanismos con los que se posibilita la apoptosis combatiendo a moléculas preventivas de la muerte celular como son TNF- $\alpha$ , antioxidantes y bloqueadores de interleucina-6.

Existen **mecanismos endógenos** que desencadenan la muerte celular, consisten en la liberación de óxido nítrico NO que estimula la liberación de ROS mitocondrial y peróxido de hidrogeno que actúa como elementos proapoptóticos. El óxido nítrico por si solo también inhibe la respiración mitocondrial y reacciona con ROS para formar peroxinitrito que es muy citotóxico. Está demostrado como infecciones de determinadas cepas de *A. baumannii* consiguen activar la apoptosis independiente a la vía de las caspasas anteriormente expuesta mediante la producción de NO y la generación de ROS desembocando la muerte celular.

Se sugiere que AbOmpA posee un dominio que interactúa con el peptidoglicano

mediante uniones no covalentes, además, se introduce en el interior de las células eucariotas mediante la acción de vesículas de membrana externa (OMVs) que facilitan su patogenicidad induciendo citotoxicidad y apoptosis de las células del epitelio mediante la activación de receptores de muerte celular y activación de caspasas. Estas características son muy importantes para la supervivencia del patógeno.

Los efectos citotóxicos producidos por *A. baumannii* se debe a la actividad de toxinas extracelulares. Estas toxinas nos están totalmente definidas pero se ha demostrado como AbOmpA es el más potente factor de virulencia en *Acinetobacter*, por tanto, no solo son porinas que permiten el paso de moléculas pequeñas sino que al ser liberados al medio mediante vesículas extracelulares (OMVs) induce los nombrados efectos citotóxicos en la célula hospedadora.



**FIGURA 2.** Factores de virulencia en *A. baumannii* y efectos por los que aumentan la patogenicidad.