

NUESTRO CABALLO DE TROYA EN LA MUCORMICOSIS

Viridiana Alejandre Castañeda*, Víctor Meza Carmen

Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de
San Nicolás de Hidalgo

*Contacto: viridiana.alejandre@umich.mx

Nuestro caballo de troya en la mucormicosis

RESUMEN

El receptor celular GRP78, también conocido como BiP, es una proteína que tiene una función muy importante en la respuesta al estrés del retículo endoplásmico. Durante la evolución de algunas enfermedades como diabetes *mellitus*, la presencia de GRP78 aumenta en la superficie celular, esto es "aprovechado" por los hongos Mucorales, para facilitar la entrada y diseminación del hongo en el cuerpo del huésped.

Palabras claves:
INFECCIÓN, MUCORALES, RECEPTORES

¿Te imaginas que, en nuestro cuerpo, existan moléculas que jueguen un papel en nuestra contra al exponernos a ciertos microorganismos ambientales que normalmente no causan daño?

Diariamente nuestro organismo está expuesto a diferentes agentes biológicos con capacidad de causarnos enfermedades como virus, bacterias y hongos. En una persona sana, su sistema inmune innato (que es la primera línea de defensa del huésped), está alerta a la presencia de estos agentes biológicos, también denominados patógenos, e impide que estos nos infecten. El sistema inmune recluta, como un ejército a sus soldados, diversas células como los macrófagos para destruir a dichos agentes infecciosos. Sin embargo, en una persona con el sistema inmune debilitado, ciertos microorganismos, incluidos aquellos que viven en nuestro cuerpo sin hacernos daño formando parte de la microbiota, pueden afectar nuestra salud; a estos microorganismos se les conoce como patógenos oportunistas [1].

Patógenos verdaderos y patógenos oportunistas

Los microorganismos con capacidad de causar enfermedades se pueden clasificar en: patógenos primarios o verdaderos que producen una enfermedad en cualquier huésped (organismo que alberga a otro en su interior o lo porta sobre sí); y patógenos oportunistas, estos provocan una enfermedad cuando existe una disminución de la función del sistema inmune. Entre los patógenos oportunistas, encontramos a los hongos Mucorales que son hongos microscópicos (que se pueden visualizar a través de un microscopio) causantes de la infección llamada mucormicosis, o infección por "hongo negro", porque genera muerte de tejido y como consecuencia un color negro en la piel [2].

Algunos hongos Mucorales son dimórficos, es decir, se desarrollan en dos morfologías dependiendo de las condiciones ambientales a las cuales son expuestos durante su crecimiento. Pueden crecer en forma micelial, como el moho que crece sobre las tortillas o pan en descomposición, esta morfología es la que puede causar daño al huésped; o bien, pueden crecer en forma de levadura, desarrollándose como células individuales parecidas a globitos microscópicos, esta morfología es no virulenta. Estos hongos se localizan en el suelo, el polvo, el agua, en edificios afectados por humedad y en entornos hospitalarios [3].

GRP78 es usado como arma letal en contra de nuestro organismo

El receptor GRP78 es una proteína cuyo nombre es BiP o proteína de unión a inmunoglobulinas (GRP78), realiza su función en el retículo endoplásmico que es un orgánulo celular que se encuentra en el citoplasma de las células eucariotas y se encarga de transportar y sintetizar proteínas y otras moléculas; ayuda a dar una correcta estructura a nuestras proteínas para que sean funcionales. Bajo ciertas condiciones, GRP78 puede ubicarse en otros lugares de la célula, como en la membrana plasmática (superficie de la célula), en donde actúa como receptor para ciertos virus, por ejemplo, el virus del Ébola, quien mediante la proteína de la envoltura viral, llamada glicoproteína del Ébola (GP) ingresa a las células del huésped a través del receptor GRP78 [4]. También sirve como receptor para: el virus de la influenza A (causante de gripe); el virus de la estomatitis vesicular, una enfermedad que afecta al ganado y les causa heridas en la cavidad bucal; y para el virus de la Hepatitis C, causante de daño al hígado. Y si hablamos de hongos, aunque la función de GRP78 no está bien establecida en estos organismos, se sabe que los hongos Mucorales tienen proteínas que se unen al receptor GRP78 para lograr entrar al interior de la célula del huésped [4].

¿Cómo hacen los hongos Mucorales para burlar la barrera inmunitaria e ingresar al cuerpo?

Pacientes con diabetes mellitus mal atendida, o cáncer, expresan la proteína GRP78 en la membrana plasmática, como un receptor de superficie, y le sirve al hongo como un Caballo de Troya, de este modo, ¡los hongos mucorales logran ingresar al cuerpo a través de nuestros propios receptores! “engañando” al sistema inmune del huésped [5] (Fig.1).

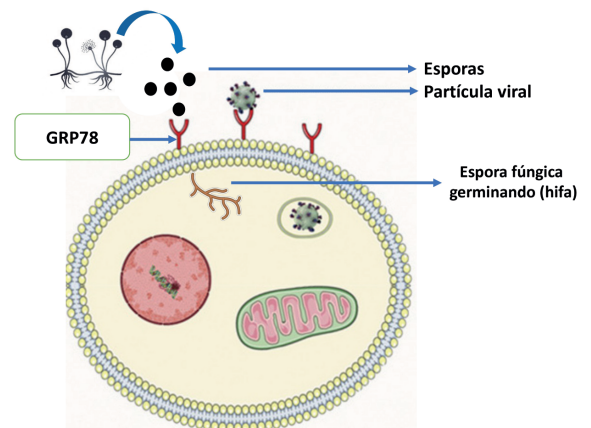


Imagen tomada y modificada de Farshbat y col. (2020). Cell surface GRP78: An emerging imaging marker and therapeutic target for cancer. *Journal of Controlled Release*. (328) 932-941. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.10.055>.

Figura 1. El receptor GRP78 es utilizado como medio de ingreso a la célula del huésped. Modificada de [5].

¿Qué sucede una vez que ha entrado el hongo al huésped?

El sistema inmune de una persona sana es capaz de “atacar” al patógeno mediante diversas estrategias, una de ellas es el despliegue de macrófagos para fagocitar (comerse) al “hongo enemigo” [1]. Sin embargo, el hongo expresa diversos factores de virulencia (componentes microbianos que dañan al huésped), entre ellos, secreta moléculas que destruyen al tejido y secretan sideróforo rizoferrina [6], cuya alta capacidad de unión al hierro debilita al sistema inmune ya que el hierro es fundamental para la función de los macrófagos [3]. Usando este arsenal en contra de nosotros, los Mucorales logran llegar a su meta, que es el torrente sanguíneo, para diseminarse a todo el cuerpo. Aunque los casos de mucormicosis son raros, estos aparecen tras la exposición accidental a esporas mucorales, en personas que tengan alguna enfermedad primaria y cuyo sistema inmune esté

deprimido de forma permanente, como es el caso de pacientes con VIH, cáncer, trasplantes de órganos, etc. De las personas que contraen mucormicosis hasta el 90% muere debido a un tratamiento médico ineficiente [3, 4].

Tratamiento actual para detener la infección por Mucorales

Aunque existen tratamientos farmacológicos como los llamados azoles y anfotericina B, para las infecciones Mucorales, también es necesaria la extirpación del tejido dañado. La eficiencia de dichos tratamientos ronda en el 50%, siempre y cuando el diagnóstico se realice en etapas tempranas, es decir de 1-3 días una vez ingresado el paciente al hospital (3).



Imagen generada por Adobe Firefly



Imagen microscópica del hongo *Mucor*. Obtenida de Ríos-López *et al*, 2023

Referencias bibliográficas

- [1] Simpson, R. J., Lowder, T. W., Spielmann, G., Bigley, A. B., LaVoy, E. C., & Kunz, H. (2012). Exercise and the aging immune system. *Ageing research reviews*, 11(3), 404–420. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.03.003>.
- [2] Prakash, H., & Chakrabarti, A. (2019). Global Epidemiology of Mucormycosis. *Journal of fungi* (Basel, Switzerland), 5(1), 26. <https://doi.org/10.3390/jof5010026>
Richardson, M. D., & Rautemaa-Richardson, R. (2019). Biotic Environments Supporting the Persistence of Clinically Relevant Mucormycetes. *Journal of fungi* (Basel, Switzerland), 6(1), 4. <https://doi.org/10.3390/jof5010026>
- [3] Tahiri, G., Lax, C., Cánovas-Márquez, J. T., Carrillo-Marín, P., Sanchis, M., Navarro, E., Garre, V., & Nicolás, F. E. (2023). Mucorales and Mucormycosis: Recent Insights and Future Prospects. *Journal of fungi* (Basel, Switzerland), 9(3), 335. <https://doi.org/10.3390/jof9030335>
- [4] Ibrahim, I. M., Abdelmalek, D. H., & Elfiky, A. A. (2019). GRP78: A cell's response to stress. *Life sciences*, 226, 156–163. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.04.02>
- [5] Wael Elshemey, Ibrahim M. Ibrahim, Abdo A. Elfiky, Alaa M. (2023). Elgohary, Prediction of HCV E2 association with the host-cell chaperone, GRP78. *Informatics in Medicine Unlocked*, (39) 101257, 2352-9148. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2023.101257>.
- [6] Farshbaf M., Khosroushahi A. Y., Mojarad-Jabali S., Zarebkohan A., Valizadeh H., & Walker P. R. (2020) Cell surface GRP78: An emerging imaging marker and therapeutic target for cancer, *Journal of Controlled Release*, 328: 932-941. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.10.055>.
- [7] Alejandro-Castañeda, V., Patiño-Medina, J. A., Valle-Maldonado, M. I., Nuñez-Anita, R. E., Santoyo, G., Castro-Cerritos, K. V., Ortiz-Alvarado, R., Corrales-Escobosa, A. R., Ramírez-Díaz, M. I., Gutiérrez-Corona, J. F., López-Torres, A., Garre, V., & Meza-Carmen, V. (2022). Secretion of the siderophore rhizoferrin is regulated by the cAMP-PKA pathway and is involved in the virulence of *Mucor lusitanicus*. *Scientific reports*, 12(1), 10649. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14515-0>.