

Los micoplasmas

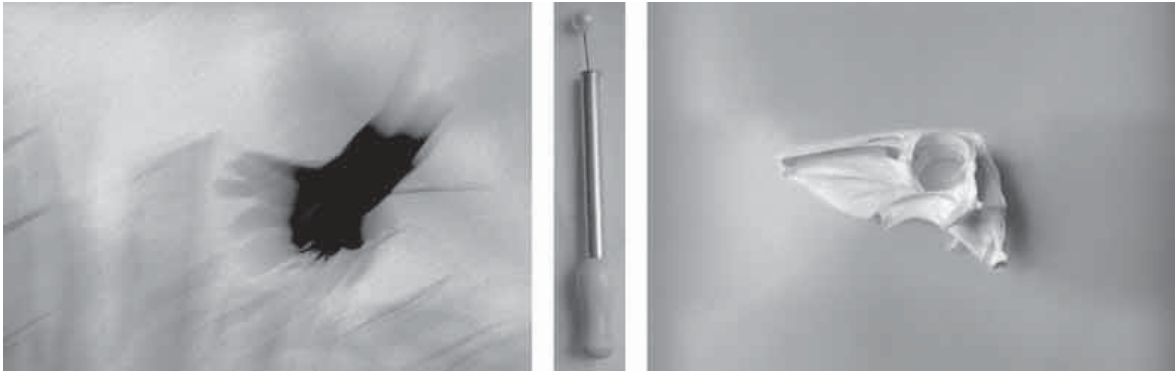
Y Ø

S I D A

María Lilia
Cedillo Ramírez
Jorge Antonio
Yáñez Santos

HISTORIA Y CARACTERÍSTICAS

Los micoplasmas fueron descritos por vez primera en 1898 por dos discípulos de Luis Pasteur, Nocard y Roux. Desde entonces, cerca de 180 especies diferentes han sido identificadas.¹ Los micoplasmas se han clasificado en la clase *Mollicutes*, el orden *Mycoplasmatales* y la familia *Mycoplasmataceae*. Esta familia cuenta con los géneros *Mycoplasma* y *Ureaplasma*.² La palabra *mollicutes* proviene del latín *mollis* que significa suave, y *cutis* que significa piel, por lo que el término *mollicutes* hace referencia a una característica distintiva de los micoplasmas que es la falta de pared celular. Otras características de estas bacterias son su pleomorfismo derivado de la carencia de pared celular, su sensibilidad a los detergentes, a los solventes orgánicos y a los cambios en la osmolaridad del medio. Son los seres vivos más pequeños que tienen vida libre, es decir, no requieren de una célula hospedera para poder sobrevivir y reproducirse. Su tamaño varía entre 0.350 y 0.650 micras de diámetro. La mayoría posee también una cantidad pequeña de material genético el cual varía de 500 a 800 Kpb, siendo los organismos con el genoma más pequeño.² Los micoplasmas pueden crecer en medios libres de células, estos medios son complejos, deben ser ricos en nutrientes como suero de caballo o suero fetal de ternera como fuente de colesterol. Aunque los micoplasmas se pueden cultivar, no se ha logrado hacer crecer un buen número de especies, por lo que se consideran microorganismos fastidiosos.²



© Patricia Lagarde, de la serie *No en el aire/en el instante*.

HÁBITATS

Los micoplasmas infectan a un gran número de especies animales y vegetales —entre las primeras destacan los artrópodos y el humano—, produciendo infecciones agudas que con frecuencia tienden a la cronicidad. Colonizan preferentemente el epitelio del aparato respiratorio y genitourinario así como las glándulas mamarias, las articulaciones y los ojos. Estas bacterias muestran una especificidad por la especie a la que infectan, es decir, que los micoplasmas que infectan de manera natural al humano no lo hacen a otras especies de animales, quizá como reflejo de sus exigencias nutricionales y de su forma de vida parásita; es más, algunos micoplasmas sólo infectan a determinados órganos o tejidos.²

Varias especies infectan al hombre, entre ellas *Mycoplasma pneumoniae*, la cual es causante de un buen número de casos de neumonía atípica primaria, pudiendo ocasionar en algunos pacientes complicaciones extrarrespiratorias como carditis, artritis, glomerulonefritis, trastornos en el sistema nervioso y en la piel.

Mycoplasma hominis y *Ureaplasma urealyticum* colonizan el aparato genitourinario y se han asociado a vaginitis inespecífica, uretritis, artritis, abortos, fiebre puerperal, neumonía e infecciones en el sistema nervioso central de recién nacidos prematuros.¹ *Mycoplasma genitalium* se aísla raramente del aparato genitourinario y respiratorio por lo que no ha sido posible asociarlo de manera definitiva a alguna enfermedad. Existen otras tres especies de micoplasma las cuales a raíz de la aparición del SIDA han cobrado gran importancia: *Mycoplasma fermentans*, *Mycoplasma penetrans* y *Mycoplasma pirum*.

RESPUESTA INMUNE

Aunque han sido estudiados de manera profunda por varios investigadores desde hace poco más de un siglo, los micoplasmas son un grupo microbiano del que, a diferencia de otras bacterias, se desconoce mucho en cuanto a su capacidad para causar daño y a los mecanismos mediante los cuales causan enfermedad en el hombre. Se sabe que pueden causar enfermedades crónicas debido a su capacidad para evadir los mecanismos de defensa del sistema inmune del hospedero. El sistema inmune es el encargado de eliminar a las bacterias en la mayoría de las infecciones pero, en el caso de las infecciones causadas por micoplasmas, las bacterias pueden alterar la respuesta inmune, induciendo una respuesta inmune exagerada o bien suprimiendo o evadiendo la misma.

En los mamíferos existen dos tipos de respuesta inmune: humoral y celular, las que están en constante interacción. La respuesta inmune humoral consiste en la estimulación de células llamadas linfocitos B para que éstas produzcan anticuerpos. Los anticuerpos son inducidos por algunos componentes de la superficie de los microorganismos los cuales son reconocidos como extraños por el hospedero. Estos anticuerpos ayudados por células fagocíticas se encargan de eliminar a una buena parte de las bacterias capaces de causarnos daño. La presencia de anticuerpos en una cantidad moderada es benéfica para el hospedero. En las infecciones causadas por micoplasmas se observa que estas bacterias son capaces de cambiar la expresión de proteínas asociadas a lípidos de su membrana celular, confundiendo al sistema inmune y evitando así la eliminación de las bacterias por la producción de anticuerpos;³ esta capacidad se conoce como variación antigénica. La superficie de los micoplasmas contiene compuestos de naturaleza glucolipídica que guardan similitud con componentes de la superficie de las células



del hombre, por ello es que en algunas infecciones causadas por estas bacterias, ellas inducen la producción de anticuerpos contra células propias (autoanticuerpos) como las del cerebro, pulmón, riñón o articulaciones provocando en algunos casos enfermedades autoinmunes. *Mycoplasma pneumoniae* causa infecciones respiratorias, induciendo en algunos hospederos susceptibles la producción de autoanticuerpos contra diversas células y, después de 3 o 4 semanas de la infección respiratoria, se pueden presentar complicaciones extrarrespiratorias tales como artritis, carditis, glomerulonefritis o complicaciones en el sistema nervioso central. Los micoplasmas pueden también inducir una respuesta inmune celular la cual puede ser responsable de algunos de los signos y síntomas de la enfermedad. Los micoplasmas pueden causar una supresión del sistema inmune. Un mecanismo por el cual pueden suprimir este sistema es por el consumo de nutrientes.⁴ Algunos micoplasmas obtienen su energía rompiendo un aminoácido llamado arginina; este aminoácido es un nutriente esencial para el crecimiento de las células, entre ellas las del sistema inmune. Cuando los micoplasmas—en particular *M. hominis*, o alguno otro capaz de hidrolizar la arginina— crecen, pueden agotar este nutriente, impidiendo que las células inmunes proliferen y monten una respuesta adecuada en contra de una infección bacteriana. Algunos componentes de las membranas de los micoplasmas pueden ejercer un efecto tóxico (citotoxicidad) sobre las células del sistema inmune; este efecto se ha observado cuando se inyectan algunos componentes de la membrana de *M. fermentans* en un ratón, causando la muerte de las células linfoides del timo del animal.⁵ Un efecto similar se ha observado para componentes de *M. fermentans* cepa *incognitus* y *M. penetrans* sobre linfocitos T de humanos. *Mycoplasma penetrans* puede adherirse y penetrar diferentes tipos de células humanas y animales, entre ellas los linfocitos T involucrados en la respuesta inmune celular. Una vez que penetran pueden causar daño a las células por diversos mecanismos y, con ello, suprimir la respuesta inmune del hospedero.⁶ Algunos micoplasmas pueden incluso suprimir el sistema inmune de manera directa, tal es el caso de *Mycoplasma pneumoniae*; en pacientes que han sufrido una infección respiratoria reciente se ha observado que son incapaces de producir anticuerpos contra otras bacterias (anergia). Este estado de anergia es transitorio.⁷

Los micoplasmas pueden también sobreestimar la respuesta inmune. Se ha observado que algunos micoplasmas estimulan una proliferación exagerada de los linfocitos B y T (responsables de la inmunidad humoral y celular respectivamente), esta característica es conocida como mitogenicidad; la estimulación para que proliferen los linfocitos puede ser específica o inespecífica, característica observada en *M. fermentans*, *M. penetrans* y *M. pneumoniae*.⁸

MICOPLASMAS ASOCIADOS AL SIDA

El SIDA fue descrito como una entidad clínica hace aproximadamente 20 años. Este síndrome se caracteriza por una inmunosupresión (disminución de la respuesta inmune) y el desarrollo de varias infecciones causadas por microorganismos oportunistas, o sea, aquellos que en un hospedero con una respuesta inmune adecuada no causan daño, pero en una persona que presente fallas en la respuesta inmune pueden causar graves problemas e incluso la muerte. Los pacientes con SIDA tienen disminuida la cantidad de una subpoblación de linfocitos denominada CD4+ y sufren al mismo tiempo de un mal funcionamiento de varios órganos (sistema nervioso central, corazón, hígado, riñón) y desarrollan un tipo poco común de tumores conocidos como sarcoma de Kaposi, linfoma de células B y enfermedad de Hodgkin.⁹ En personas con un sistema inmune funcional (normal) los microorganismos oportunistas pasan inadvertidos, sin embargo en pacientes con una deficiencia en el mismo, causan infecciones graves que incluso pueden conducir a la muerte. Entre los microorganismos que encontramos con mayor frecuencia en pacientes con SIDA están *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida sp*, *Cryptosporidium sp*, y *citomegalovirus*.⁹

Poco tiempo después de la aparición de los primeros casos de SIDA se descubrió un retrovirus, el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), el cual se reconoce como el agente causal del SIDA.¹⁰ A pesar de que este virus ha sido recuperado de los cultivos de células mononucleares de pacientes con SIDA, existen dudas sobre la capacidad del virus para causar la enfermedad por sí mismo. Si bien es cierto que el virus al cultivarse en linfocitos CD4+ de origen humano puede causar daño celular y muerte de los mismos, todavía no se sabe si el VIH-1 es el único causante de la



© Patricia Lagarde, de la serie *No en el aire/en el instante*.

destrucción de diferentes células y de la falla funcional de varios sistemas que se presenta en los pacientes con SIDA. Por qué el periodo de incubación del SIDA varía de unos cuantos meses a más de 10 años y por qué los anticuerpos contra VIH-1 no protegen del todo contra la enfermedad,⁹ son preguntas que aún no se pueden contestar.

Otro hecho importante es que aun cuando el paciente presente ya signos y síntomas del SIDA, sólo pocas células se encuentran infectadas por el virus. Todos estos hechos pudieran sugerir la existencia de un cofactor en el SIDA.⁹ Este cofactor podría ser otro agente microbiano capaz de abatir también la respuesta inmune, causar daño celular y desencadenar el síndrome de inmunodeficiencia. Entre los candidatos a cofactores del SIDA se encuentran los micoplasmas y, en particular, *Mycoplasma fermentans* y *Mycoplasma penetrans*.

MYCOPLASMA FERMENTANS

Este micoplasma fue aislado por primera vez del tracto urogenital del humano hace 50 años, sin embargo se pensó que era parte de la flora normal y rara vez se pudo aislar, quizá porque el microorganismo es fastidioso y los medios hasta entonces usados eran poco eficaces para su aislamiento. En la década de los setenta se describió el aislamiento de *M. fermentans* de la médula ósea de pacientes con y sin leucemia; además, el microorganismo era capaz de inducir una enfermedad leucemoide cuando se inoculaba a roedores de manera experimental.¹¹ Durante esta década también se reportó la presencia de la bacteria en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide.¹² A pesar de estos hallazgos que sugerían el papel de *M. fermentans* como causante de diversas enfermedades en el hombre, esta bacteria permaneció olvidada, prácticamente considerada como un ais-

lamiento raro en humanos hasta la aparición del SIDA. Este hecho no es una coincidencia, más bien se conjuntaron varios factores: el aislamiento continuo de la bacteria de infecciones sistémicas de pacientes con y sin SIDA y el desarrollo de técnicas modernas de biología molecular que permiten hacer el diagnóstico acertado de microorganismos fastidiosos como *M. fermentans*.

La historia moderna de *M. fermentans* se remonta a los hallazgos de Lo y colaboradores, quienes describen la presencia de un agente semejante a un virus a partir de transfección de células NIH 3T3 con DNA proveniente del tejido de un paciente con sarcoma de Kaposi que tenía SIDA. Este agente, después de una serie de pruebas, fue reconocido como un micoplasma ahora llamado *Mycoplasma fermentans* cepa *incognitus*.¹³ Después de este hallazgo se realizaron un buen número de estudios en los que se intentó detectar a *Mycoplasma fermentans* en pacientes con SIDA. En uno de los primeros estudios se encontró a la bacteria en los nódulos linfáticos, en las células reticuloendoteliales, en los macrófagos y en el cerebro.¹⁴

En un grupo de personas homosexuales, personas que usan drogas por la vía intravenosa y pacientes pediátricos con SIDA que recibieron transfusiones, se detectó a *M. fermentans* en diversos tejidos. También se ha encontrado a esta bacteria en la placenta de mujeres embarazadas con SIDA. En algunos pacientes con SIDA se observa disfunción en varios órganos y sistemas incluyendo el sistema inmune, el sistema hematopoyético, el cerebro, el corazón, el hígado, las articulaciones, el tracto gastrointestinal y el riñón; en estos órganos sólo se ha encontrado una infección oculta por *M. fermentans*.¹⁵ En otro estudio se buscó a *M. fermentans* en tejido renal de pacientes con SIDA con falla renal y sin falla renal, *M. fermentans* sólo fue detectado en el riñón de pacientes con daño renal.⁹ El hecho de aislar a *M. fermentans* de pacientes con SIDA sugeriría que la bacteria no fuese



un cofactor sino un simple microorganismo oportunista; sin embargo, el aislamiento de *M. fermentans* de la sangre y la orina de pacientes con SIDA, su detección por diferentes técnicas inmunológicas y de biología molecular en diversos tejidos de pacientes con SIDA en diferentes estadios, la habilidad de la bacteria para estimular a linfocitos CD4+ y otras actividades inmunomoduladoras, así como la acción sinérgica en la que la bacteria junto con el VIH incrementan el efecto citopático sobre los linfocitos CD4+, sugieren que esta bacteria pudiera ser un cofactor en el SIDA.

MYCOPLASMA PENETRANS

Este micoplasma fue aislado por vez primera de la orina de pacientes con SIDA en 1991. Es capaz de penetrar el citoplasma de un gran número de células de mamíferos,^{16,17} lo cual produce la muerte en las células que infecta. Se ha observado una elevada prevalencia de anticuerpos contra este microorganismo (40%) en el suero de pacientes con SIDA, mientras que en personas sin SIDA hay una baja incidencia (0.3%), así como en pacientes con otras enfermedades de transmisión sexual (0.9%).⁹

Se ha observado que los linfocitos de pacientes con SIDA sufren de apoptosis (muerte celular programada) *in vitro*. El mecanismo de la apoptosis aún no se conoce, pero aparentemente no se debe al VIH-1. Montagnier sugiere que los micoplasmas pudieran inducir la apoptosis de células CD4+ actuando como superantígenos en pacientes con SIDA, induciendo una supresión del sistema inmune. Todos estos estudios sugieren que tanto *M. fermentans* como *M. penetrans* pudieran actuar como cofactores del SIDA, sin embargo es necesario realizar un mayor número de estudios, quizá utilizando modelos animales que pudieran probar de manera inequívoca el papel de estos micoplasmas en el SIDA.

NOTAS

¹ Razin, S., Yogev, D. y Naot, Y., Molecular Biology and Pathogenicity of Mycoplasmas, *Microbiology and Molec. Biology Reviews*, núm. 4, vol. 62, pp.1094-1136, 1998.

² Razin, S., *Mycoplasma Taxonomy and Ecology*, en *Mycoplasmas. Molecular Biology and Pathogenesis*, Maniloff, J., ed., American Society for Microbiology Washington D. C., pp. 3-22, 1992.

³ Roske, K., Blanchard, A., Chambaud, I, Citti, C., Helbig, J. H., Prevost, M., Rosengarten, R, y Jacobs, E. Phase variation among major surface antigens of *Mycoplasma penetrans*, *Infect Immun*, vol. 69, pp. 7642-7651, 2001.

⁴ Sugimura, K., Ohno, T., Kimura, Y., Kimura, T., Azuma I., Arginine deiminase gene of an AIDS-associated mycoplasma, *Mycoplasma incognitus*, *Microbiol. Immunol.*, vol. 36, pp. 667-670, 1992.

⁵ Gabridge, M. G., Abrams, G. D. y Murphy, W. H., Lethal toxicity of *Mycoplasma fermentans* for mice, *J. Infect. Dis.*, vol. 125, pp. 153-160, 1972.

⁶ Lo, S. C., Hayes, M. M., Kotani, H., Pierce, P. F., wear, D. J., Newton, P. B., Tully, J. G y Shih, J. W., Adhesion onto and invasion into mammalian cells by *Mycoplasma penetrans*: a newly isolated mycoplasma from patients with AIDS, *Mol. Pathol.*, vol. 6, pp. 276-280, 1993.

⁷ Biberfeld, G., *Infection sequele and autoimmune reactions in Mycoplasma pneumoniae infection*, en *The mycoplasmas vol IV. Mycoplasma pathogenicity*, Razin, S., Barile, M. F., eds., Academic Press, Inc, Orlando, Florida, pp. 293-311, 1985.

⁸ Simecka, J. W., Ross S. E., Cassell, G. H. y Davis J. K., Interactions of mycoplasmas with B cells: antibody production and nonspecific effects, *Clin. Infect. Dis.*, suppl. 1, vol.17, pp. S176-S182, 1993.

⁹ Lo, S. Ch., Mycoplasmas and AIDS, en *Mycoplasmas Molecular Biology and Pathogenesis*, Maniloff, J., ed., American Society for Microbiology, Washington D. C., pp. 525-545, 1992.

¹⁰ Barré-Sinoussi, F. Chermann J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vezinet-Brun, F., Rou Zloux, C., Rozenbaum, W. y Montagnier L., Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS), *Science*, vol. 220, pp. 868-870, 1983.

¹¹ Plata, E. J., Abell, M. R. y Murphy W. H. Induction of leukemoid disease in mice by *Mycoplasma fermentans*, *J. Infect. Dis.*, vol. 128, pp. 588-597, 1973.

¹² Steward, E. M., Duthie, J. J., Mackay, M. K., Marmion, P., y Alexander, R. M., *Mycoplasma* and rheumatoid arthritis, *J. Rheum. Dis*, vol. 33, pp. 346-352, 1974.

¹³ Lo, S-C., Dawson, M. S., Wong, D. M., Newton, P. B., Sonoda, M. A., Engler, W. F., Wang, R. Y.-H., Shih, W.-K., Alter, H. J., y wear, D. J., Identification of *Mycoplasma incognitus* infection in patients with AIDS: an immunohistochemical, in situ hybridization and ultrastructural study, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 41, pp. 601-616, 1989.

¹⁴ Lo, S-C., Shih, J. R., Wear, D. J., y Wang, Y.-H., Virus-like infectious agent (VLI) is a novel pathogenic mycoplasma: *Mycoplasma incognitus*, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 41, pp. 586-600, 1989.

¹⁵ Lo, S-C., Shih, J. W.-K., Yang, N. Y., Ou, C. Y. y Wang, Y-H. A novel virus-like infectious agent in patients with AIDS, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 40, pp. 213-226, 1989.

¹⁶ Lo, S-C., Hayes, M. M., Wang, R. Y-H., Pierce, P. F., Kotani, H. Y Shih, J. W.-K. Newly discovered mycoplasma isolated from patients infected with HIV, *Lancet*, vol. 338, pp.1415-1418, 1991.

¹⁷ Lo, S.-C., Hayes, M. M., Tully, J. G., Wang, R. Y.-H., Kotani, H., Pierce, P. F., Rose, D. L. y Shih, J. W.-K. *Mycoplasma penetrans* sp. Nov. from the urogenital tract of patients with AIDS, *Int. J. Syst. Bacteriol.*, vol.42, pp.357-364, 1992.

María Lilia Cedillo Ramírez es investigadora del Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas del ICUAP. Jorge Antonio Yáñez Santos pertenece al Laboratorio de Microbiología Oral, Facultad de Estomatología, BUAP.