



Editorial

Comunicación bacteriana y comunicación humana: ¿qué podemos aprender del «quorum sensing»?

Bacterial communication and human communication: What can we learn from quorum sensing?

Hazael Jiménez Amador y Pere Casan Clarà*

Instituto Nacional de Silicosis, Hospital Universitario Central de Asturias, Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

La comunicación es un fenómeno íntimamente relacionado con la vida, mejor dicho, con la vida en sociedad. Los términos «comunicación» e «incomunicación» forman parte del lenguaje habitual en áreas tan diversas como las ciencias, todas las artes y el conocimiento filosófico, religioso o pedagógico. Incluso buscamos comunicarnos con el más allá terráqueo (existencia de vida en otros planetas) o los misterios de la naturaleza humana para el periodo después de la muerte física. Comunicarse es equivalente a vivir en grupo. La vida en soledad —tan característica de algunos Padres de la Iglesia primitiva— buscaba los desiertos y las cuevas, e incluso entonces debía mantenerse al margen del intento de comunicación con las tentaciones. En la época actual, las teorías de la comunicación han impregnado tanto la vida social, que incluso la política está dirigida por los medios de comunicación. Tradicionalmente, la comunicación contempla un elemento emisor, un receptor, unos códigos, un medio transmisor y un mensaje. Todos estos elementos son igualmente importantes, pero el papel del «medio» ha alcanzado tal predominio que ha hecho famosa la frase de Marshall McLuhan «el medio es el mensaje»¹. Podríamos decir que el mensaje, lo que se comunica, ha perdido protagonismo frente al cómo y dónde se comunica.

La aparición del lenguaje en el ser humano fue un elemento clave en su evolución. Las grandes posibilidades que aportaba a la comunicación le permitieron sobresalir contra vertebrados mayores, más ágiles, más altos o más numerosos, y llevarle a ser considerado «el rey de la creación». Este lenguaje, que no es una mera aportación social sino que, según las teorías desarrolladas por Noam Chomsky², está preprogramado en el cerebro humano, brota a partir de una fase de maduración de las conexiones neuronales y es capaz de perfeccionarse y permitir elementos excelsos como la música o la poesía.

La comunicación, como decíamos, es pues un hecho social, una necesidad, algo que con seguridad compartimos con otras especies y que ha experimentado un mayor o menor desarrollo. Nada nos impide especular sobre la comunicación entre animales, la

transmisión de señales de alerta, afecto, órdenes de caza o de apareamiento. O incluso pensar en la comunicación entre diferentes elementos del reino vegetal, a partir de la emisión de sustancias químicas diversas desde hojas, flores o frutos³.

¿Y por qué no entre el mundo microscópico bacteriano? En un afán por poner nombre a las cosas, se ha propuesto desde hace varios años el concepto de «quorum sensing» para comentar esta variedad de la comunicación. Así, se definiría como el fenómeno mediante el cual la acumulación de ciertas moléculas con una función señalizadora permite a una determinada bacteria saber el número de bacterias de la misma especie que se encuentran en su mismo medio, y de esta forma iniciar una respuesta que está genéticamente predeterminada. La forma de la respuesta puede ser diversa: emisión de luz, secreción de moco, formación de nuevos radicales, etc. En cualquier caso, a partir de un momento preciso las bacterias adquieren el «conocimiento» de no estar solas, de alcanzar cierta densidad de población, y actúan socialmente de una forma diferente a como lo hacían antes⁴.

El nombre utilizado, *quorum sensing*, gana fuerza en la literatura a partir de una revisión de Fuqua, Winans y Greenberg⁵. Fue precisamente uno de los firmantes, el Dr. Winans, el que utilizó el nombre propuesto por un cuñado suyo, abogado de profesión, quien en una reunión familiar se le ocurrió la expresión al compararla con lo que ocurre en las reuniones sociales formales, las cuales, una vez alcanzado el número mínimo para formalizar los acuerdos, se declara el quórum y se pone en marcha la sesión⁶. El concepto ha merecido numerosas investigaciones y se han propuesto diversos nombres. En una nota magnífica⁷, la bióloga Mercè Piqueras nos pone de manifiesto esta realidad y llama la atención sobre que, a pesar de diferentes intentos, ha prevalecido el nombre propuesto por los autores mencionados, aunque finalmente nos propone la traducción por «percepción de quórum».

El término de origen latino, *quorum*, que la Real Academia Española de la Lengua nos propone escribir como «cuórum», se popularizó en el mundo político y social mucho antes que en el científico o en el mediático. Fue a partir de las normas de un tribunal británico, el «*Justices of the quorum*», que requería la presencia obligada de al menos uno de los miembros del grupo para tomar los acuerdos. Esta presencia se extendió a la exigencia de una mayoría

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pcasan@ins.es (P. Casan Clarà).

numérica o una minoría cualificada, previamente al inicio de las sesiones y para que las conclusiones fuesen consideradas válidas. Una vez aceptada la existencia del quórum, el grupo se comporta de una manera distinta y se procede socialmente a desarrollar ciertas acciones. De la misma forma, una vez alcanzado un determinado número de colonias de bacterias, estas pasan a comportarse «socialmente» y proceden a defenderse, atacar al huésped, reproducirse, emitir una serie de señales, etc. Han alcanzado la percepción de que ya son suficientes y pasan a actuar de una manera diferente a como lo hacían con anterioridad.

¿Cómo se desarrolla el quórum en este mundo microscópico? Veamos algunos ejemplos:

Candida albicans es un hongo comensal que en situaciones especiales se convierte en patógeno para el ser humano. La primera molécula asociada a *quorum sensing* (farnesol) fue descrita en eucariotas y se efectuó en este hongo de características dimórficas. La acumulación de farnesol previene el cambio de levadura a la forma de micelio, cuando la densidad celular es $\geq 10^6$ células/ml en cultivo líquido. Tanto el farnesol purificado de *C. albicans* como el comercial inducen el cambio de morfología micelar hacia la levaduriforme de *C. albicans*, sin inhibir el crecimiento de las levaduras ni de las hifas preexistentes⁸. La formación de biopelícula también es mediada por el farnesol⁹. Por lo tanto, el *quorum sensing* de *C. albicans* regula la densidad celular, la morfología y la formación de biopelícula. La importancia práctica del farnesol es su capacidad de inducir apoptosis en otros hongos o controlar el crecimiento de hifas, por lo que podría convertirse en una herramienta para combatir infecciones fúngicas o en el blanco de fármacos para el tratamiento de candidiasis^{10,11}.

Se postula que en *Pneumocystis* spp. existen sistemas de *quorum sensing* que regulan la formación de biopelícula, y de manera interesante el farnesol inhibe su formación¹². En *Staphylococcus aureus* se ha descrito al gen regulador accesorio (*agr*) como el sistema de *quorum sensing*. Cuando la densidad celular es elevada, la expresión de *agr* regula al alza los factores de patogenicidad que son secretados y regula a la baja los que se encuentran en la pared celular, y dependiendo de las características del ambiente en el que se encuentre regula la formación de biopelícula. Si se inhibe *agr* se incrementa la adherencia a la superficie y la formación de biopelícula, cronificando la infección; por lo tanto, inhibir farmacológicamente *agr* sería contraproducente¹³⁻¹⁵. *S. aureus* puede diseminarse a partir de la biopelícula, que parece ser regulada por *agr*, al observar una mayor expresión de *agr* en zonas de desprendimiento de la biopelícula¹⁵.

Pseudomonas aeruginosa es un patógeno asociado a múltiples infecciones en hospederos susceptibles. De particular importancia, causa infecciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística, con alteración de la estructura bronquial y pulmonar (p. ej., EPOC grave, bronquiectasias), en inmunosuprimidos, en neutropénicos y en los sometidos a ventilación mecánica^{16,17}. *P. aeruginosa* posee factores de patogenicidad que excreta al medio o que inyecta directamente en las células (p. ej., ExoUa través del sistema de secreción tipo 3 o inyectisoma) del hospedero, causando apoptosis en las células epiteliales y disfunción de neutrófilos y macrófagos, esto último de gran importancia en neutropénicos¹⁸⁻²⁰. Por otro lado, *P. aeruginosa* posee mecanismos para cronificar su estancia en el hospedero, principalmente derivado de la biosíntesis de exopolisacáridos de alginato, Psl y Pel. El alginato es el más estudiado y está constituido por subunidades no repetitivas de ácido D-manurónico selectivamente O-acetilado y epímero C5' de ácido L-gulurónico, que para fines prácticos es una capa mucoide o gelatinosa capaz de prevenir la opsonización y la fagocitosis, además de proporcionar refugio al medio hostil que la rodea. Psl y Pel se han descrito en cepas ambientales^{21,22}, lo que nos lleva al concepto de biopelícula, que se define microbiológicamente como: comunidad sétil caracterizada por células unidas a un sustrato o interface, o unidas unas

a otras de forma irreversible, contenidas en una matriz de sustancias poliméricas extracelulares que han producido, y que exhiben, un fenotipo alterado del ritmo de crecimiento y de transcripción de genes²³. La biopelícula es fuente de diseminación de bacterias²⁴ y su ultraestructura se caracteriza por ser una capa gruesa, tridimensional, compuesta por aproximadamente un 15% de células y un 85% de matriz extracelular, que adopta forma de setas o sétil con canales de agua entre ellas que permite un flujo convectivo. Así, la biopelícula de *P. aeruginosa* la protege del sistema inmune, de los antimicrobianos (al disminuir su difusión, inactivándolos en la matriz o por falta de eficacia al estar en fase de crecimiento estacionario), y le confiere un sitio en el que fortalecerse para después diseminarse^{23,24}.

El sistema de *quorum sensing* de *P. aeruginosa* regula la producción de varios factores de patogenicidad extracelulares y la formación y maduración de biopelícula mencionados previamente. Este control se ejerce a través de 3 moléculas autoinductoras expresadas por el mismo número de sistemas de *quorum sensing*; las moléculas son: a) N-3-oxododecanoil homoserina lactona (3OC12-HSL); b) N-butiril-homoserina lactona (C4-HSL), y c) 2-heptil-3-hidroxi-4-quinolona, también llamado en inglés *Pseudomonas* quinolone signal, o PQS^{25,26}. Además de ser moléculas autoinductoras dependientes de la densidad celular para regular los factores de patogenicidad, también tienen efectos directos sobre las células del hospedero y su sistema inmune; por ejemplo, 3OC12-HSL induce la secreción de citocinas proinflamatorias como IL-8 en células epiteliales bronquiales humanas, e induce la producción de COX-2; la IL-8 induce apoptosis celular, y de manera interesante también aparece elevada en pacientes con EPOC con hábito tabáquico^{25,27}. La 3OC12-HSL induce directamente la apoptosis en macrófagos y neutrófilos, inhibe la proliferación linfocitaria, regula a la baja la producción de TNF- α , IL-12, y el estímulo que induce al factor de transcripción NF- κ B para regular la respuesta inmune es reprimido específicamente^{25,28,29}. Por lo que respecta a PQS, se sabe que afecta la formación de la biopelícula, regula los factores de patogenicidad excretados —elastasa, piocianina y lectina— y regula a la baja a NF- κ B en modelos murinos de infección respiratoria³⁰.

Señales genéticas, marcadores químicos, biopelículas, evidencias de *quorum sensing* bacterianos... Todo un mundo de comunicación entre estos microorganismos, que inducen a pensar en la importancia de su acción «social». Todo ello recibe una gran atención científica en la actualidad, y son numerosas las publicaciones que informan sobre ello, especialmente las que provienen de un grupo de investigadores de ámbitos tan diversos como la ingeniería y la matemática, en la Universidad de Tel-Aviv³¹⁻³².

En pleno siglo XXI, cuando la famosa revista médica *New England Journal of Medicine* celebra su 200 aniversario y dedica una magnífica revisión a las enfermedades infecciosas³³, un objetivo encomiable es conocer las claves de la comunicación bacteriana y contribuir a que esta lucha desigual entre el ser humano y el mundo microscópico se decante a favor del primero. Al fin y al cabo, interferir en los sistemas de comunicación del enemigo es un viejo ardid bélico desde tiempos antiguos³⁴. Y para interferir hay que conocer, y para conocer hay que analizar. Esperemos que, en este caso, los sistemas ideados por el hombre para analizar la comunicación social sean útiles en este apasionante mundo bacteriano y, muy especialmente, intervengan en la prevención y la curación de las enfermedades infecciosas.

Bibliografía

1. Mc Luhan M, Fiore Q. El medio es el mensaje. Barcelona: Paidós; 1997.
2. Chomsky N. El programa minimalista. Madrid: Alianza Editorial; 1999.
3. Heil M. Nectar: generation, regulation and ecological functions. Trends Plant Sci. 2011;16:191-9.

4. Otero AM, Muñoz A, Bernárdez MI, Fábregas J. Quorum sensing: el lenguaje de las bacterias. S.A. Zaragoza: Acribia; 1995.
5. Fuqua WC, Winans SC, Greenberg EP. Quorum sensing in bacteria: the LuxR-LuxL family of cell density-responsive transcriptional regulators. *J Bacteriol*. 1994;176:269–75.
6. Greenberg EP. Quorum sensing in Gram-negative bacteria. *ASM News*. 1977;63:371–7.
7. Piqueras M. Fichas de MedTrad: quorum sensing. Ficha núm. 5. Panace@. 2001; 2.
8. Jensen EC, Lisec AD, Tasto JJ, Jahnke B, Shoemaker R, Dussault P, et al. Quorum sensing in the dimorphic fungus *Candida albicans* is mediated by farnesol. *Appl Environ Microbiol*. 2001;67:2982–92.
9. Nickerson KW, Atkin AL, Hornby JM. Quorum sensing in dimorphic fungi: farnesol and beyond. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72:3805–13.
10. Singh A, Del Poeta M. Lipid signalling in pathogenic fungi. *Cell Microbiol*. 2011;13:177–85.
11. Tashiro M, Kimura S, Tateda K, Saga T, Ohno A, Ishii Y, Izumikawa K, et al. Pravastatin inhibits farnesol production in *Candida albicans* and improves survival in a mouse model of systemic candidiasis. *Med Mycol*. 2011 Sep 28 [Epub ahead of print].
12. Cushion MT, Collins MS, Linke MJ. Biofilm formation by *Pneumocystis* spp. *Eukaryot Cell*. 2009;8:197–206.
13. Sifri CD. Healthcare epidemiology: quorum sensing: bacteria talk sense. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1070–6.
14. Yarwood JM, Schlievert PM. Quorum sensing in *Staphylococcus* infections. *J Clin Invest*. 2003;112:1620–5.
15. Tsompanidou E, Sibbald MJ, Chlebowicz MA, Dreisbach A, Back JW, van Dijk JM, et al. Requirement of the *agr* locus for colony spreading of *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*. 2011;193:1267–72.
16. Sadikot RT, Blackwell TS, Christman JW, Prince AS. Pathogen-host interactions in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1209–23.
17. Bonten MJ, Bergmans DC, Speijer H, Stobberingh EE. Characteristics of polyclonal endemicity of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in intensive care units. Implications for infection control. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1212–9.
18. Hauser AR. The type III secretion system of *Pseudomonas aeruginosa*: infection by injection. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:654–65.
19. Filloux A. Protein secretion systems in *Pseudomonas aeruginosa*: An essay on diversity, evolution, and function. *Front Microbiol*. 2011;2:155.
20. Diaz MH, Shaver CM, King JD, Musunuri S, Kazzaz JA, Hauser AR. *Pseudomonas aeruginosa* induces localized immunosuppression during pneumonia. *Infect Immun*. 2008;76:4414–21.
21. Franklin MJ, Nivens DE, Weadge JT, Howell PL. Biosynthesis of the *Pseudomonas aeruginosa* extracellular polysaccharides, alginate, Pel, and Psl. *Front Microbiol*. 2011;2:167.
22. May TB, Shinabarger D, Maharaj R, Kato J, Chu L, DeVault JD, et al. Alginate synthesis by *Pseudomonas aeruginosa*: a key pathogenic factor in chronic pulmonary infections of cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Rev*. 1991;4:191–206.
23. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:167–93.
24. Kirov SM, Webb JS, O'may CY, Reid DW, Woo JK, Rice SA, et al. Biofilm differentiation and dispersal in mucoid *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Microbiology*. 2007;153:3264–74.
25. Antunes LC, Ferreira RB, Buckner MM, Finlay BB. Quorum sensing in bacterial virulence. *Microbiology*. 2010;156:2271–82.
26. Heeb S, Fletcher MP, Chhabra SR, Diggie SP, Williams P, Cámara M. Quinolones: from antibiotics to autoinducers. *FEMS Microbiol Rev*. 2011;35:247–74.
27. Damiá Ade D, Gimeno JC, Ferrer MJ, Fabregas ML, Folch PA, Paya JM. A study of the effect of proinflammatory cytokines on the epithelial cells of smokers, with or without COPD. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:447–53.
28. Kravchenko VV, Kaufmann GF, Mathison JC, Scott DA, Katz AZ, Grauer DC, et al. Modulation of gene expression via disruption of NF-kappaB signaling by a bacterial small molecule. *Science*. 2008;321:259–63.
29. Hayden MS, Ghosh S. NF-kB in immunobiology. *Cell Res*. 2011;21:223–44.
30. Kim K, Kim YU, Koh BH, Hwang SS, Kim SH, Lépine F, et al. HHQ and PQS, two *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing molecules, down-regulate the innate immune responses through the nuclear factor-kappaB pathway. *Immunology*. 2010;129:578–88.
31. Ben Jacob E, Becker I, Aspira Y, Levine H. Bacterial linguistic communication and social intelligence. *Trends Microbiol*. 2004;12:366–72.
32. Ben Jacob E, Levine H. Self-engineering capabilities of bacteria. *J R Soc Interface*. 2006;3:197–214.
33. Fauci AS, Morens DM. The perpetual challenge of infectious diseases. *N Engl J Med*. 2012;366:454–61.
34. Sun Tzu. *El arte de la guerra*. Madrid: Trotta; 2001.