



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

El descubrimiento del agente patógeno causante de la tuberculosis fue una tarea difícil. Robert Koch, su descubridor, elaboró cientos de medios de cultivo con tejidos de pacientes. Sus dedos se tiñeron por todos los colorantes que probó e incluso de gris debido a los ácidos cáusticos con los que trabajó en los experimentos. Con minuciosa precisión fue registrando lo que mezclaba en cada preparado. Después secaba y ordenaba los portaobjetos para estudiarlos bajo el microscopio. Verificaba uno tras otro sin encontrar nada; no había bacilos a la vista.

Koch tuvo éxito agregando azul de metileno seguido de pardo Bismarck, lo que le confirió al tejido huésped una coloración amarronada y a los microbios una azul profundo. El siguiente paso fue el aislamiento de las bacterias para su posterior cultivo en estado puro. Koch utilizó un medio de suero bovino esterilizado por una hora a 58°C durante seis días consecutivos. A continuación, expuso el suero a un calor máximo de 65°C durante algunas horas para que solidificara. Además, inclinó los tubos de ensayo para ampliar la superficie de crecimiento bacteriano. Debie-

Jaque mate a los microbios

Científicos refuerzan la vacuna contra la tuberculosis

Luego preparó otros cien cultivos tiñéndolos cuidadosamente, aunque esta vez con un nuevo método. Koch colocaba los portaobjetos en la mezcla durante un día y al cuarto comenzaba nuevamente las observaciones bajo el microscopio. Así analizó cuarenta, cincuenta portaobjetos: ningún resultado... Seguía sin encontrar nada. Pero finalmente vio, en forma aislada o alineados en filas, unos diminutos y delgados bastones ligeramente curvos.

ron pasar diez días hasta que pudieron ser vistas pequeñas colonias secas.

Siguieron numerosos experimentos; en ellos, Koch infectó a animales de laboratorio con cultivos aislados de *M. tuberculosis*. Según una disertación expuesta por Koch en la Sociedad Fisiológica de Berlín,

Eran muy delgados, con un diámetro de un cuarto o, a lo sumo, de la mitad de un glóbulo rojo y con extremos de apariencia ahusada. Ahora, con su bella coloración azul eran fáciles de reconocer: ¡ahí estaban los bacilos de la tuberculosis!

EL HALLAZGO DEL AGENTE PATÓGENO

Manipular *Mycobacterium tuberculosis* es una tarea particularmente desafiante. No es fácil experimentar con ella, por ello el trabajo de Robert Koch merece el mayor de los reconocimientos, incluso desde la perspectiva actual. Los bacilos de la tuberculosis son difíciles de identificar con los métodos de tinción convencionales.



◀ Macrófagos al recibir los bacilos de la tuberculosis (en rojo).

Este es Ramid – Cabeza de familia desde que la tuberculosis entró a su hogar.

Todavía mueren 5.000 personas de tuberculosis por día. Curarlas sólo cuesta 50 euros. ¡Ayúdenos!
Cuenta para donaciones: 96 96, BLZ 790 500 00, teléfono 0931 7948-0

B

◀ Durante 2003 en Europa murieron 67.000 personas de tuberculosis (TB). En África, en cambio, fallecieron más de 500.000 y en el Sudeste Asiático esa cifra incluso trepó a 617.000. La pobreza favorece la expansión de las enfermedades infecciosas como la tuberculosis. La situación es particularmente precaria en los barrios pobres que proliferan en las grandes ciudades, donde muchas personas conviven en un espacio muy reducido. Ya hoy, 1.000 millones de personas viven en barrios urbanos carenciados y la tendencia es creciente. Los portadores del virus del SIDA son particularmente propensos a contraer TB. En tales casos, la TB tiene una alta probabilidad de terminar en la muerte del infectado. En África, la tasa de mortandad es la más alta con 78 muertos por tuberculosis por cada 100.000 habitantes. Esto se debe, ante todo, al enorme porcentaje de infectados con el virus del SIDA. Entretanto, más de 15 millones de personas son portadoras del virus HIV que produce SIDA e infectados al mismo tiempo con *Mycobacterium tuberculosis*, el bacilo que produce la tuberculosis (Afiche del Día Internacional de la Tuberculosis 2006 del DAHW).

embargo, cuando el afectado tiene bajas sus defensas, los focos de tuberculosis pueden abrirse esparciendo las bacterias por el cuerpo por vía sanguínea. La consecuencia es la inflamación de los ganglios linfáticos del pulmón o de la pleura costal, del pericardio y de las meninges (la meningitis suele ser mortal), aunque mayormente la inflamación se localiza en el pulmón. "Escuchaba como su pariente hablaba de la enfermedad [...] Fue puesto al corriente del propio caso leve de Hans Castorp, sin gravedad, pero lento en la curación; del efecto que producían los bacilos sobre las células de los conductos respiratorios y sobre los alvéolos del pulmón; de la formación de los tubérculos [...], de la descomposición de células y la calcificación respecto a la cual la cuestión estaba en saber si se detendría en una petrificación calcárea y en una cicatrización conjuntiva o si se abriría cavernas cada vez más profundas y destruiría todo el órgano. Oyó hablar de la forma furiosamente acelerada y galopante de esos procesos que, en unos meses, incluso en unas semanas, conducían al exitus [...]". De este modo el escritor Thomas Mann describe la evolución de esta dolencia en su obra 'La montaña mágica'. La novela se desarrolla en un sanatorio para el tratamiento de la tuberculosis en Davos antes de la primera guerra mundial, en una época en la cual no había medicamentos para combatir eficazmente la enfermedad.

ANTIBIÓTICOS CAROS

Actualmente, la tuberculosis se combate combinando por lo menos tres antibióticos que difieren entre sí en sus mecanismos activos, gracias a lo cual los bacilos son eliminados en diferentes estadios, o bien se detiene su reproducción. Un tratamiento como este se extiende durante varios meses. Sin embargo, muy a menudo la enfermedad no es tratada o el tratamiento se interrumpe demasiado pronto. Muchos enfermos de tuberculosis, por ejemplo en la India, están hoy ante la disyuntiva: trabajo o tratamiento. Arriesgan su trabajo de jornaleros al retirar los medicamentos del centro de atención médica alejado del lugar donde trabajan y que suele atender durante apenas unas pocas horas. Sin embargo, la interrupción temprana del tratamiento puede generar la producción de cepas de bacilos resistentes y, en caso de recurrencia de la enfermedad, los medicamentos utilizados ya no surtirán efecto. Esto también vale para las personas que posteriormente se han contagiado del

→ la identificación, el aislamiento y, finalmente, la infección exitosa con bacilos de la tuberculosis "justifican el postulado acerca de que los bacilos presentes en las sustancias tuberculosas no sólo acompañan el proceso tuberculoso, sino que lo originan". La ponencia del científico fue publicada apenas tres semanas después, el 10 de abril de 1882 en el semanario "BERLINER KLINISCHE WOCHENSCHRIFT". En aquella época, la tuberculosis era la causa de casi un tercio de todos los fallecimientos de adultos en las capitales europeas.

POLILLAS EN EL PULMÓN

A pesar de haber transcurrido más de cien años desde aquel revelador descubrimiento de Koch, por el que fue distinguido con el premio Nobel de Medicina en 1905, la tuberculosis (TB) no ha dejado de infundir espanto ni por un instante: en el mundo mueren casi dos millones de personas de TB por año. ¡Esta cifra de muertos supera el número de casos en la época de Koch! A cada segundo que pasa, otra persona se contagia con el bacilo que se transfiere por gotitas infecciosas; en este momento, un tercio de la población mundial está infectada. En los países más pobres la desnutrición ha debilitado el sis-

tema inmune de muchas personas. Por eso, en muchos casos, con la primera infección la enfermedad se manifiesta plenamente. Si no es tratada, la tuberculosis suele ser mortal (Fig. B).

Es difícil diagnosticar la tuberculosis, porque sus síntomas no poseen características distintivas. El diagnóstico definitivo sólo se puede realizar mediante pruebas microbiológicas que detecten el bacilo. Según dónde el médico presume que se encuentra la infección, analizará esputos (por expectoración), jugos gástricos, secreciones bronquiales u orina. En las formas altamente infecciosas de la enfermedad, las micobacterias se reconocen de inmediato bajo el microscopio con ayuda de tinciones especiales. Pero cuando la concentración de agentes es escasa, es necesario realizar un cultivo bacterial. Mientras el bacilo se detecte bajo el microscopio, el peligro de contagio es máximo.

Las bacterias pueden sobrevivir en el cuerpo durante largo tiempo en focos encapsulados (tubérculos). En la gran mayoría de los casos las inflamaciones de tipo noduloso, que en primera instancia no producen trastornos, son el único indicio de la enfermedad. Sin

enfermo. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en todos los países se han podido detectar cepas de TB **resistentes** a determinados antibióticos. En especial en los estados que fueron parte de la Unión Soviética aparecen cada vez más cepas multirresistentes. Los costos del tratamiento de la **tuberculosis multirresistente** pueden incrementarse rápidamente de cien a mil veces. Por eso, en los países más pobres, contraer tuberculosis multirresistente suele significar una sentencia de muerte.

En promedio, cada persona portadora activa de TB, infecta a entre 10 y 15 personas por año. Y este riesgo de contagio ya no se restringe únicamente a los países en vías de desarrollo. Debido al mayor grado de movilidad, también los habitantes de los países industrializados vuelven a estar más amenazados. Porque, a diferencia de siglos anteriores, en el mundo globalizado de hoy, las personas viajan y recorren mayores distancias con mayor frecuencia y, sobre todo, a mayor velocidad. De este modo, los agen-

tes patógenos con alto grado de virulencia pueden expandirse por todas las regiones del mundo en un período muy corto (**véase recuadro**). Por todas estas razones, hoy más que nunca, se necesita de una vacuna eficaz contra la tuberculosis.

En 1921 los dos científicos franceses Albert Calmette y Camille Guérin del Instituto Pasteur de Lille desarrollaron una vacuna contra la tuberculosis. La BCG (bacilo de Calmette-Guérin) es una vacuna de cepas que provienen de *Mycobacterium bovis*, el agente causal de la tuberculosis bovina. El agente fue debilitado deliberadamente - en este proceso desaparecen numerosos genes responsables de las características patológicas de la bacteria. Con más de tres mil millones de vacunados y aproximadamente 100 millones de vacunas aplicadas en recién nacidos anualmente, ésta es, por lejos, la vacuna más utilizada (en Alemania ya no se realiza la vacunación general con BCG, porque el riesgo de infección por tuberculosis es inferior al 0,1%). En los lactantes puede prevenir la mortal tuberculosis miliar, pero

es ineficaz contra la forma más común de la enfermedad, la tuberculosis pulmonar en personas adultas.

CÉLULAS INMUNES EN ACCIÓN

En el Instituto Max Planck de Biología Infecciosa con sede en Berlín, los científicos del Departamento de Stefan H. E. Kaufmann trabajan en el desarrollo de una nueva vacuna más eficaz que la BCG, que permita controlar la expansión de la TB en el mundo. Entretanto, los inmunólogos saben que para combatir con éxito una infección tuberculosa es necesario activar diversas **células T**. Las células T, también llamadas linfocitos T, reconocen gran cantidad de **antígenos**. Junto con las células B, son la segunda gran clase de células inmunes en importancia que protegen nuestro cuerpo de los agentes patógenos. A diferencia de éstas, no producen **anticuerpos**, sino que atacan de forma localizada mediante la liberación de sustancias citotóxicas. Es evidente que la vacuna BCG no es capaz de activar de manera suficiente las diferentes células T antígeno-específicas. ¿Por qué?



TRAS LA HUELLA DEL DINERO

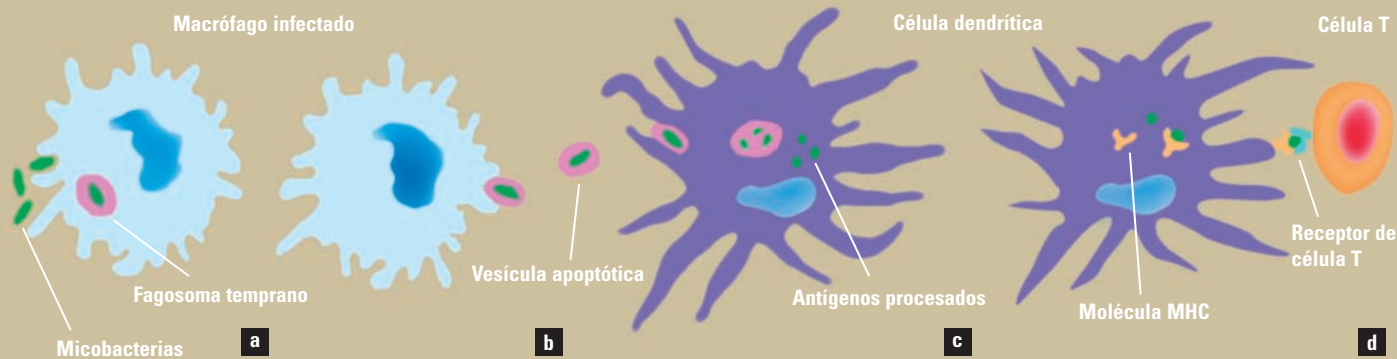
La creciente movilidad de las personas es el motivo central de la expansión geográfica de las epidemias modernas. En el siglo XIV, la peste tardaba aproximadamente tres años en atravesar el continente europeo de sur a norte, porque en la Edad Media las personas sólo podían viajar unos pocos kilómetros al día. Con lo cual, las epidemias se difundían a una velocidad restringida. Hoy, en cambio, las personas recorren grandes distancias en poco tiempo. Para predecir la expansión de epidemias es necesario conocer las estadísticas del comportamiento de viaje humano. Sin embargo, la realización de estudios cuantitativos ha demostrado ser extremadamente difícil porque las personas se movilizan a través de pequeñas y grandes distancias con medios de transporte muy diferentes. Los investigadores del Instituto Max Planck de Dinámica y Auto-Organización de Gotinga, Alemania, han analizado la circulación geográfica del papel moneda en lugar del movimiento de las personas. Los viajeros transportan billetes de localidad en localidad, como si fueran agentes patógenos. Los físicos analizaron los datos de un juego estadounidense de Internet llamado *Bill Tracking*. La idea de este juego es sumamente sencilla: se marca un gran número de billetes que se hacen circular. Cuando se recibe un dólar marcado es posible

registrarlo online, indicar el lugar donde uno se encuentra momentáneamente y hacerlo circular nuevamente. Entretanto, esta página web se ha hecho tan popular que ya se han registrado aproximadamente 50 millones de billetes. Gracias a la abundancia de datos y a la alta dispersión geográfica y temporal de *Bill Tracking* realmente pueden sacarse conclusiones exactas sobre los datos estadísticos del comportamiento de viaje, independientemente de los medios de transporte utilizados (cada línea que se observa en la

imagen simboliza el traslado geográfico de un dólar-billete en menos de una semana desde el lugar de partida (Seattle: azul, Nueva York: amarillo) hasta los diversos destinos. Sobre la base de sus estudios, los científicos de Gotinga han desarrollado una teoría que describe con asombrosa precisión los movimientos de viaje a distancias de unos pocos a varios miles de kilómetros. Se ha logrado así realizar un avance significativo en la modelización matemática de la expansión de epidemias.



© Instituto Max-Planck de Dinámica y Auto-Organización



▲ La infección con *M. tuberculosis* induce la muerte celular programada (apoptosis) en los macrófagos (a). Durante la apoptosis, la célula infectada estrangula las vesículas que reciben las células dendríticas que la rodean (b). Las vesículas contienen numerosos antígenos micobacterianos que son procesados, es decir se fragmentan, en el interior de la dendrita (c). Estos fragmentos de proteína se combinan con moléculas MHC (aquí Clase MHC I) y se trasladan a la superficie celular (d). Allí activan determinadas células T (células T CD8), que una vez reconocidos los antígenos y luego de su posterior activación, se diferenciarán en los llamados linfocitos citotóxicos que tienen la capacidad de perforar la membrana de las células infectadas. De este modo la célula prácticamente se disuelve (lisis), las bacterias se liberan y quedan a merced de un ataque directo.

→ Primero analizaremos detalladamente la respuesta inmune al producirse una infección con *M. tuberculosis*: como cualquier cuerpo extraño, también los bacilos de la tuberculosis son devorados primero por los **macrófagos** o fagocitos del sistema inmune (Fig. A). En el interior del macrófago se encuentran pequeñas vesículas llenas de líquido (**fagosomas**) que contienen radicales y enzimas digestivas cuya función general es eliminar las bacterias. Los fagosomas encierran a las micobacterias en su interior, pero inhiben su maduración. La consecuencia es que los agentes activos antibacterianos no pueden actuar sobre los agentes patógenos creando un hábitat para la supervivencia de la micobacteria *M. tuberculosis*.

Como el cuerpo no puede eliminar la bacteria, no le queda otro remedio que fijarla junto con los macrófagos infectados. Éstos activan las células T, que liberan señales químicas que aglutinan a macrófagos no infectados y otras células generando un grueso "muro de contención" alrededor del foco infeccioso: el llamado granuloma. En el interior del granuloma las células T se aseguran de que "no se les escape" ninguna bacteria. Pero *M. tuberculosis* es capaz de sobrevivir a ese "estado de sitio" por mucho tiempo. En más del 90% de los infectados, se trata de un equilibrio de por vida entre el control inmunológico y la bacteria. Pero en uno de cada diez infectados, se desarrolla una tuberculosis, por lo general, debido al debilitamiento del sistema inmune (por ejemplo, a través de una coinfección con VIH).

Para activar las células T, en la superficie del macrófago deben presentarse "muestras" del antígeno, es decir, minúsculas fracciones

de proteína (Fig. C). Por eso, los antígenos deben estar presentes en el citoplasma del fagocito. Sólo allí podrán ser procesados y acoplarse a pequeñas moléculas, las llamadas **moléculas MHC** (del inglés: *Major Histocompatibility Complex*). Éstas transportan las fracciones de proteína a la superficie del macrófago. Como si fueran un "banderín" agitándose sobre las moléculas MHC, señalan a las células inmunes del propio cuerpo dónde está la infección.

REARMADO DE LA VACUNA

Pero ¿cómo llegan las proteínas patógenas al citoplasma del fagocito? "El macrófago inicia un programa de autodestrucción que nosotros llamamos **muerte celular programada** y se divide en pequeños trozos, las vesículas, que están repletas de antígenos micobacterianos", comenta Kaufmann. Estas vesículas son incorporadas por células vecinas no infectadas, en primera línea las dendritas, que están en condiciones de adherir los "banderines de antígeno" a sus moléculas MHC activando de este modo la respuesta inmune de manera altamente eficaz. Si en el experimento se suprime la muerte celular programada del macrófago, tampoco se activan las células T.

Hasta la fecha, la vacuna BCG de uso convencional sólo activa la muerte celular programada en muy raros casos. La consecuencia es que después de la vacunación las bacterias permanecen encerradas en el fagosoma del macrófago y, por ende, no pueden activar las células T específicas. Los científicos de Berlín suponen que por eso la vacuna no es eficaz y apuestan a una variante de la BCG genéticamente modifi-

cada. Al genoma de la bacteria inoculada le incorporaron el gen de una proteína formadora de poros: la enzima llamada listeriolisina perfora la cobertura membranosa del fagosoma "desenmascarando" ante el sistema inmune la nueva variante de BCG. En modelos preclínicos, los investigadores pudieron comprobar que la nueva vacuna protege contra la tuberculosis pulmonar e incluso contra los cultivos puros (patógenos de un único paciente) del tipo Beijing. En este momento, las cepas del tipo Beijing, que en su mayoría son resistentes al tratamiento y manifiestamente más agresivas, se están difundiendo en todo el mundo. "En la nueva vacuna esperamos haber encontrado un arma efectiva para luchar contra esta amenaza", afirma Kaufmann.

Desde septiembre de 2008 la nueva vacuna se encuentra en Fase Clínica I y está siendo testeada en voluntarios. Aunque demuestre ser compatible, aún deberá sortear otras fases de pruebas de eficacia. "Esto llevará al menos otros diez años", afirma Kaufmann. De todos modos representa una "inyección" de esperanza.

PIE DE IMPRENTA

Sociedad Max-Planck, Departamento de Información y Relaciones Públicas, Hofgartenstraße 8, 80539 München / e-mail: presse@gv.mpg.de

Redacción: Dra. Christina Beck

Traducción: Astrid Wenzel

Diseño: www.haak-nakat.de

La versión en español se hizo con el apoyo del DAAD y con fondos del Ministerio de Relaciones Exteriores de Alemania.



SIEMENS

DAAD Deutscher Akademischer Austausch Dienst
Servicio Alemán de Intercambio Académico

