

Parecidos razonables entre patógenos bacterianos oportunistas: el curioso caso de *Haemophilus influenzae* y *Helicobacter pylori*

Ariadna Fernández-Calvet¹, Nahikari López-López¹, Junkal Garmendia^{1,2}

ariadna.fernandez@unavarra.es
nahikari.lopez@unavarra.es
junkal.garmendia@csic.es

¹Instituto de Agrobiotecnología, CSIC-Gobierno Navarra, Mutilva, Navarra

²Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Respiratorias, Madrid

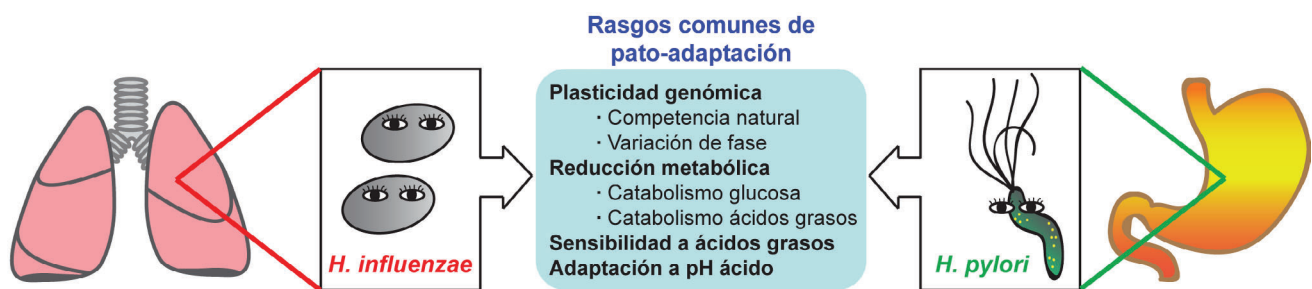


De izquierda a derecha: Ariadna Fernández-Calvet, Nahikari López-López, Junkal Garmendia, Begoña Euba y Celia Gil-Campillo, investigadoras en el Instituto de Agrobiotecnología (IDAB) CSIC-Gobierno de Navarra.

Los patógenos oportunistas colonizadores están excelentemente adaptados al huésped que colonizan, a menudo con rango de hospedador restringido a una sola especie y formando parte de su microbioma. Sin embargo, en determinadas circunstancias, a menudo relacionadas con estados de inmunosupresión del huésped, la colonización asintomática se convierte en infección sintomática (Price *et al.*, 2017). La secuenciación de genomas completos ha revelado rasgos genómicos de patoadaptación que, en algunos casos, son comunes a patógenos oportunistas que colonizan nichos distintos en el mismo hospedador, lo que genera *parecidos razonables* muy interesantes biológica y evolutivamente.

En nuestro grupo de investigación, trabajamos para descifrar los mecanismos de pato-adaptación de la bacteria Gram negativa *Haemophilus influenzae*, un patógeno oportunista colonizador asintomático de la nasofaringe humana, y causante de infección sintomática en las vías respiratorias bajas de individuos que sufren patologías respiratorias crónicas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Su *et al.*, 2018). El análisis genómico comparado nos ha revelado la enorme variabilidad existente entre aislados descapsulados de esta bacteria, traducido en una heterogeneidad fenotípica significativa. La plasticidad genómica de *H. influenzae* está mediada, entre otros, por la competencia natural, consistente en la captación de ADN

lineal de doble cadena exógeno, que atraviesa las membranas externa e interna, accede al citosol bacteriano como ADN monocadena y, según el grado de homología, puede integrarse en el cromosoma bacteriano mediante doble recombinación homóloga (Mell *et al.*, 2014). Además, *H. influenzae* experimenta variación de fase, un fenómeno estocástico, reversible y de alta frecuencia, determinado por la existencia de repeticiones de secuencia simple (del inglés, *single sequence repeats* – SSR), cuyo número puede variar entre generaciones debido a errores de la ADN polimerasa durante la replicación de ADN. La presencia de SSRs en genes que codifican estructuras de superficie contribuye a la variabilidad antigénica y al mimetismo molecular del patógeno. *H. influen-*



zae también presenta sistemas de regulación epigenética regulados por variación de fase. Así, la variación de fase en genes que codifican ADN metiltransferasas genera cambios en el patrón global de metilación, que a su vez regulan el perfil global de expresión génica del patógeno (Phillips *et al.*, 2019).

La evidencia disponible relaciona la plasticidad genómica de *H. influenzae* con rasgos de reducción cromosómica. Este patógeno carece de ruta de β -oxidación de ácidos grasos, y la captación de ácidos grasos exógenos no metabolizables tiene efecto detergente, en parte paliable por la inactivación del gen que codifica el transportador de ácidos grasos FadL. Éste es un rasgo de evolución paralela observado en cepas persistentes aisladas del pulmón de pacientes EPOC, un nicho con altos niveles de mediadores inflamatorios de naturaleza lipídica (Moleres *et al.*, 2018). Por otra parte, *H. influenzae* presenta un ciclo de Krebs incompleto con ausencia de las enzimas de la rama oxidativa, y cataboliza glucosa mediante una fermentación asistida por respiración cuyo principal producto excretado es el ácido acético, que a su vez es un inmunometabolito proinflamatorio. Éste es un rasgo de adaptación metabólica en el pulmón EPOC, donde la disponibilidad de glucosa es alta debido a la inflamación basal característica de la enfermedad (López-López, datos no publicados). Un último ejemplo es la variación de fase en el promotor del gen que codifica la adhesina/invasina HMW1/2A. El aumento progresivo de SSRs asociado a la persistencia de *H. influenzae* en el pulmón EPOC regula la disminución progresiva de los niveles de esta proteína, un posible rasgo de selección natural en respuesta al alto título de anticuerpos anti-HMW1/2A en el nicho colonizado (Cholon *et al.*, 2008).

En este artículo, destacamos que *H. influenzae* comparte un buen número de

rasgos de pato-adaptación con observaciones realizadas en *Helicobacter pylori*, un patógeno oportunista colonizador del estómago humano, que induce inflamación crónica de la mucosa gástrica, asintomática en la mayoría de individuos, si bien puede causar complicaciones serias incluyendo úlcera gástrica y duodenal, y cáncer de estómago (Yang *et al.*, 2013). Con genomas de tamaños similares (~1,6 Mb), la plasticidad genómica de *H. pylori* viene también determinada por competencia natural y variación de fase –incluyendo regulación epigenética de la expresión génica. Además, tanto la ruta de β -oxidación como el ciclo de Krebs están incompletos, *H. pylori* es sensible al efecto bactericida de los ácidos grasos, y metaboliza glucosa generando ácido acético como producto principal durante su crecimiento aerobio (Suerbaum *et al.*, 2007; Marais *et al.*, 1999; Jung *et al.*, 2016). La actividad ureasa de *H. pylori* es un requisito importante para la colonización y, de forma análoga, la prevalencia del operón *ure* es mayor en aislados sintomáticos de *H. influenzae* que en cepas aisladas de portadores sanos (Yang *et al.*, 2013; Murphy *et al.*, 2011). Por último, la expresión de las proteínas de superficie SabA y BabA, implicadas en la adhesión de *H. pylori* al epitelio gástrico, está regulada por variación de fase, y se observa una disminución de la misma durante la colonización (Suerbaum *et al.*, 2007; Harvey *et al.*, 2014).

Estas observaciones ponen de manifiesto rasgos adaptativos comunes entre patógenos oportunistas humanos que están alejados filogenéticamente y no comparten nicho. La identificación de fuentes comunes de presión selectiva en vías respiratorias y estómago puede ser una estrategia complementaria para seguir descifrando mecanismos de pato-adaptación, encaminados a la propuesta y desarrollo de terapias antiadaptación.

REFERENCIAS

- Price LB, Hungate BA, Koch BJ, Davis GS y Liu CM. (2017). Colonizing opportunistic pathogens (COPs): the beasts in all of us. *PLoS Pathog.* 13(8):e1006369.
- Su YC, Jalalvand F, Thegerström J y Riesbeck K. (2018). The interplay between immune response and bacterial infection in COPD: focus upon nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Front Immunol.* 9:2530.
- Mell JC y Redfield RJ. (2014). Natural competence and the evolution of DNA uptake specificity. *J Bacteriol.* 196(8):1471-83.
- Phillips ZN, Tram G, Seib KL y Attack JM. (2019). Phase-variable bacterial loci: how bacteria gamble to maximise fitness in changing environments. *Biochem Soc Trans.* 47(4):1131-1141.
- Moleres J, Fernández-Calvet A, Ehrlich RL, Martí S, Pérez-Regidor L, Euba B, Rodríguez-Arce I, Balashov S, Cuevas E, Liñares J, Ardanuy C, Martín-Santamaría S, Ehrlich GD, Mell JC y Garmendia J. (2018). Antagonistic pleiotropy in the bifunctional surface protein FadL (OmpP1) during adaptation of *Haemophilus influenzae* to chronic lung infection associated with chronic obstructive pulmonary disease. *MBio.* 9(5). pii: e01176-18.
- Cholon DM, Cutter D, Richardson SK, Sethi S, Murphy TF, Look DC y St Geme JW 3rd. (2008). Serial isolates of persistent *Haemophilus influenzae* in patients with chronic obstructive pulmonary disease express diminishing quantities of the HMW1 and HMW2 adhesins. *Infect Immun* 76(10):4463-8.
- Yang I, Nell S y Suerbaum S. (2013). Survival in hostile territory: the microbiota of the stomach. *FEMS Microbiol Rev.* 37(5):736-61.
- Suerbaum S y Josenhans C. (2007). *Helicobacter pylori* evolution and phenotypic diversification in a changing host. *Nat Rev Microbiol.* 5(6):441-52.
- Marais A, Mendz GL, Hazell SL y Mégraud F. (1999). Metabolism and genetics of *Helicobacter pylori*: the genomic era. *Microbiol Mol Biol Rev.* 63(3):642-74.
- Jung SW y Lee SW. (2016). The antibacterial effect of fatty acids on *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Intern Med.* 31(1):30-5.
- Murphy TF y Brauer AL. (2011). Expression of urease by *Haemophilus influenzae* during human respiratory tract infection and role in survival in an acid environment. *BMC Microbiol.* 11:183.
- Harvey VC, Acio CR, Bredehoff AK, Zhu L, Hallinger DR, Quinlivan-Repassi V, Harvey SE y Forsyth MH. (2014). Repetitive sequence variations in the promoter region of the adhesin-encoding gene *sabA* of *Helicobacter pylori* affect transcription. *J Bacteriol.* 196(19):3421-9.