

Biopelículas

Los avances en el conocimiento de estas comunidades microbianas están desencadenando una revolución que puede transformar la microbiología

Joe J. Harrison, Raymond J. Turner, Lyriam L. R. Marques y Howard Ceri

Cuando pensamos en las bacterias, imaginamos un medio acuoso con organismos unicelulares en suspensión. Seres solitarios que se reúnen de vez en cuando con sus congéneres para provocar una enfermedad o estropear un alimento, pero regresan a su retiro individual terminada la tarea.

Pero semejante descripción de la vida bacteriana no sólo peca de simplista. Es errónea. En la naturaleza, la mayoría de los microorganismos medran en grupos formados por muchedumbres, que se adhieren a una superficie. En vez de vivir como ermitaños solitarios en la forma planctónica, la mayoría de las bacterias pasan su vida en una biopelícula.

En su estado maduro, una biopelícula constituye una estructura fascinante. Forma tapices, agregados, promontorios o incluso microcolonias de mayor complejidad que generan formaciones con aspecto de tallo o champiñón. Los habitantes de la película pueden pertenecer a una misma especie o a diversos grupos de microorganismos distribuidos en varias barriadas. Su nexo común es una matriz de polisacáridos, ADN y proteínas, que constituyen una *sustancia polimérica extracelular*, la mucosidad.

La vida en comunidad les ofrece ventajas notables. La proximidad física de otras células favorece las interacciones sinérgicas, incluso entre miembros de especies distintas: transferencia horizontal de material genético entre microorganismos, utilización conjunta de subproductos metabólicos, mayor tolerancia a los antimicrobianos, amparo ante los cambios del entorno y protección frente al sistema inmunitario de un huésped infectado o frente a depredadores. La formación de una biopelícula se ha llegado a comparar con el programa de diferenciación celular que opera en un organismo pluricelular.

El reconocimiento de la importancia de los tapices bacterianos constituye un fenómeno reciente. Desde hace un par de decenios se viene investigando la fisiología de estas comunidades. Lo que no deja de resultar sorprendente, habida cuenta de que el microscopista holandés Antonie van Leeuwenhoek descubrió las biopelículas a finales del siglo XVII. Había intentado matar un tapiz bacteriano (la placa dental de su propia dentadura postiza) mediante ácido acético, pero se dio cuenta de que se destruían sólo las células que flotaban libremente. A pesar de ese hallazgo precoz de las comunidades mi-

crobianas, la ciencia se desentendió de tales observaciones para centrarse en las bacterias planctónicas.

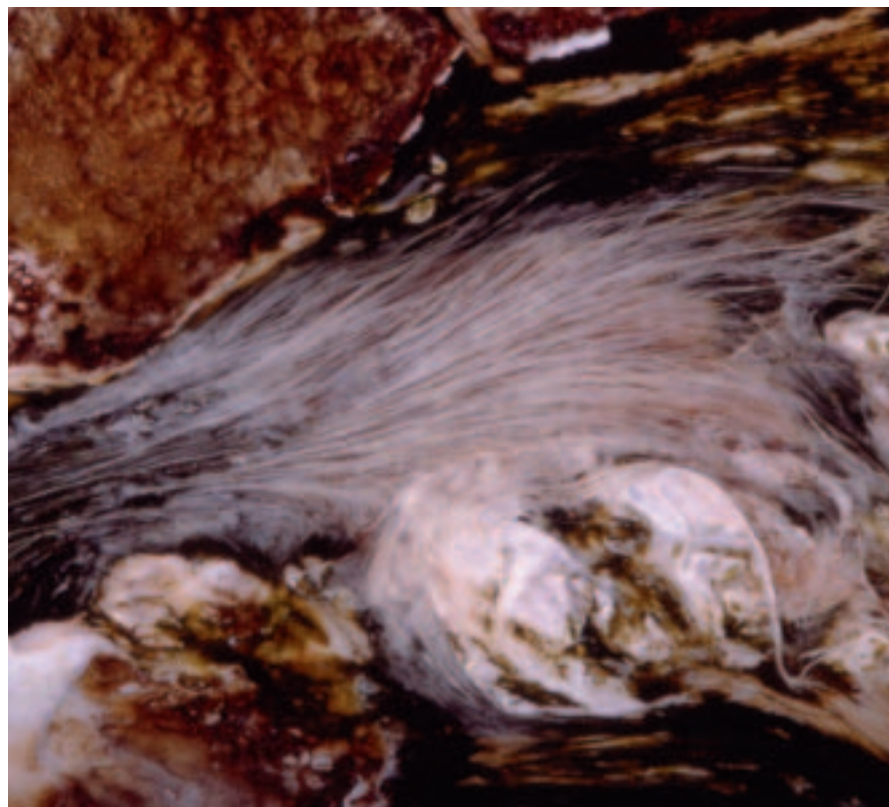
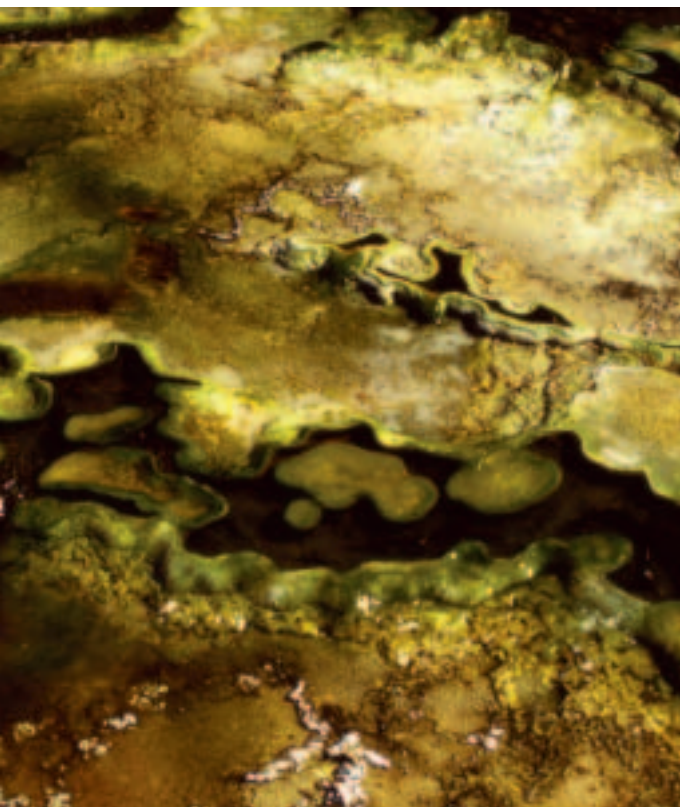
Por supuesto, no todos los expertos coinciden en que las biopelículas constituyen la organización bacteriana predominante en la naturaleza. La mayoría de las técnicas microbiológicas disponibles examinan microorganismos cultivados en su estado planctónico. Pero estamos asistiendo a un cambio en nuestra concepción de las bacterias. Se vislumbra una nueva perspectiva de la vida microbiana que tendrá consecuencias fundamentales para la medicina, la industria, la ecología y la agricultura.

Tapices microbianos en todas partes

¿Quién no ha resbalado nunca sobre la capa viscosa que recubre las rocas de un río o de un arroyo? La mucosidad en cuestión corresponde a una biopelícula integrada por bacterias, hongos y algas. Se forma a partir de la colonización bacteriana de la superficie de la roca. Estos microorganismos producen una sustancia polimérica extracelular que, al estar dotada de carga electrostática, atrapa partículas de alimento, arcilla y otros minerales. La materia atrapada en la mucosidad crea nichos microscópicos, dotado cada uno de un microentorno distinto. Merced a ello, los microorganismos que presentan sus propias necesidades individuales se agrupan y tejen un consorcio microbiano diversificado.

La matriz de una biopelícula se considera un *hidrogel*, un polímero complejo hidratado, cuyo contenido acuoso supera con creces su propio peso en seco. Las características de hidrogel confieren a la mucosidad fluidez y elasticidad suficientes para que ésta soporte los cambios en el efecto de cizalladura que provoca el fluido circundante. Por eso los tapices microbianos suelen formar filamentos (hilillos pegajosos compuestos por microorganismos amarrados a una superficie). Conforme el agua fluye sobre la biopelícula, algunos fragmentos pueden desprenderse y, por tanto, propagar la comunidad microbiana aguas abajo. Se cree que ésta es la forma en que las bacterias colonizan los pulmones de los pacientes sometidos a respiración asistida; provocan una neumonía que resulta fatal para los pacientes en estado crítico.

La extraordinaria capacidad de propagación de los microorganismos explica que las biopelículas se formen en los lugares más insospechados. La quilla de acero de un barco en alta mar se recubre de biopelículas que



1. EL PARQUE NACIONAL DE YELLOWSTONE rebosa vida microscópica, incluidas algas termófilas (*abajo, a la derecha*) y bacterias filamentosas. Las biopelículas que forman estos organismos resultan familiares a todos, pero se sabe poco acerca de ellas. A pesar de que el descubrimiento de los tapices microbianos se remonta hasta el siglo XVII, los expertos han centrado su atención en las formas solitarias (planctónicas) de los microorga-

nismos. En la naturaleza, sin embargo, la mayor parte de los microorganismos medran agrupados en comunidades adheridas sobre una superficie, una forma de vida que afecta profundamente a su interacción con otros organismos y a su resistencia patogénica. Nuevos estudios sobre biopelículas quizá cambien el rumbo de la investigación microbiológica: prometen el control de las infecciones provocadas por bacterias y otros microorganismos.

incrementan la resistencia del buque y afectan, por tanto, a su velocidad. Otras biopelículas causan estragos en la industria petrolífera al promover la corrosión de los metales y reducir el tiempo de vida de los oleoductos.

Algunas biopelículas, formadas por *Archaea*, línea ancestral de procariotas (organismos carentes de núcleo), sobreviven incluso en los ambientes hidrotérmicos hostiles de manantiales termales y fumarolas volcánicas submarinas. La arqueobacteria *Pyrodictium* prolifera en el fondo del mar; forma una película mohosa que recubre los cristales de sulfuro en el ambiente oscuro y anaerobio de una fumarola submarina, donde las temperaturas pueden superar los 110 grados Celsius.

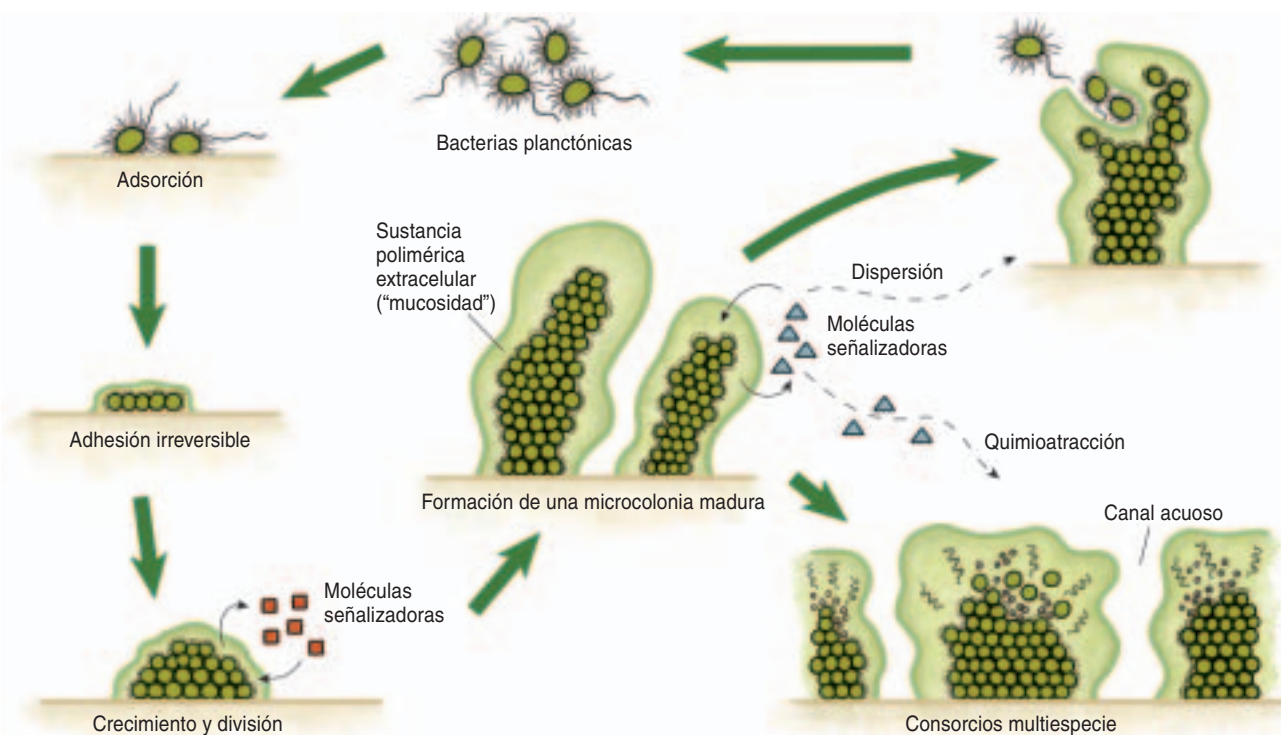
La tripa de la vaca constituye quizás uno de los entornos más extraordinarios donde medran estas comunidades microbianas. Las biopelículas forman parte del complemento

microbiano de numerosos animales sanos, pero la presencia de comunidades bacterianas en los rumiantes ofrece un valioso ejemplo de las interacciones que se desarrollan en el seno de una película.

Empecemos por la *panza*, el compartimento de mayor tamaño del estómago bovino: tiene una capacidad de más de 150 litros. Contiene tantos microorganismos, que los microbiólogos se refieren a las vacas como “fermentadores móviles”. Las bacterias colonizan el tracto digestivo de una ternera a los dos días de su nacimiento. En tres semanas, los microorganismos han modificado la química del interior de la panza, que en poco tiempo se convierte en el hogar de al menos 30 especies de bacterias, 40 especies de protozoos y 5 de levaduras. Las células de esta biopelícula proliferan en la capa mucosa del estómago y se alimentan de la comida que el animal ingiere. Las

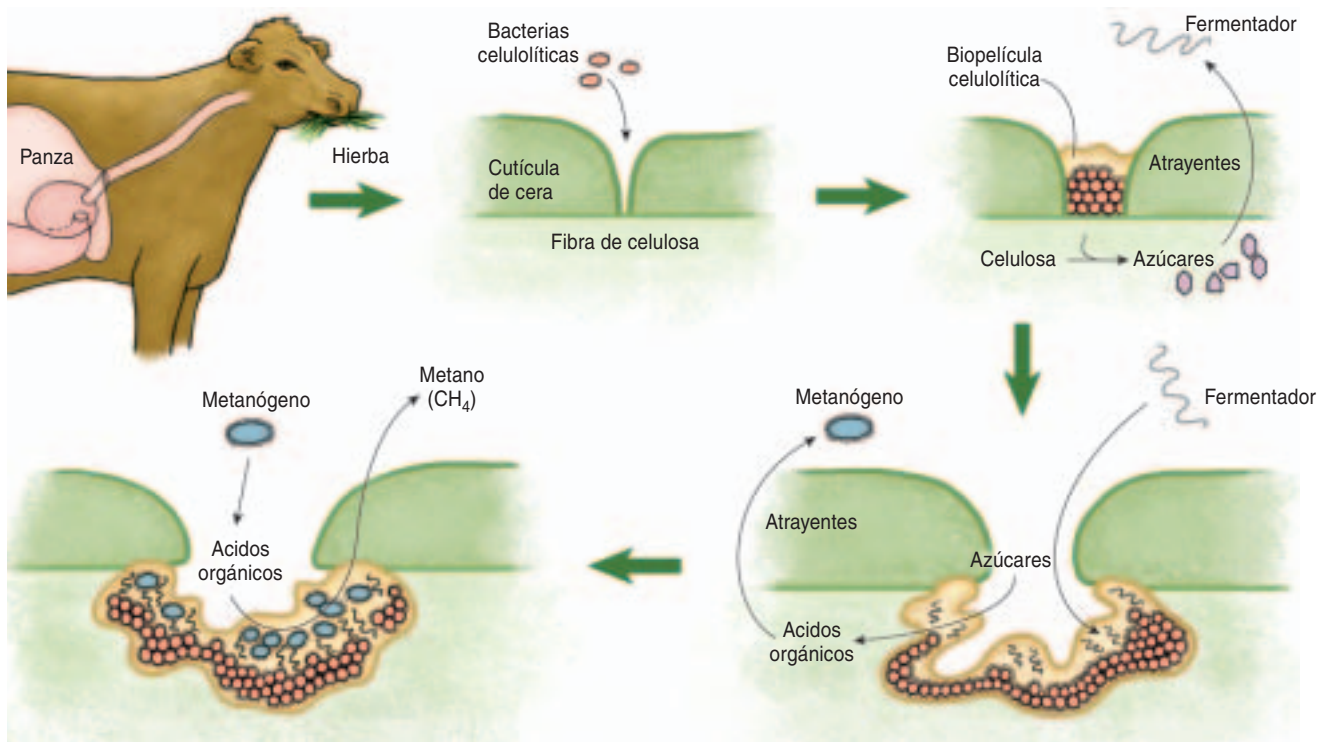
vacas comen hierba; ésta se compone principalmente de celulosa, un hidrato de carbono complejo que las enzimas digestivas de los mamíferos no degradan. Pero la celulosa constituye un combustible perfecto para las bacterias del tapiz: la convierten en una biomasa microbiana que, a su vez, aporta a la vaca las proteínas, lípidos e hidratos de carbono que necesita.

El núcleo de este proceso se halla en un ecosistema microscópico que se forma en la panza, cuando una bacteria planctónica pionera (de la especie *Ruminococcus flavefaciens*, por ejemplo) accede a las partes internas de una hoja, quizás una que se haya roto al ser masticada por la vaca. Estas bacterias se adhieren a la celulosa de las capas internas de la hoja y forman una biopelícula rudimentaria. Liberan entonces enzimas celulolíticas que producen azúcares sencillos y subproductos metabólicos que atraen a otras bacterias: fermen-



2. LA FORMACION DE UNA BIOPELICULA remeda el desarrollo de un organismo pluricelular. Las señales intercelulares regulan el crecimiento y la diferenciación. Una biopelícula típica se forma (siguiendo las flechas a partir de la esquina superior izquierda) cuando las bacterias planctónicas que nadan libremente en suspensión se adsorben sobre una superficie biótica o inerte (una asociación, al principio reversible, que luego se torna irreversible). La adsorción desencadena los primeros cambios fisiológicos que conducen al estilo biológico de película. Conforme las bacterias

crecen y se dividen, las células intercambian señales moleculares que aportan información sobre la densidad poblacional celular (proceso de “percepción del quórum”). En una colonia madura, los microorganismos producen una sustancia polimérica extracelular, una matriz de polisacáridos, ADN y proteínas que engloba la estructura de la microcolonia. Las células planctónicas pueden abandonar la biopelícula para establecer nuevas biopelículas. Determinadas señales procedentes del grupo pueden reclutar nuevas especies microbianas para que se unan al consorcio.



3. UNA BIOPELÍCULA FORMADA POR VARIAS ESPECIES en la panza de una vaca constituye un ejemplo de las intrincadas relaciones que se establecen entre las células de una comunidad microbiana, por no hablar de la función que desarrollan las biopelículas en la nutrición de los rumiantes y otros animales. La colonia comienza con bacterias celulolíticas, que digieren la hierba ingerida por el rumiante. (En la vaca, el bolo alimenticio se desplaza varias veces desde su boca hasta la panza antes de pasar al resto del estómago y al intestino.) Los monosacáridos y disacáridos

sencillos producidos por estas bacterias atraen a microorganismos fermentadores, que convierten los azúcares en ácidos orgánicos. Luego, los ácidos orgánicos atraen a microorganismos metanogénicos, que se incorporan a la biopelícula. En condiciones normales, los ácidos orgánicos que no son neutralizados por la saliva de la vaca inhibirían el crecimiento ulterior de la biopelícula, pero los metanógenos convierten estas moléculas en metano. Se produce así una masa microbiana rica en proteínas que la vaca puede digerir; aporta el grueso de los nutrientes del animal.

tadoras anaeróbicas como *Treponema byranttii*, espiriforme, que se alimenta de azúcares y produce ácido acético y ácido láctico.

En condiciones normales, los metabolitos ácidos frenan el crecimiento bacteriano mediante un mecanismo de retroinhibición, pero da la casualidad que otros microorganismos se unen a la comunidad de la biopelícula y se alimentan de los ácidos orgánicos. Se trata de los *metanogénicos*, arqueobacterias cuya actividad acelera el crecimiento de la comunidad bacteriana e impide la retroinhibición.

Como su nombre indica, los metanogénicos producen metano; aquí, en grandes cantidades. Entre un 15 y un 25 por ciento de la emisión global de metano (que supone un total de 7,5 millones de toneladas al año) puede atribuirse a flatulencias de los rumiantes. Dado que el metano retiene el calor en la atmósfera, la biopelícula que se encuentra oculta en el estómago de una vaca puede

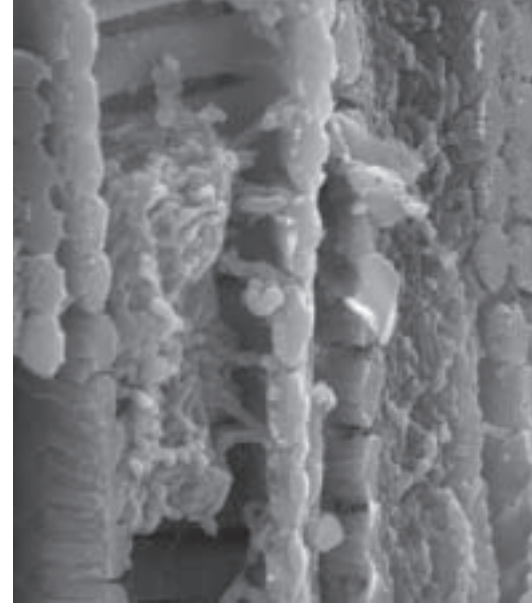
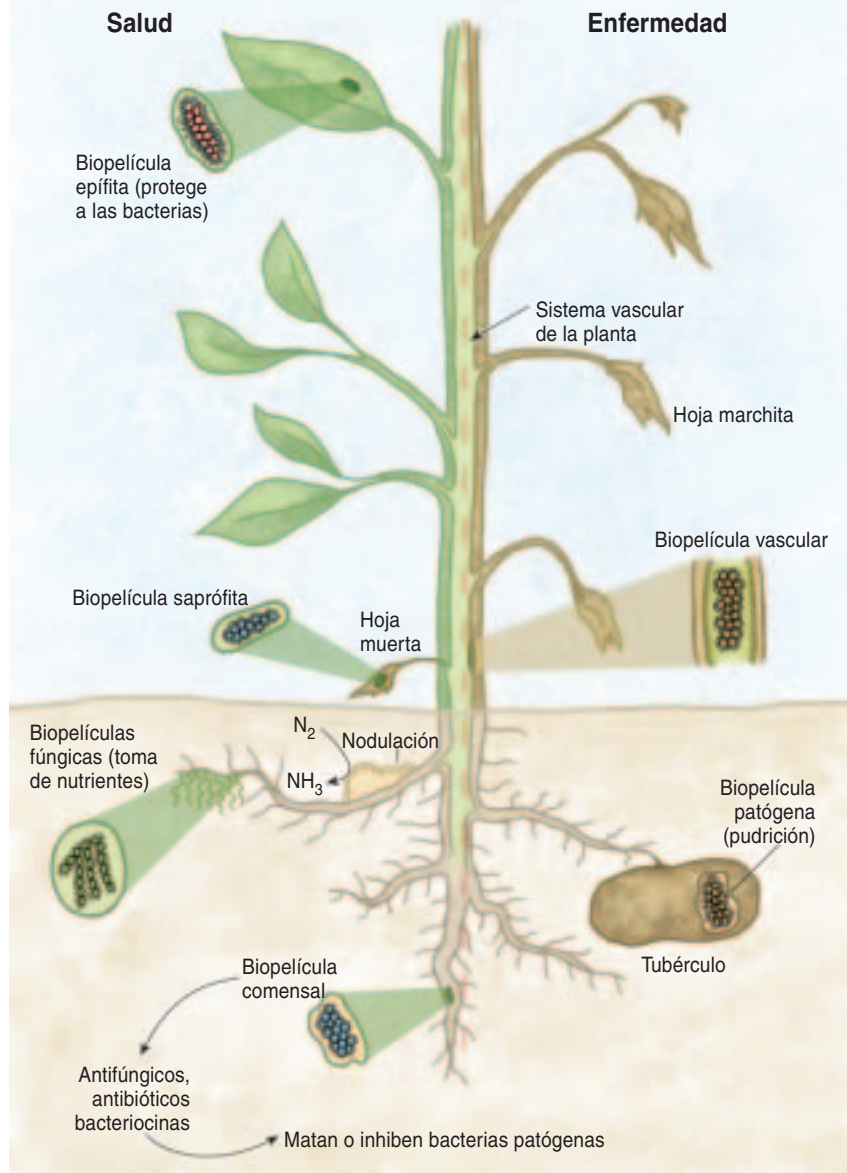
desempeñar un papel nada despreciable en el cambio climático global.

Los animales no son los únicos seres vivos que albergan a las biopelículas. Desde los años sesenta del siglo pasado se han identificado colonias microbianas en plantas tropicales y en frutas y verduras de venta en supermercados. Sin embargo, hasta el pasado decenio no se utilizó el término *biopelícula* para describir el crecimiento bacteriano sobre la superficie de una planta. Estas biopelículas aportan a la célula individual protección contra varios factores de estrés ambiental (radiación ultravioleta, deshidratación, lluvia, cambios de temperatura, viento y humedad), así como otras ventajas. Incrementan también la resistencia de un microorganismo a las defensas del huésped o a sustancias antimicrobianas producidas por microorganismos competidores.

Plantas y tapices microbianos se relacionan de múltiples formas. En

ciertos casos, la planta opera de mero soporte mecánico; la biopelícula viene a ser, entonces, un epífito inofensivo. En otros, la planta aporta nutrientes a los microorganismos; pensemos en los saprófitos, que se alimentan de la materia vegetal en descomposición; éstos tampoco suponen un peligro para la planta. Sí surgen problemas cuando las poblaciones de epífitos dotadas de capacidad genética para iniciar una interacción patógena con el huésped crecen y desbaratan los mecanismos de defensa del huésped. Luego, las células de la biopelícula coordinan la liberación de toxinas y enzimas que descomponen los tejidos de la planta. Lo que comenzó como una relación inocua acaba convirtiéndose en una enfermedad.

También en el subsuelo, plantas y biopelículas pueden entablar relaciones complejas. *Pseudomonas fluorescens* coloniza las raíces y protege a las plantas de los patógenos mediante la producción de antibióticos que



4. LAS RELACIONES ENTRE PLANTAS Y BIOPELICULAS abarcan un amplio espectro: de saludables (arriba, izquierda) a patógenas (arriba, derecha). Muchas biopelículas son inofensivas. Los saprófitos simplemente digieren hojas muertas; los epífitos utilizan la planta como mero soporte mecánico. Algunas interacciones pueden incluso resultar beneficiosas: los nódulos subterráneos repletos de bacterias permiten que una planta fije el nitrógeno; ciertos tapices fúngicos proporcionan a las raíces de la planta una mayor superficie para la absorción de agua y nutrientes. Algunas bacterias comensales liberan sustancias que matan a patógenos potenciales. Por desgracia, las biopelículas pueden desbordar los mecanismos de defensa de la planta, provocando enfermedades que atacan a la planta desde el subsuelo o incluso desde el interior de su sistema vascular. Las películas de *Xylella fastidiosa* (a la derecha se muestra un fragmento de 25 micras de anchura) suponen un problema para el cultivo de uva y cítricos, entre otros.

mantienen alejados a hongos y otros colonizadores bacterianos.

Pero también las biopelículas fúngicas resultan beneficiosas para la planta. Ciertos hongos micorrícicos penetran en las células de la raíz de una planta al tiempo que forman un extenso entramado en el terreno; incrementan así la superficie que la planta utiliza para la absorción de agua y nutrientes.

Por otra parte, las bacterias del género *Rhizobium* fijan el nitrógeno atmosférico mediante la transformación del nitrógeno gaseoso (N_2) en amoníaco (NH_3). En este proceso intervienen mecanismos de señalización química entre la planta y la bacteria que conducen a la formación de nódulos radicales, donde los agregados bacterianos llevan a cabo la fijación del nitrógeno. Quizá la

relación de mayor complejidad es la que implica una interacción entre las bacterias *Rhizobium*, los hongos micorrícicos y una planta huésped. La bacteria construye una biopelícula sobre la superficie del hongo, que, a su vez, establece conexión con la planta; se origina así un sistema simbiótico tripartito, basado en la formación de una biopelícula por parte de dos microorganismos. (A menos que el suelo sea alcalino, el sistema necesita otro componente: bacterias nitrificantes que oxidan el amonio; no medran en el nódulo, sino en el terreno circundante.)

Por último, consideremos las interacciones patógenas de las biopelículas en el interior del sistema vascular de la planta. Por desgracia, no existen tratamientos para las enfermedades vasculares, que resultan devastadoras

para numerosos cultivos de interés económico. En el xilema, que transporta el agua en las plantas, se han descrito varias biopelículas patógenas. Aquí nos ceñiremos a *Xylella fastidiosa*. Se trata del agente de la enfermedad de Pierce en la vid y la clorosis abigarrada del género *Citrus* en las naranjas dulces (enfermedades que han causado un gran impacto en la industria vitivinícola californiana y en la industria de cítricos brasileña, con pérdidas económicas que en el decenio pasado superaron los 14.000 millones de dólares). La enfermedad de Pierce limita el desarrollo de la industria vitivinícola también en Flo-

rida, porque en esa región la bacteria es endémica.

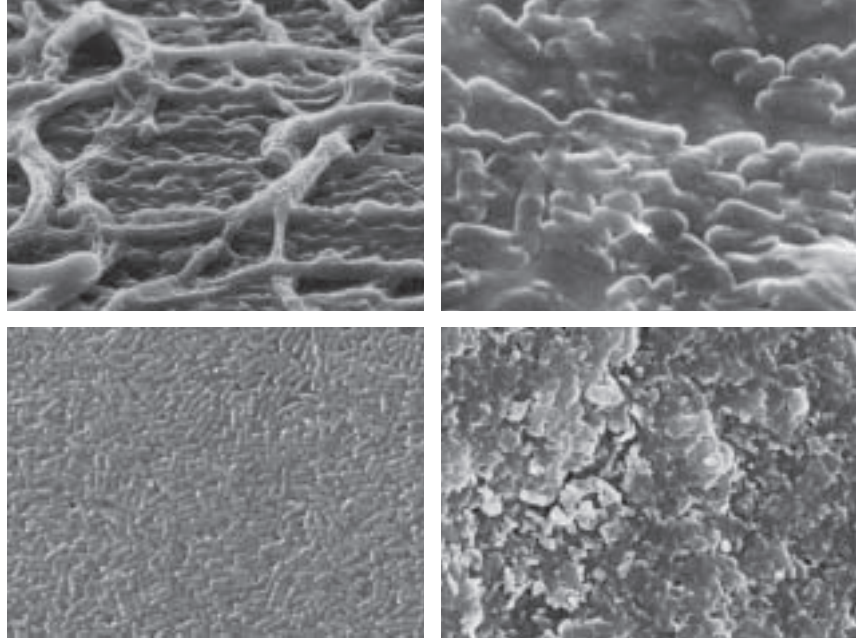
Xylella fastidiosa se transmite por insectos barrenadores que se alimentan del xilema. Adquieren la bacteria al ingerir tejido de una planta infectada. Las bacterias tejen un tapiz rudimentario en el interior del intestino del insecto; desde esa configuración se van desprendiendo en agregados, que infectan otra planta cuando el insecto vuelve a alimentarse. A su vez, el tapiz tapona el xilema y provoca síntomas derivados del estrés hídrico. Por tanto, la película bacteriana desempeña una función fundamental en la colonización de los tejidos vasculares de la planta, en la propagación de la enfermedad y en sus efectos patógenos.

El reconocimiento de la importancia de las biopelículas en las enfermedades de las plantas acaba de empezar. Pasará algún tiempo antes de que la idea se aplique a la microbiología de plantas. Sin embargo, los beneficios serán notables. Un mejor conocimiento de las asociaciones entre plantas y biopelículas puede traducirse en tratamientos más eficaces y respetuosos con el ambiente. Posibilitaría también el desarrollo de aplicaciones comerciales que mejorarían las interacciones beneficiosas entre plantas y microorganismos. De hecho, hoy en día se están utilizando diversos *Rhizobia* como fertilizadores bióticos en explotaciones agrícolas.

La unión hace la fuerza

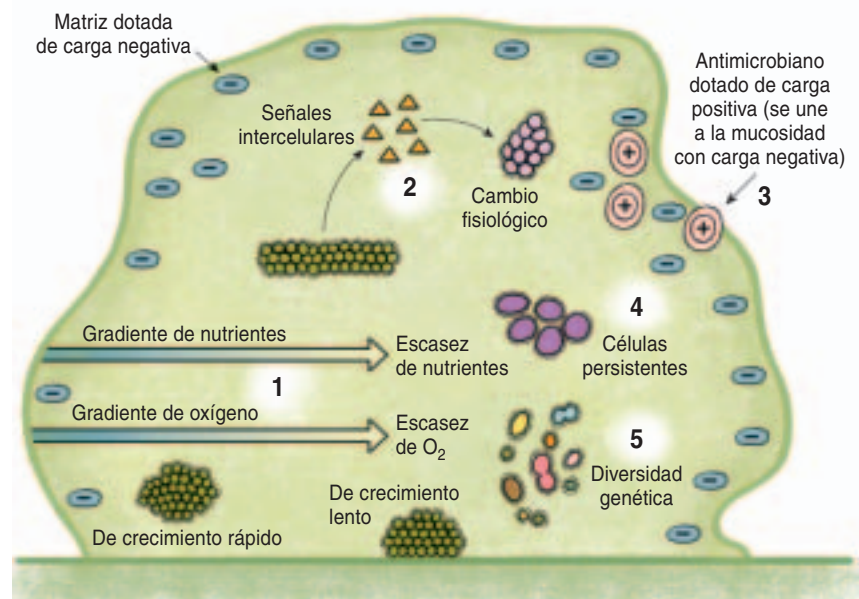
El Centro estadounidense para la Prevención y el Control de Enfermedades estima que alrededor del 70 por ciento de las infecciones bacterianas humanas en el mundo occidental están provocadas por biopelículas. Ese elenco incluye la prostatitis y las infecciones renales, así como los trastornos asociados al implante de articulaciones artificiales, catéteres y otros dispositivos médicos, y enfermedades dentales (caries y periodontitis) que se originan a partir de la placa dental, una biopelícula.

En los pulmones de pacientes con fibrosis quística, *Pseudomonas aeruginosa* suele formar películas que provocan neumonías potencialmente letales. La lista de enfermedades relacionadas con las biopelículas es extensa. Y se cree que seguirá creciendo a



5. MUCHAS BIOPELICULAS CAUSAN ENFERMEDADES y molestias a los humanos.

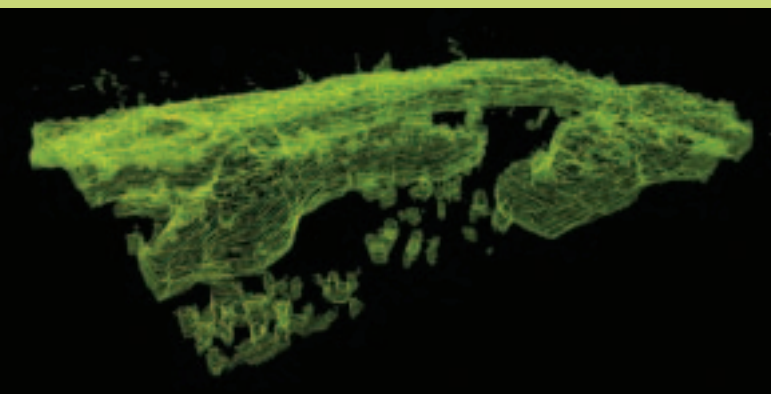
El hongo *Aspergillus fumigatus* (arriba, izquierda) provoca infecciones pulmonares potencialmente letales. El patógeno oportunista *Pseudomonas aeruginosa* (abajo, izquierda) resulta fatal para los pacientes con fibrosis quística. Las películas bacterianas que crecen sobre las lentes de contacto (arriba, derecha) o en los catéteres (abajo, derecha) provocan infecciones graves. La anchura de las áreas mostradas en las micrografías oscila entre 14 (lentes de contacto) y 66 micras (*A. fumigatus*).



6. LA EXTRAORDINARIA RESISTENCIA DE LAS PELICULAS BACTERIANAS a los compuestos antimicrobianos se debe a diversos factores.

Las bacterias próximas al centro de una microcolonia crecen despacio porque están expuestas a concentraciones menores de oxígeno y nutrientes (1); sobreviven, por tanto, a los efectos de los antibióticos, que resultan más eficaces contra las células de crecimiento rápido. Las señales intercelulares (2) alteran la fisiología de la biopelícula: hacen que sus miembros produzcan "bombas moleculares" que expulsan los antibióticos de las células; permiten, así, el crecimiento de la comunidad, incluso en presencia de un fármaco. La matriz de la biopelícula está dotada de carga negativa (3), de modo que se une a los antimicrobianos dotados de carga positiva; ello evita que éstos lleguen hasta las células del interior de la colonia. Poblaciones especializadas de células persistentes (4) no crecen en presencia de un antibiótico, pero tampoco se mueren; cuando el fármaco se elimina, éstas originan una colonia bacteriana normal. Este mecanismo causaría las infecciones recurrentes en hospitales. La diversidad de poblaciones (5), genética así como fisiológica, opera a modo de mecanismo de defensa: aumenta la posibilidad de que algunas células sobrevivan ante cualquier desafío.

Nueva concepción de la vida microbiana



La compilación de "secciones" obtenidas mediante un microscopio de barrido con láser confocal proporciona imágenes detalladas de la estructura de una película microbiana. Aquí se muestra un tapiz de *Escherichia coli* cultivado en el laboratorio; para tornarlo visible, se ha introducido en su ADN un gen que codifica una proteína fluorescente.

superficie transparente (un cubreobjetos de vidrio, por ejemplo). A través de la cámara se bombea un medio de cultivo, lo que facilita la formación de una espesa biopelícula sobre la superficie de vidrio. Este método permite examinar comunidades microbianas mediante un microscopio de barrido con láser confocal (MBLC). Con un programa informático se construye luego una imagen tridimensional de la biopelícula a partir de las imágenes captadas por el MBLC.

Puede considerarse que los MBLC complementan los microscopios electrónicos de barrido (MEB). Los MEB, que alcanzan aumentos 10 veces superiores a los MBLC, nos facultan para examinar la forma y la disposición de las células. En cambio los MBLC proporcionan una visión general de la estructura de la biopelícula. El MEB destruye la comunidad microbiana; el MBLC resulta menos invasivo. Se reelaboran secuencias de imágenes en películas que muestran cómo viven y mueren los microorganismos del tapiz constituido.

Por último, los nuevos métodos proteómicos y transcriptómicos permiten examinar la distribución y los patrones de expresión de genes y proteínas en las biopelículas. El desarrollo de estas técnicas ha abierto el camino hacia una nueva visión de la vida microbiana.

medida que ahondemos en la función de estas estructuras microbianas.

En casi todos los casos, la biopelícula desempeña un papel fundamental en la supervivencia y la propagación de los microorganismos en el interior del huésped. Ello se debe a la matriz mucosa, que opera a modo de escudo: ofrece protección a las bacterias patógenas contra anticuerpos y leucocitos, los centinelas del sistema inmunitario. Las biopelículas destacan también por su resistencia a concentraciones extraordinariamente elevadas de antibióticos, que, incluso a dosis menores, resultan letales para sus homólogos planctónicos. De hecho, una biopelícula se halla entre 10 y 1000 veces menos expuesta al ataque de una sustancia antimicrobiana que el mismo organismo en suspensión.

El estudio de este fenómeno, junto con sus serias implicaciones en la lucha contra los patógenos, ha centrado la investigación de nuestro grupo. Hemos desarrollado una técnica para determinar la sensibilidad de

una biopelícula ante sustancias antimicrobianas. (Nuestro "dispositivo de Biopelículas de Calgary", o "ensayo MBEC", cuya licencia hemos cedido a una compañía canadiense.) Hoy en día, un laboratorio farmacéutico que esté ensayando un fármaco para combatir la neumonía o las infecciones asociadas a los catéteres puede determinar si una medicina eficaz contra patógenos en suspensión erradicaría esos mismos microorganismos en una biopelícula.

En el curso del desarrollo de esta técnica hemos descubierto aspectos extraordinarios de las biopelículas. Hemos avanzado en el estudio de algunas "co-biopelículas" patógenas formadas por especies distintas que medran juntas; también hemos explorado mecanismos de interés potencial en la síntesis de fármacos. En este sentido, la resistencia de las biopelículas a concentraciones elevadas de metales puede aprovecharse para la remoción de metales contaminantes. Además, un conocimiento detallado del mecanismo que utilizan las pe-

lículas para eludir la toxicidad de los metales puede abrir la puerta a tratamientos antimicrobianos dirigidos contra las biopelículas.

La excepcional resistencia de las bacterias surge, en parte, de la heterogeneidad que existe en el interior de la biopelícula. Los microorganismos más próximos al fluido circundante tienen mayor acceso a los nutrientes y al oxígeno, en comparación con los que se encuentran en el centro de la matriz o cerca del sustrato. En consecuencia, las bacterias de las capas externas crecen con celeridad mayor que las del interior. Este fenómeno opera a la manera de un mecanismo de defensa, pues muchos antibióticos muestran eficacia sólo contra las células de crecimiento rápido; y así, las que crecen lentamente en el interior de la biopelícula tienen mayor probabilidad de sobrevivir. Además, las células centrales se hallan todavía más resguardadas del entorno, porque la matriz de la biopelícula está dotada de carga negativa, por cuya razón se

restringe la entrada de iones metálicos, determinados antibióticos y otras sustancias dotadas de carga positiva.

Uno de los mecanismos de defensa más fascinantes que derivan de la formación de un biopelícula implica un tipo de comunicación intercelular: la *percepción del quórum* (“quorum sensing”). Algunas bacterias liberan una molécula señalizadora, o inductor. Con una densidad celular creciente aumenta también la concentración de estas sustancias. Los inductores interactúan con receptores específicos en cada célula para activar los genes de la “percepción del quórum” e iniciar una cascada de sucesos que desencadenan la expresión o represión de varios genes del cromosoma bacteriano. Algunas cepas bacterianas parecen recurrir más que otras a la percepción de quórum, pero entre un uno y un diez por ciento de los genes de un microorganismo pueden estar regulados directamente por el proceso descrito.

La percepción del quórum afecta a la síntesis de enzimas implicadas en la reparación y defensa celulares. Así, en *P. aeruginosa* las enzimas superoxidodismutasa y catalasa están reguladas mediante percepción del quórum. En el pulmón de los pacientes con fibrosis quística, esta bacteria forma cúmulos mucosos de células bacterianas que se encuentran mezcladas con los detritus celulares procedentes de la capa epitelial de las vías respiratorias. La primera enzima promueve la destrucción del radical superóxido nocivo (O_2^-); compete a la segunda convertir el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), igual de tóxico, en agua y oxígeno molecular. Estas enzimas ayudan a la biopelícula a sobrevivir no sólo al ataque de los desinfectantes, sino también al de las células del sistema inmunitario del huésped, que matan a las bacterias mediante la liberación de agentes antimicrobianos, entre los que se incluyen las especies reactivas de oxígeno.

La percepción del quórum podría intervenir, además, en la defensa contra fármacos antibióticos. En este caso, el mecanismo incrementa la producción de moléculas que, a modo de sistemas de bombeo, expulsan compuestos de la célula. Estas *bombas multifármaco* reducen la acumulación de antibióticos en el interior de la bacteria; permiten que

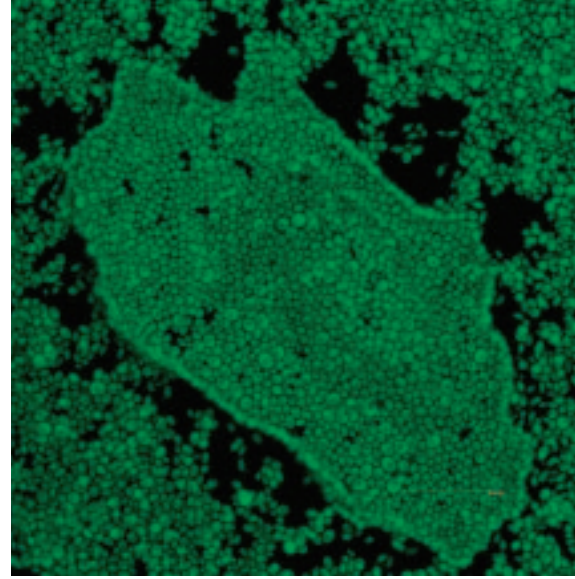
7. *CANDIDA TROPICALIS*, UNA LEVADURA que provoca vaginitis, afta e infecciones cardíacas, forma películas harto resistentes a los tratamientos antifúngicos y antimicrobianos. La imagen se ha obtenido mediante microscopía de barrido con láser confocal, una nueva técnica que proporciona instantáneas de las microcolonias microbianas que constituyen una biopelícula.

el microorganismo crezca, incluso en presencia de los fármacos.

Existe heterogeneidad también en cuanto a los tipos de células que contribuyen a la tolerancia antimicrobiana de la biopelícula. Todas las poblaciones bacterianas contienen “células persistentes”, de crecimiento lento y especializadas en la supervivencia. Tales células se hallan programadas genéticamente para sobrevivir al estrés ambiental, incluida la exposición a antibióticos. Aunque las células persistentes no crecen en presencia de un antibiótico, tampoco se mueren. No se trata de células mutantes. Incluso en una población de células genéticamente uniforme, una pequeña fracción acomete un cambio espontáneo hacia la forma persistente.

En 2004, Kim Lewis, de la Universidad Nororiental, demostró que las células persistentes generan una toxina, RelE, que conduce a la célula bacteriana hacia un estado latente. Una vez terminada la terapia antibiótica, las células persistentes originan una nueva población bacteriana, que resulta en una recaída de la infección.

La función defensiva de las células persistentes puede haber surgido en



las primeras etapas de la evolución. En nuestra era posgenómica, se ha descubierto que muchos genes parecidos se hallan en multitud de bacterias alejadas en términos evolutivos; ello sugiere que los ancestros primitivos comunes contenían genes similares.

Sin embargo, la reducida velocidad de crecimiento de las células persistentes plantea una paradoja, pues una división celular lenta mina la fortaleza de una población. Según Edo Kussell, de la Universidad Rockefeller, la persistencia de las bacterias habría surgido para protegerse de encuentros ocasionales con antibióticos. De ser así, los investigadores que tratan de vencer la resistencia bacteriana a los antibióticos, lucharían contra un mecanismo defensivo ancestral que puede haber estado depurándose a lo largo miles de millones de años. Si pretendemos controlar las infecciones bacterianas, debemos centrar la investigación en las biopelículas en vez de la forma planctónica, más vulnerable.

Los autores

Joe J. Harrison realiza la tesis doctoral en la Universidad de Calgary, donde **Raymond J. Turner** enseña biología. **Lyriam L. R. Marques** es directora de investigación adjunta en MBEC BioProducts, S. A. **Howard Ceri** da clases de biología en el mismo centro, cuyo grupo de investigación en biopelículas dirige.

©American Scientist Magazine.

Bibliografía complementaria

BIOCORROSION: TOWARDS UNDERSTANDING THE INTERACTIONS BETWEEN BIOFILMS AND METALS. I. W. Beech y J. Sunner en *Current Opinion in Biotechnology*, vol. 15, págs. 181–186; 2004.

BACTERIAL BIOFILMS: FROM THE NATURAL ENVIRONMENT TO INFECTIOUS DISEASES. L. Hall-Stoodley, J. W. Costerton y P. Stoodley en *Nature Reviews Microbiology*, vol. 2, págs. 95–108; 2004.

BACTERIAL PERSISTENCE: A MODEL OF SURVIVAL IN CHANGING ENVIRONMENTS. E. Kussell, R. Kishino, N. Q. Balaban y S. Leibler en *Genetics*, vol. 169, págs. 1807–1814; 2005.