

Impacto de la regulación epigenética durante las infecciones bacterianas

Impact of epigenetic regulation during bacterial infections

Hortensia Patricia Cuéllar Mata y Marco Antonio Barajas Mendiola

Departamento de Biología, Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México

Contacto: ma.barajasmendiola@ugto.mx

Resumen. La epigenética es el estudio de los mecanismos que regulan la expresión de los genes sin alterar la secuencia del ADN, los cuales pueden ser heredables, reversibles e influenciados por el medio ambiente. Entre estos mecanismos epigenéticos, las modificaciones químicas en las histonas y la expresión de micro ARNs (miARNs) son importantes reguladores de la respuesta inmunológica, debido a que pueden regular y controlar la magnitud de la respuesta durante una infección. Sin embargo, las bacterias han establecido estrategias que les permiten manipular estos mecanismos epigenéticos permitiéndoles evadir la respuesta inmune, sobrevivir y persistir de manera crónica en el hospedero. El presente trabajo muestra un panorama de las estrategias empleadas por las bacterias para modular los mecanismos epigenéticos que le permiten evadir la respuesta inmune y persistir en el hospedero. Un mejor entendimiento de la epigenética en las infecciones bacterianas puede establecer nuevas bases para el desarrollo de terapias minimizando el uso de antibióticos.

Palabras clave: respuesta inmune, infecciones bacterianas, epigenética.

Abstract. Epigenetics studies the mechanisms regulating the gene expression without altering the DNA sequence, which can be heritable, reversible, and influenced by the environment. Among these, epigenetic mechanisms such as chemical modifications in histones and the expression of micro RNAs (miRNAs) are important regulators of the immune response, since they can regulate and control the magnitude of the response during an infection. However, bacteria have established strategies that allow them to manipulate these epigenetic mechanisms, allowing them to evade the immune response, survive, and persist chronically in the host. This work focuses on the strategies used by bacteria to modulate the epigenetic mechanisms that allow them to evade the immune response and persist in the host. A better understanding of epigenetics in bacterial infections can establish new bases for the development of therapies that minimize the use of antibiotics.

Keywords: immune response, bacterial infections, epigenetics.

Bases de la regulación epigenética

El término de epigenética fue primeramente propuesto y definido por Conrad Waddington en 1942 para explicar el cambio de un fenotipo (conjunto de rasgos observables de un individuo) sin modificaciones en el genotipo (conjunto de genes que definen a un individuo) (Noble, 2015).

Actualmente, se define como el estudio de los mecanismos que regulan la expresión de los genes, sin alterar la secuencia de ADN, los cuales son heredables, reversibles, e influenciados por el medio ambiente (Allis y Jenuwein, 2016). En general, los mecanismos involucrados en la regulación epigenética son: 1) modificaciones químicas en el ADN, 2) modificaciones químicas en los tallos de las histonas, y 3) expresión de ARNs no codificantes como los microARNs (miARNs) (Allis y Jenuwein, 2016; Yao et al., 2019) (Figura 1).

Epigenética durante infecciones bacterianas

Las enfermedades infecciosas son aquellas causadas por microorganismos patógenos (bacterias, hongos, protozoarios, virus), las cuales se caracterizan por ser altamente transmisibles. Hoy en día, siguen siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad a nivel global, a pesar de la disponibilidad de vacunas y antibióticos (Elias et al., 2021).

Figura 1. Mecanismos clave que contribuyen a la regulación epigenética. A) Metilación del ADN. Este mecanismo consiste en añadir un grupo metilo en regiones específicas del ADN llamadas islas CpG, marca asociada a la represión de genes, B) Modificación química de las histonas. Los tallos de las histonas, proteínas que empaquetan el ADN, contienen elementos que son susceptibles a modificaciones químicas como la acetilación y la metilación. La marca de acetilación en las histonas comúnmente está asociada a la activación de genes mientras que la marca de metilación en las histonas a menudo está asociada a la represión de genes, como se menciona antes. C) Expresión de miARNs. Los miARNs son fragmentos pequeños de ARN que son procesados en el núcleo de la célula. Una vez procesados, se dirigen hacia su blanco (otra molécula de ARN, llamada mensajero) lo que conduce a la represión de genes. Sin embargo, bajo ciertas condiciones establecidas por el microambiente celular, estas moléculas también pueden inducir la expresión de genes. Tomado y modificado de Allis y Jenuwein, 2016.

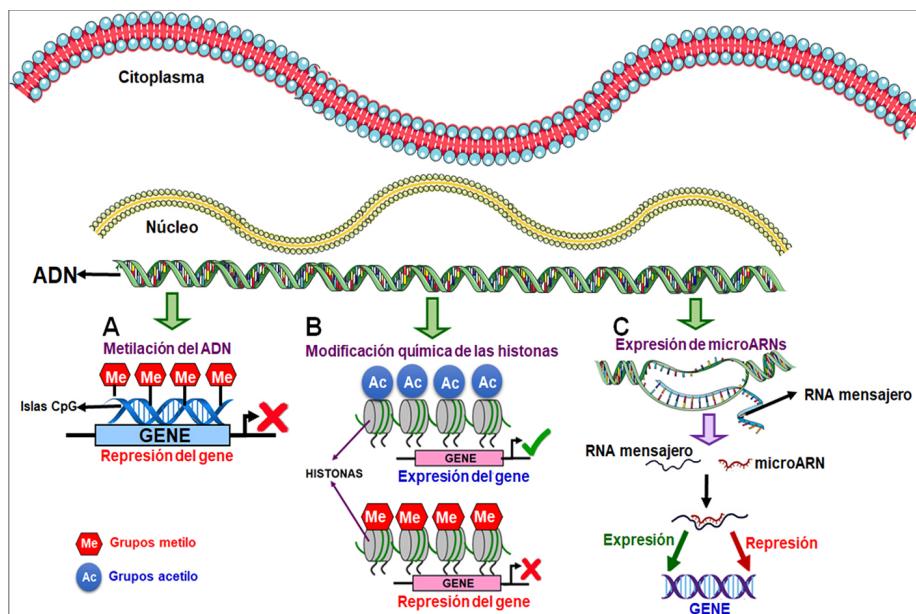


Tabla 1. Modificaciones químicas que son inducidas por los componentes de algunas especies bacterianas

y su efecto sobre la respuesta inmune montada por nuestro cuerpo durante la infección.

Tomado y modificado de Denzer *et al.*, 2020; Rajeev *et al.*, 2021.

Bacteria	Componente bacteriano	Modificación	Efecto
<i>Listeria monocytogenes</i>	LLO	Defosforilación y desacetilación	Represión de la respuesta pro-inflamatoria
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Rv1988	Metilación	Represión de la respuesta pro-inflamatoria
<i>Legionella pneumophila</i>	RomA	Metilación	Represión de la respuesta pro-inflamatoria
<i>Salmonella Typhimurium</i>	Spvc	Defosforilación	Represión de la respuesta pro-inflamatoria
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	QS-2AA	Desacetilación	Represión de la respuesta pro-inflamatoria
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pneumolisina	Defosforilación	Represión de la respuesta pro-inflamatoria

En el 2019 se reportaron 13.7 millones de muertes debidas a enfermedades infecciosas, de las cuales 3 millones de ellas ocurrieron en menores de 5 años de edad (Gray y Sharara, 2022), mientras que, en México, en el 2023, se registró una tasa de mortalidad de 310 personas por cada 100 000 individuos debidas a enfermedades infecciosas (www.inegi.org.mx).

Durante estas enfermedades, nuestro cuerpo activa una robusta respuesta inmunológica mediada por mecanismos epigenéticos para tratar de controlar y erradicar de manera eficiente a los microorganismos patógenos. Sin embargo, los patógenos han desarrollado estrategias sofisticadas para evadir esta respuesta; entre ellas, la manipulación de los mecanismos epigenéticos que ayudan a nuestro cuerpo a montar esa respuesta inmune eficiente y robusta, así pueden tener éxito en la infección y persistir de manera crónica (Denzer *et al.*, 2020; Rajeev *et al.*, 2021). Un ejemplo claro de esto es *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*), bacteria que induce cambios químicos asociados a la disminución de la respuesta inmune, a esta respuesta se le conoce como respuesta pro-inflamatoria. Los efectos

sobre nuestras células inmunes se deben a un componente que es secretado por la bacteria durante las fases tempranas de la infección llamada listeriolisina (LLO). Importantemente, esto coincide con la expresión y la actividad de los catalizadores bilógicos, llamados enzimas, que regulan estos cambios químicos en las histonas (Denzer *et al.*, 2020). En la Tabla 1 se presentan algunos ejemplos de componentes bacterianos usados para inducir cambios químicos en las histonas, así como el efecto producido sobre la respuesta inmune montada por nuestro cuerpo.

Notablemente, las bacterias patógenas también modulan la expresión de miARNs que regulan la respuesta inmunológica de nuestro cuerpo con la finalidad de evadir esta respuesta y sobrevivir de manera crónica en nuestro cuerpo (Kimura *et al.*, 2023). En la Tabla 2 se describen algunos miARNs que son alterados por microorganismos patógenos durante el proceso de infección, y su impacto en la respuesta inmunológica.

Esto refleja de manera importante que los microorganismos patógenos a través de la interacción de sus componentes de superficie o secretables pueden alterar la respuesta

inmunológica, y en parte, esto lo logran a través de la manipulación de los mecanismos epigenéticos involucrados en la regulación de la respuesta inmune montada por nuestro cuerpo, favoreciendo su persistencia crónica y por ende, su supervivencia (Figura 2).

Terapia epigenética: una prometedora alternativa para el tratamiento de enfermedades infecciosas

Anteriormente los medicamentos disponibles para el tratamiento de las enfermedades infecciosas (antibióticos) eran considerados ser seguros y bien tolerados. Sin embargo, las bacterias han desarrollado resistencia a estos medicamentos, lo cual limita su uso como tratamientos de primera elección; además, ahora ya no son tan bien tolerados debido a la toxicidad que presentan al incrementando las dosis actuales (Walsh *et al.*, 2023). Es importante mencionar que la resistencia antimicrobiana se debe, en parte, a que los microorganismos patógenos manipulan los mecanismos epigenéticos de las células inmunológicas de nuestro cuerpo para su beneficio (Wang *et al.*, 2023). De aquí que el desarrollo de fármacos dirigidos a los mecanismos epigenéticos manipulados por los microorganismos patógenos pueden ser un blanco atractivo para el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas (Wang *et al.*, 2023). En este sentido, recientes investigaciones han destacado una serie de compuestos farmacológicos que influyen en la respuesta inmunológica a través de la regulación de ciertos mecanismos epigenéticos. Estos compuestos son conocidos como fármacos epigenéticos (Fol *et al.*, 2020). Por ejemplo, vorinostat, un inhibidor de una enzima que regula la acetilación en las histonas, es un medicamento aprobado por la agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento de linfoma cutáneo (Fol *et al.*, 2020) y se perfila como un prometedor fármaco para el tratamiento de tuberculosis en fases preclínicas (Rao *et al.*, 2018). Asimismo, raloxifeno es usado como un antihipertensivo aprobado por la FDA y funciona como un inhibidor de la actividad de una enzima que regula la metilación en las histonas (Song *et al.*, 2022). Importantemente, este medicamento muestra propiedades antimicrobianas

Tabla 2. miARNs involucrados en la respuesta inmune que son alterados por algunas especies bacterianas durante la infección.

Tomado y modificado de Denzer *et al.*, 2020; Rajeev *et al.*, 2021.

Bacteria	Micro ARN modificado	Efecto
<i>Listeria monocytogenes</i>	miR-155, miR-146a, miR-125a-3p/5p, miR-149	Suprime la respuesta pro-inflamatoria
<i>Salmonella Typhimurium</i>	miR-21, miR-155 y miR146a, Let-7	Suprime la respuesta pro-inflamatoria
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	miR-132 y miR26a, miR-125b. miR-155 y mir-99b Let-7a	Favorece la supervivencia dentro de células inmunológicas (macrófagos)
<i>Helicobacter pylori</i>	miR-155, miR-146a, Let-7b	Suprime la respuesta pro-inflamatoria

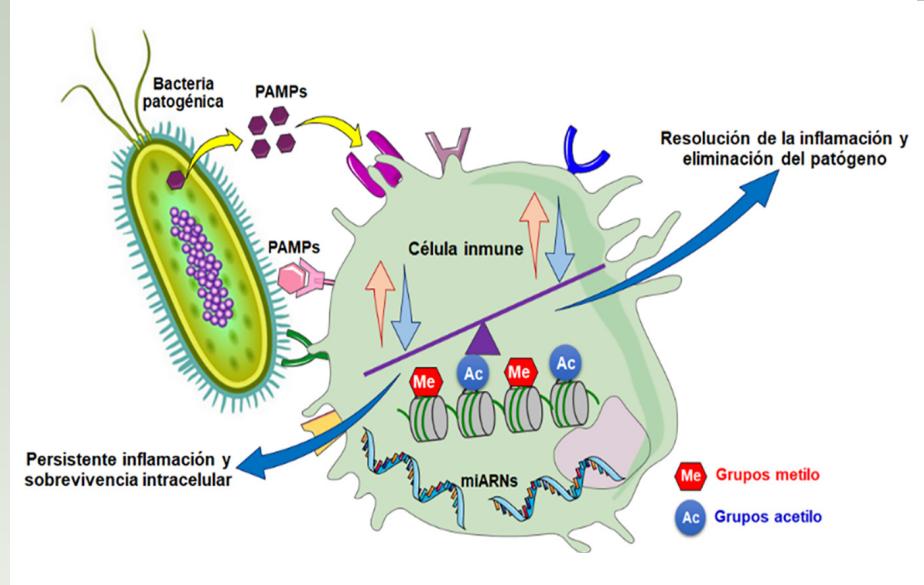


Figura 2. Acción de las bacterias patogénicas sobre los mecanismos epigenéticos montados por el sistema inmune. Una vez que las bacterias entran en contacto con las células inmunológicas de nuestro cuerpo a través de receptores específicos que reconocen los componentes de superficie o secretados por las bacterias (Patrones moleculares asociados a patógenos, PAMPs), desencadenan múltiples estrategias para evadir la respuesta inmune. Una de estas estrategias consiste en cambiar la expresión de los genes de nuestras células inmunes manipulando sus mecanismos epigenéticos, lo que contribuye al desequilibrio de la respuesta inmunológica. De este modo las bacterias pueden persistir y sobrevivir de manera crónica. Tomado y modificado de Moradini *et al.*, 2016.

en contra de la bacteria *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), proponiéndolo como un buen candidato para ensayos preclínicos (Chang *et al.*, 2022). Por otra parte, los miARNs actualmente se usan como biomarcadores ideales para la detección de enfermedades infecciosas y algunos de ellos son usados en ensayos preclínicos como terapia antimicrobiana en infecciones ocasionadas por bacterias farmacorresistentes (Kimura *et al.*, 2023). Con las evidencias anteriores, el estudio de los mecanismos epigenéticos que controlan la respuesta inmunológica frente a infecciones ha arrojado hallazgos importantes. Estos avances han abierto nuevas posibilidades para el desarrollo de terapias farmacológicas más efectivas.

Conclusión

Las bacterias patógenas han desarrollado mecanismos sofisticados para evadir la respuesta inmunológica del hospedero, manipulando los mecanismos epigenéticos que regulan esta respuesta. Esto les permite tener éxito en la infección y persistir de manera crónica. Existe evidencia concreta de que la reprogramación epigenética mediante compuestos llamados epifármacos, ayuda a aliviar enfermedades infecciosas ocasionadas

por estos microorganismos que presentan actualmente alta resistencia a los antibióticos. Por lo tanto, atender este tipo de enfermedades sigue representando un enorme desafío a nivel mundial. Ampliar el conocimiento sobre las bases moleculares de cómo la epigenética influye en la regulación de la respuesta inmunológica durante las infecciones bacterianas permitirá el desarrollo de terapias alternativas que eviten el uso de antibióticos.

Referencias

- Allis, C. D., y Jenuwein, T. (2016). The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nature Reviews Genetics*, 17(8), 487–500. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.59>
- Chang, J., Kim, J., y Lee, W. (2022). Raloxifene prevents intracellular invasion of pathogenic bacteria through modulation of cell metabolic pathways. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 77(6), 1617–1624. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac069>
- Denzer, L., Schrotten, H., y Schwerk, C. (2020). From Gene to Protein—How Bacterial Virulence Factors Manipulate Host Gene Expression During Infection. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10), 3730. <https://doi.org/10.3390/ijms21103730>
- Elias, C., Nkengasong, J. N., y Qadri, F. (2021). Emerging Infectious Diseases — Learning from the Past and Looking to the Future. *New England Journal of Medicine*, 384(13), 1181–1184. <https://doi.org/10.1056/nejmmp2034517>
- Fol, M., Włodarczyk, M., y Druszczyńska, M. (2020). Host Epigenetics in Intracellular Pathogen Infections. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(13). <https://doi.org/10.3390/ijms21134573>
- Gray, A., y Sharara, F. (2022). Global and regional sepsis and infectious syndrome mortality in 2019: a systematic analysis. *The Lancet Global Health*, 10, S2. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(22\)00131-0](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(22)00131-0)
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. INEGI. (2020). *Instrumento Nacional de Estadística y Geografía (INEGI)*. Inegi.org.mx. <https://www.inegi.org.mx/>
- Kimura, M., Kothari, S., Gohir, W., Camargo, J. F., y Husain, S. (2023). MicroRNAs in infectious diseases: potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets. *Clinical Microbiology Reviews*, 36(4), e0001523. <https://doi.org/10.1128/cmr.00015-23>
- Moradini AC, Santos CF, Yilmaz Ö. Role of epigenetics in modulation of immune response at the junction of host-pathogen interaction and danger molecule signaling. *Pathog Dis*. 2016 Oct;74(7):ftw082. doi: 10.1093/femspd/ftw082. Epub 2016 Aug 18. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftw082>
- Noble, D. (2015). Conrad Waddington and the origin of epigenetics. *Journal of Experimental Biology*, 218(6), 816–818. <https://doi.org/10.1242/jeb.120071>
- Rajeev, R., Dwivedi, A. P., Sinha, A., Agarwaal, V., Dev, R. R., Kar, A., y Khosla, S. (2021). Epigenetic interaction of microbes with their mammalian hosts. *Journal of Biosciences*, 46(4). <https://doi.org/10.1007/s12038-021-00215-w>
- Rao, M., Valentini, D., Zumla, A., y Maeurer, M. (2018). Evaluation of the efficacy of valproic acid and suberoylanilide hydroxamic acid (vorinostat) in enhancing the effects of first-line tuberculosis drugs against intracellular Mycobacterium tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases*, 69, 78–84. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.02.021>
- Song, Y., Zhang, H., Yang, X., Shi, Y., y Yu, B. (2022). Annual review of lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A) inhibitors in 2021. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 228, 114042. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.114042>
- Walsh, T. R., Ana Cristina Gales, Ramanan Laxminarayan, y Dodd, P. C. (2023). Antimicrobial Resistance: Addressing a Global Threat to Humanity. *Antimicrobial Resistance: Addressing a Global Threat to Humanity*, 20(7), e1004264–e1004264. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004264>
- Wang, X., Yu, D., y Lu, C. (2023). Antimicrobial resistance and mechanisms of epigenetic regulation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1199646>
- Yao, Q., Chen, Y., y Zhou, X. (2019). The roles of microRNAs in epigenetic regulation. *Current Opinion in Chemical Biology*, 51, 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2019.01.024>
- Zhang, Q., y Cao, X. (2019). Epigenetic regulation of the innate immune response to infection. *Nature Reviews Immunology*, 19(7), 417–432. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0151-6>