

Quorum sensing en *Pseudomonas Aeruginosa* y su relación con algunas patologías en la medicina

Quorum sensing in *Pseudomonas Aeruginosa* and its relationship with some pathologies in medicine

Ricardo Coutiño¹, Abel Hernández¹, Ma. Guadalupe Morales¹, Dana Arias², Maicol Ahumado Monterrosa³, Ricardo Vivas⁴.

¹ Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México.

rcoutino6@gmail.com, abelhernandez506@gmail.com, quicomputacional@unicartagena.edu.co

² Facultad de ciencias básicas, Universidad del Atlántico, Colombia.

danaarias@mail.uniatlantico.edu.co

³ Facultad de ciencias exactas y naturales, Grupo QCT, Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Grupo de productos Naturales, Universidad de Cartagena, Cartagena - Colombia.

mahumedom@unicartagena.edu.co

⁴ Facultad de ciencias exactas y naturales, Grupo QCT, Universidad de Cartagena, Cartagena - Colombia.

rvivasr@unicartagena.edu.co

Recibido: 15/ago/2023 – Revisado: 30/sep/2023

Aceptado: 30/oct/2023 – Publicado: 01/dic/2023

Resumen: Las bacterias se organizan en sistemas dinámicos y complejos que interactúan entre sí, coexisten e intercambian información de forma coordinada, este mecanismo de comunicación de las bacterias se conoce como el quorum sensing. Mediante este mecanismo las bacterias pueden conocer su concentración en un ambiente determinado y decidir el momento en el que se va a poner en marcha la expresión de un determinado conjunto de genes con el fin de desarrollar una respuesta concreta y de forma simultánea y de esta forma aumentar las probabilidades de sobrevivir en diferentes ambientes. El Quorum Sensing se ha relacionado con muchas patologías humanas, animales y vegetales, por lo cual se ha convertido en un nuevo blanco para el desarrollo de antimicrobianos, siendo el área de la salud humana la más interesada en comprender el mecanismo y buscar alternativas diferentes para el tratamiento de enfermedades.

Palabras clave: mecanismos de comunicación; Quorum sensing; bacteria; patologías.

Abstract: Bacteria organize themselves into dynamic and complex systems that interact, coexist, and exchange information in a coordinated manner. This bacterial communication mechanism is known as quorum sensing. Through quorum sensing, bacteria can assess their concentration in a given environment and decide when to initiate the expression of specific sets of genes in order to mount a coordinated response, thereby increasing their chances of survival in various environments. Quorum sensing has been linked to numerous human, animal, and plant diseases, making it a new target for the development of antimicrobial agents. The field of human health is particularly interested in understanding this mechanism and exploring alternative approaches to disease treatment.

Keywords: communication mechanisms, quorum sensing, bacteria, diseases.

1 Introducción

Las bacterias pueden utilizar señales químicas para coordinar la expresión de comportamientos beneficiosos para la colonia bacteriana, en un mecanismo de comunicación célula-célula conocido como *quórum sensing* (QS) (Welsh, 2016).

El QS es un mecanismo dependiente de la densidad celular que le permite a las bacterias regular la expresión de genes específicos en respuesta a cambios locales en su densidad poblacional, y de esta manera pueden coordinar sus actividades con el fin de funcionar como una unidad multicelular (Huang, 2016, Rutherford, 2012).

Este fenómeno se basa en la síntesis, difusión y percepción de pequeñas moléculas señal, llamadas autoinductores (AIs) que permiten a las bacterias comunicarse entre sí y regular la expresión genética, activándola o reprimiéndola cuando se alcanza una concentración umbral mínima (Heeb Faure, D. J. 2014).

En las bacterias Gram-negativas, la activación del mecanismo de QS se relaciona generalmente con la producción de N-acil homoserina lactona (AHL), este AHL es producido por una enzima de la familia LuxI, esta pequeña molécula se difunde fácilmente hasta alcanzar concentraciones umbrales, lo que permite que se unan al receptor tipo LuxR, provocando su activación, su homodimerización y posterior unión, promotores de los genes reguladores de QS (Fuqua, 2002, Galloway, 2011).

La bacteria Gram-negativa *Pseudomonas aeruginosa* (PA) utiliza el mecanismo de QS para coordinar varias funciones, como la formación de biopelículas, la modulación de las respuestas inmunitarias, la motilidad enjambre, la producción de exopolisacáridos y la modulación de las respuestas inmunitarias del huésped (Feng, 2016, Klockgether, 2011).

Estos sistemas de QS son complejos e incluyen por lo menos dos circuitos completos dependientes de AHL (acil-homoserina-lactona), los circuitos LasI/LasR y RhII/RhIR, estos dos circuitos son

fundamentales en el control de la expresión de muchos factores de patogenicidad, por lo que constituyen en las dianas de investigación más importantes en el desarrollo de inhibidores específicos y nuevas terapias para el control de las infecciones causadas por la bacteria gram negativa *Pseudomonas aeruginosa* (Klockgether, 2011, Tang, 2014 Willcox, 2008).

P. aeruginosa también tiene un tercer sistema de QS, Pqs, que utiliza quinolonas como autoinductores (Waters, 2005. Maddocks, 2008).

Tanto las capacidades para persistir en condiciones medioambientales adversas como los mecanismos de patogenicidad que posee, han convertido a *P. aeruginosa* en el principal microorganismo relacionado con las infecciones nosocomiales, responsable aproximadamente de 10 a 15 % de las infecciones nosocomiales mundiales (Gellatly SL, 2013, Yordanov 2009).

P. aeruginosa es causante de infecciones urinarias, infecciones de sitio quirúrgico y sepsis. Este patógeno afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos como en el caso de pacientes quemados o que tienen fibrosis quística (Elliott, 2017).

La capacidad que tiene *P. aeruginosa* para causar un amplio margen de infecciones, radica en la gran variedad de factores de patogenicidad que posee, además de su resistencia a múltiples antibióticos, que dificulta el tratamiento de los pacientes, provocando la formación de biopelículas. De igual forma se destaca su versatilidad para permanecer en el ambiente y en sustratos (como soluciones desinfectantes, jabones, material quirúrgico y de uso común en hospitales) (Vaz-Moreira, 2012).

Debido a la creciente incidencia de patógenos bacterianos Gram-negativos resistentes a múltiples fármacos, recientes investigaciones se han centrado en la supresión de la virulencia bacteriana a través de estrategias de regulación e inhibición de QS, en lugar del enfoque antimicrobiano convencional (Aliyu.2016).

2 Metodología

2.1 Sistemas de QS utilizados por *Pseudomonas aeruginosa*

2.1.1 Sistema LasR/LasI

La señalización del QS en bacterias gram negativas requiere dos proteínas: una N-acil-homoserina lactona sintasa, llamada proteína tipo Lux I, un factor de transcripción con actividad dependiente de acil-HSL denominada proteína tipo Lux R y una molécula señal (Autoinductor, AI). El complejo formado entre el receptor tipo LuxR y la molécula, activa la transcripción de los genes que codifican las proteínas tipo LuxR y tipo LuxI, creando un mecanismo regulador de realimentación positiva (Suga, 2003).

Pseudomonas aeruginosa es uno de los pocos organismos que poseen dos circuitos del QS, y por lo tanto dos autoinductores, N-(3-oxo-dodecanoil)-Homoserina lactona (3-oxo-C12-HSL) y N-butanoil-Homoserina Lactona (C4-HSL), cuyas señales han sido bien estudiadas, interaccionan con los receptores LasR y RhlR, respectivamente) (Gambello, 1991, Ochsner, 1994, Ochsner, 1995). Juntas, estas señales de QS controlan entre el 6 y el 11 % del genoma de *P. aeruginosa* (Wagner, 2003, Whiteley 1999).

La proteína LasI cataliza la producción de 3-oxo-C12-HSL (AI1). AI1 se acopla al regulador de la transcripción LasR, lo que hace que el complejo LasR-AI se una a los promotores de los genes reguladores de QS que controlan la expresión de los genes de patogenicidad, tales como LasB (elastasa), LasA (estafilolisina), AprA (alcalina proteasa), ToxA (exotoxina A), HcnABC (cianuro de hidrógeno sintasa) y LasI. El sistema LasI/LasR induce una retroalimentación positiva para producir más AHL, además de inducir un circuito QS secundario: el llamado sistema Rhl (Willcox, 2008).

2.1.2 Sistema RhlR/RhlI

El sistema de QS RhlR/RhlI permite a *P. aeruginosa* regular diversas adaptaciones metabólicas y virulencia (Cao, 2014, Whiteley, 1999).

Este sistema está compuesto por el activador transcripcional RhlR y la enzima RhlI, que sintetiza N-butiril homoserina lactona (C4-HSL). Una serie de genes y productos genéticos involucrados en la virulencia de *P. aeruginosa* están regulados por el sistema LasR/LasI, el sistema RhlR/RhlI, o ambos. Diseccionar cómo estos dos sistemas de QS coordinan la regulación es complicado, por el hecho de que el sistema RhlR/RhlI está controlado por el sistema LasR/LasI en el nivel transcripcional y el nivel postraduccional (Cao, 2014. Mukherjee 2017).

Cuando sobre la superficie de la piel o en el interior del cuerpo ocurre una infección por *P. aeruginosa*, su concentración es muy baja, el sistema LasI/R se está expresando basalmente, así los niveles de la proteína LasI también son muy bajos y la cantidad de autoinductor producido es escaso y se excreta al medio extracelular. La Proteína receptora intracitoplasmática LasR de igual manera se encuentra a un nivel basal y no hay por tanto patogénesis (Marquina, 2010).

Cuando los niveles celulares aumentan, se produce un incremento de los niveles del autoinductor sintetizado por LasI (3OC12 homoserina lactona), que difunde al medio extracelular, se acumula y vuelve a entrar a la célula por mecanismos de difusión. La 3OC12 homoserina lactona se une a su receptor intracitoplasmático (LasR) y genera dos respuestas. Por un lado, se produce la inducción del sistema LasI/R, con lo que se produce la reactivación del sistema, y por otro lado se induce la expresión del regulón rhl, con la expresión de los genes rhlR y rhlI (Marquina, 2010).

La Proteína RhlI sintetiza el segundo autoinductor (C4 homoserina lactona) y su receptor intracitoplasmático. Mientras que la concentración del autoinductor es baja, el microorganismo no muestra su patogenicidad, sin embargo, al aumentar la concentración del autoinductor en el medio

extracelular, este penetra en las células, se une al receptor RhIR y esta unión reactiva la expresión del regulón *rhl* e induce la síntesis de los factores de adhesión y virulencia. En esta situación *P. aeruginosa* se vuelve patógena para su hospedador (Marquina, 2010).

En *P. aeruginosa*, los genes *rhIA* y *rhIB* están dispuestos como un operón (*rhlAB*). Al igual que *rhlAB*, *rhlC* también está controlado por el sistema de QS de RhIR/RhII, un regulador clave de la patogénesis de *P. aeruginosa*, mediante la coordinación de procesos dependientes de la densidad celular, como la expresión del factor de virulencia. El sistema RhIR/RhII, subordinado al sistema *Las* QS, consiste en RhIR, RhII y la molécula señal N-butil-L-homoserina lactona (C4-HSL). RhIR actúa como un activador del operón *rhlAB*, *rhlC* y *rhlII*, después de formar un complejo con C4-HSL, que es sintetizado por RhII. Además, se identificó y se informó que un grupo de reguladores relacionados con los sistemas QS influyen directa o indirectamente en la producción de ramnolípidos (Palomino, 2017).

2.1.3 Sistema PQS

Hasta ahora es conocido gracias a diversos estudios centrados en la búsqueda específica del proceso de desarrollo, de este sistema de QS de *P. aeruginosa* y recabados en un estudio de acuerdo con Jinshui Lin, J. C. (2018); que existe una cascada de síntesis dentro de este circuito con el fin de producir 2-heptyl-3-hydroxy-4-quinolone; lo que corresponde al autoinductor del sistema “*pseudomonas* quinolone signal” denominado también PQS.

La cascada de síntesis PQS se describe de la siguiente forma:

El grupo de síntesis de PQS está conformado por los genes cromosomales *pqsABCDE*, *phnAB*, y *pqsH*, los cuales a su vez en conjunto con su precursor biosintético; HHQ (2-heptilquinolona-4) van ligados a un factor de transcripción denominado “factor regulador de virulencia múltiple” (*MvfR*), también referido como *PqsR*, la cual es la proteína receptora de PQS. Mediante la interacción de este receptor,

HHQ y PQS inducen la transcripción de una gran variedad de genes, incluyendo su propia cascada de biosíntesis enzimática (*PqsABCDE*). [35]

En conjunto *PqsH* y *PqsL*, están bajo el control de *LasR* (del circuito *LasR/LasI* del sistema de QS), estas enzimas permiten la producción de PQS y moléculas relacionadas de ácido antranílico. Éste primer bloque de producción puede ser originado, ya sea a través de la vía kynurenina (la cual es una vía metabólica dirigida a la producción de Dinucleótido Adenina Nicotinamida (NAD⁺), así como otros metabolitos activos, de la degradación de triptófano, un aminoácido esencial) o por antranilatos sintetas del proceso *PhnAB* controlado por *PqsR* utilizando como fuente de inicio el ácido corismico (Jinshui, 2018).

Cualquiera que sea la vía, la ligasa *PqsA* comienza la síntesis de PQS mediante la condensación de ácido antranílico con coenzima A, el tioéster activado resultante (antraniloil. Coenzima A) es transferido a un sitio activo de cisteína de la B-cetoacil-ACP sintasa III (*FabH*), un tipo de enzima *PqsD*. Posteriormente otro substrato activado Coenzima A entra en rol. En analogía a la síntesis de ácidos grasos, malonyl Coenzima A reacciona con el tioéster unido a la enzima para producir 2-aminobenzoilacetil-CoA (2-ABA-CoA) mediante descarboxilación (Jinshui, 2018).

En un siguiente paso, la vía específica; tioéster *PqsE* genera 2-animobenzoilacetato (2-ABA). Aunque también se ha demostrado que la amplia especificidad de tioesterasas *TesB* presente en *P. aeruginosa* puede catalizar esta reacción. El núcleo de la quinolona está formado por la acción del complejo heterodimérico *PqsBC*. (Jinshui, 2018)

En esta fase, el ácido octanóico CoA activado es usado para precargar un sitio cisteína activado de *PqsC* con el ácido graso a través de un enlace tioéster. El 2-ABA producido previamente se consume luego desde HHQ bajo condensación descarboxilativa. Finalmente, el PQS se produce a través de la hidroxilación de la posición 3 por la flavin monooxigenasa *PqsH* dependiente de NADH (Jinshui, 2018).

El objetivo principal de conocer el proceso de producción de moléculas que actúen posteriormente en sitios diana para posteriormente lograr la síntesis

del autoinductor final de este sistema específico del QS de *P. aeruginosa*, permite comprender mejor la señalización y comunicación celular de las bacterias en proliferación, sobre dicho organismo en el que se encuentren.

Se han publicado diversos artículos sobre estudios experimentales, de revisión y comparación de diferentes mecanismos que permitan una inhibición o interrupción de tipo total o parcial en cualquier eslabón o fase de la cascada de síntesis de PQS; algunos mencionados de acuerdo a Empting, C. S. (2018) han sido:

Inhibidores de PqsA; análogos del ácido antranílico, Miméticos de antraniloil-AMP, Inhibidores de PqsD, Inhibidores de PqsE, PqsBC, PqsR, Diseño basado en ligando, Benzamide-benzimidazole (BB) series, Ariloxiacetindoles, Diseño basado en fragmentos, Inhibidores Dual objetivos QS PqsBC/PqsR, Inhibidores duales PqsD/PqsR

2.1.4 Papel del QS en la formación de biopelículas de bacterias gram negativas.

Las Biopelículas son comunidades de microorganismos que producen su propia matriz extracelular, formadas por 97 % de agua, proteínas como la fibronectina, fibrinógeno, elastina y colágeno, DNA extracelular, el cual le ayuda a tener mayor rigidez, además para la transferencia de genes de resistencia y exopolisacáridos o también llamado glucocalix, los cuales ayudan a evadir la respuesta inmunitaria del huésped mediante los neutrófilos, macrófagos, anticuerpos, péptidos antimicrobianos, entre otros (Castrillón, 2019).

Las biopelículas favorecen la adhesión de microorganismos a las superficies tanto vivas como inertes, este mecanismo ha jugado un papel importante en las infecciones crónicas, además de que esto les otorga ventajas significativas de protección a los microorganismos frente a fluctuaciones del ambiente como la humedad, temperatura y pH. (Castrillón, 2019).

Las biopelículas tienen un papel importante en la salud pública, ya que, bajo las estadísticas de varios

países como Estados Unidos y la comunidad europea, se han reportado un número importante de muertes al año, asociadas con procesos infecciosos y la formación de éstas. El Centro para el Control de Enfermedades (CDC, USA) estima que en 65 % de las enfermedades bacterianas humanas interviene la formación de biopelículas, como agentes etiológicos o factores predisponentes, estas incluyen las que se asocian con dispositivos médicos y con tejidos (Castrillón, 2019, Firanati, 2016).

La importancia de las biopelículas como partícipes en infecciones crónicas, radica en que cada vez es más difícil su tratamiento, ya que hacen tolerar la acción de las moléculas antimicrobianas; en primer lugar, su matriz extracelular hace que evadan la acción de los antimicrobianos y en segundo lugar los exopolisacáridos tienen capacidad de inducir respuestas inflamatorias crónicas (Ortega-Peña, 2018).

Para poder entender el papel del quorum sensing en la formación de las biopelículas, es necesario conocer la dinámica de la biosíntesis de las biopelículas, la cual consta de cuatro fases: adhesión, agregación, maduración y disgregación. (Ortega-Peña, 2018)

Atracción y Adhesión covalente: este proceso se lleva a cabo cuando los microorganismos llegan a una superficie y son atraídos por fuerzas fisicoquímicas (Van der Waals, gravitacionales, electrostáticas, hidrofóbicas o movimientos Brownianos que son fuerzas de atracción o repulsión entre moléculas, debido al enlace covalente o a la interacción electrostática de iones con otros o con moléculas neutras) estas fuerzas pueden ser propias tanto de las paredes microbianas como de la superficie. La adhesión es irreversible y es dirigida por componentes de la pared microbiana.

P. aeruginosa posee componentes como flagelos (Flic C y Flic D) Pili tipo IV (Pil A, Pil B, Pil T y Pil U) Pil T y Pil U, que funcionan como proteínas motoras, así como para la transducción de energía en química ATP, en mecánica mediante la polimerización y despolimerización de Pil A. Los Pili tipo IV, que confiere la capacidad de adherirse y tener otro tipo de movilidad denominado “swarming”, proteínas de

membrana (LecA, Lec B y LPS) y los curli (Fibra amiloide), los cuales son importantes para la etapa de adherencia primaria (Barnhart, 2006, Firanati, 2016, Ortega-Peña, 2018, Van Delden, 2012, Zarza, V. et. al. 2019).

Las propiedades físico-químicas de la superficie pueden ejercer gran influencia en el grado y extensión de la adhesión, las bacterias se adhieren más rápidamente a superficies hidrófobas, no polarizadas como el teflón y plásticos, en comparación con metales hidrofílicos como el vidrio o el metal (Castrillón, 2010).

La agregación: en este proceso se unen otros microorganismos a los iniciadores, por lo que comienza a ocuparse el espacio de la biopelícula, esto genera una gran cantidad de metabolitos secundarios consecuencia del metabolismo microbiano, es aquí donde entra el mecanismo de QS, el cual les permite reconocer cuando se alcanza el umbral o nivel de presencia, para desarrollar nuevas funciones, especialmente un comportamiento social, simbiótico y de permanente reconocimiento.

Esto le permite a las bacterias, modular sus comportamientos, incrementar la eficacia y adecuación para el medio ambiente logrando una serie de beneficios que dependen de la presencia o ausencia de otras células o de ellas mismas, lo que incluye la posibilidad de lograr la fijación a los sustratos, la producción de polímeros extracelulares, la síntesis de biosurfactante, la esporulación, la competencia, la bioluminiscencia, la secreción de nutrientes, la síntesis de compuestos y la producción de factores de virulencia. En este caso el QS aporta a las biopelículas el inducir la producción de polímeros extracelulares que ayudan a darle mayor rigidez, a la transferencia de genes de resistencia y a evadir la respuesta inmunológica del huésped (Ortega-Peña, 2018).

Maduración: los microorganismos agregados comienzan a multiplicarse y a la vez comienzan a producir gran cantidad de componentes de la matriz extracelular. Se menciona que cada especie de bacterias, producen exopolisacáridos diferentes. Aquí comienza la formación de canales de agua que ayudan a transportar moléculas del QS, nutrientes y

también son utilizados para secretar metabolitos (Ortega-Peña, 2018).

P. aeruginosa produce exopolisacáridos como Alginato para evitar la inducción de la respuesta inflamatoria y la acción de NET's, *P. aeruginosa* suprime la regulación del gen que codifica para la flagelina cambiando su fenotipo a una cepa mucoide, asociado a daño parenquimatoso. Pel y Psl, estos últimos son polisacáridos que juegan un papel importante en la fijación a la superficie. [45, 46]

Disgregación: el QS induce la expresión genética de enzimas para degradar la matriz extracelular (actividad DNA-asa, proteasa y fosfodiesterasa, y moléculas con propiedades surfactantes), lo que hace que una pequeña colonia de microorganismos se desprenda y produzca otra biopelícula en otra parte (Ortega-Peña, 2018).

Se sabe que los microorganismos que crecen en biopelículas tienen hasta mil veces más resistencia a antimicrobianos, debidos a tres principales procesos:

Inhibición de la penetración de los antimicrobianos: las características de la matriz extracelular posee la habilidad de repeler o retardar la penetración de los agentes antimicrobianos, debido a la diferencia de cargas entre los antimicrobianos y los componentes de la matriz extracelular. Pueden reaccionar o absorber los antibióticos cargados positivamente como los aminoglucósidos restringiendo su permeabilidad. Los que llegan a penetrar la membrana extracelular por la misma diferencia de cargas, llegan en concentraciones subinhibitorias, provocan una respuesta de estrés en los microorganismos y estos reaccionan con mecanismos de resistencia (enzimas que degradan antibióticos, bombas de flujo o alteraciones del sitio diana) y factores de virulencia (proteasas, toxinas, citolisinas). La difusión retardada disminuye la entrada del antibiótico a la biopelícula, lo que permite la destrucción del antibiótico por enzimas como la *β* lactamasa gen/ proteína (AmpD, DacB, AmpR, AmpC) descrito en *Pseudomonas aeruginosa*. (Castrillón, 2019, Garske 2004).

Alteración del microambiente: bajos niveles de oxígeno en la parte más profunda de las biopelículas con un pH bajo, lo que puede provocar la alteración de

efectividad de algunos antimicrobianos (Ortega-Peña, 2018).

Formación de células microbianas persistentes: formación de subgrupos de Microorganismos (células persistentes), están en estado metabólico inactivo, por lo que los antimicrobianos no tienen efecto en ellos, aquí es importante recordar que el objetivo de muchos antibióticos es bloquear rutas metabólicas de los microorganismos, como la síntesis de proteínas o la síntesis de la pared bacteriana. Cuando inicia la fase de disgregación, estas activan su metabolismo, creando colonias en otro lugar. Además, las células persistentes, antes de dejar las biopelículas, han desarrollado resistencia antimicrobiana por la expresión de distintos mecanismos (bombas de eflujo, enzimas degradadoras), por lo que las nuevas biopelículas se formarán con microorganismos multidrogosresistentes. Entre los genes que participan para su generación, se han identificado tres locus hip (high-level-persistence): A, B y AB que controlan la frecuencia de este fenotipo. Todos los microorganismos mutantes hip producen mil veces más células persistentes que la variante silvestre (Castrillón, 2019, Firanati, 2016).

La activación de respuestas de estrés, provoca cambios en la fisiología de las bacterias y la aparición de fenotipos específicos en las biopelículas que combaten los efectos de los antibióticos, entre ellos la expresión de enzimas como la b-galactosidasa que se activa con imipenem y piperacilina en biopelículas de *P. aeruginosa* (Firanati, 2016).

2.1.5 Impacto en la medicina

Desde que fue descubierto el QS, la comunidad científica ha estudiado con detalle sus propiedades y la medicina no ha sido ajena a este impacto, es así como se han desarrollado estudios en que se muestran que algunos fármacos son capaces de inhibir las señales que generan el QS, tales como la ceftazidima y la tobramicina, que actúan inhibiéndolo mediante mecanismos que hoy día no son muy bien conocidos, pero que reducen las cantidades de

señales de QS en *P. aeruginosa* (Garsk, 2004). También se ha observado que la administración de azitromicina en pacientes con fibrosis quística infectados por *P. aeruginosa*, produce una mejora sustancial de la función respiratoria sin que se note ningún efecto en la población total del microorganismo (Murray, 2007). Este antibiótico también disminuye la incidencia de neumonía asociada a ventilación por *P. aeruginosa* por inhibición del QS (Van Delden, 2012). Adicionalmente se ha encontrado que la 5-azacitidina, tiene una actividad citotóxica, que produce in vitro una inhibición de la formación de biofilms en *S. pneumoniae*. Esta acción es debida a una disminución de la expresión de los genes implicados en las rutas metabólicas de reciclaje de metionina y homocisteina, que también sintetizan moléculas autoinductoras (Yadav, 2012).

El quorum quenching tiene aplicaciones clínicas muy interesantes pues se ha encontrado que la interrupción de las señales de QS, llevan a una atenuación de las infecciones y a un aumento de la eliminación de los microorganismos (Hentzer, 2003). Este tipo de hallazgo sin duda alguna es una línea de aplicación muy interesante, ya que el aumento de las resistencias bacterianas a los antibióticos es un problema de preocupación alrededor de todo el mundo (Boucher, 2009). Debido a esto, la investigación por encontrar nuevos antibióticos que puedan atacar a cepas bacterianas cada vez con mayor resistencia a los antibióticos ya conocidos, es de prioridad máxima para la medicina de hoy día, pero este desarrollo está muy ralentizado. De esta forma, en la práctica clínica, se ha recurrido a la administración de los antimicrobianos llamados off-label que están fuera de indicación terapéutica (Barberan, 2010).

En los últimos tres años la FDA (Food and Drug Administration) ha aprobado cuatro nuevos antibióticos, dos de ellos tetraciclinas, un carbapenémico con un inhibidor β -lactamasa y un aminoglucósido (FDA, 20209).

Referencias

Aliyu, A., & Potencial de inhibición de detección de Quórum y estudios de acoplamiento molecular de lactonas

- sesquiterpénicas de *Vernonia blomeoides* (2016). *Fitoquímica*, 23-33.
- Barberan J. Tratamiento actual de las infecciones por Gram positivos; del modelo experimental a la experiencia clínica tras la autorización de nuevos fármacos. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135 Supl 3:5-9.
- Barnhart, M., & Chapman, M. (2006). Curli biogenesis and Function. 60, 31-47.
- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Badbugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1–12.
- Cao, Q., Wang, Y., Chen F., Xia, Y., Lou, J., Zhang, X., et al. (2014). Una nueva vía de transducción de señales que modula la detección de quórum rhl y la virulencia bacteriana en *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS Pathogens*, 10(8), 1-19.
- Castrillón, L., Palma, A., & Padilla, M. (2010). Importancia de las biopelículas en la práctica médica. *Dermatología Revista Mexicana*, 54, 14-24.
- Drugs Develoments and Approval process (2018). Novel Drug Approvals for 2018. *Us Food Drug Adm* 1-36.
- Elliott, J. J., Simoska, O., Karasik, S., Shear, J. B., & Stevenson, K. J. (2017). Transparent carbon ultramicroelectrode arrays for the electrochemical detection of a bacterial warfare toxin, pyocyanin. *Analytical Chemistry*, 89(12), 6285-6289.
- Faure, D. J. (2014). Functions and regulation of quorum-sensing in *Agrobacterium tumefaciens*. *Frontiers in Plant Science*, 5, 14.
- FDA (2020) Novel Drug Approvals for 2020 FDA. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2020>.
- Feng, L., Xiang, Q., Ai, Q., Wang, Z., Zhang, Y., & Lu, Q. (2016). Effects of quorum sensing systems on regulatory T cells in catheter-related *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infection rat models. *Mediators of Inflammation*, 1-7.
- Firanati, A. (2016). Apuntes de Laboratorio No. VI, Biopelículas. Un desafío para entender la patogénesis y la terapia anti infectiva. *Britania*.
- Fuqua, C., & Greenberg, E. P. (2002). Listening in on bacteria: acyl-homoserine lactone signaling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 3, 685-695.
- Galloway, W. R. J. D., Hodgkinson, J. T., Bowden, S. D., Welch, M., & Spring, D. R. (2011). Quorum sensing in Gram-negative bacteria: small-molecule modulation of AHL and AI-2 quorum sensing pathways. *Chemical Reviews*, 111, 28-67.
- Gambello, M. J., & Iglewski, B. H. (1991). Cloning and characterization of the *Pseudomonas aeruginosa* lasR gene, a transcriptional activator of elastase expression. *Journal of Bacteriology*, 173(5), 3000-3009.
- Garske, L. A., Beatson, S. A., Leech, A. J., Walsh, S. L., & Bell, S. C. (2004). Sub-inhibitory concentrations of ceftazidime and tobramycin reduce the quorum sensing signals of *Pseudomonas aeruginosa*. *Pathology*, 36, 571–575.
- Gellatly, S. L., & Hancock, R. E. W. (2013). *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathogens and Disease*, 67(3), 159-173.
- Hentzer M, Wu H, Andersen JB, Riedel K, Rasmussen TB, Bagge N, et al. Attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* virulence by quorum sensing inhibitors. *EMBO J*. 2003; 22:3803–15.
- Heeb, S., Fletcher, M. P., Chhabra, S. R., et al. (2011). Quinolones: from antibiotics to autoinducers. *FEMS Microbiology Reviews*, 35, 247-74.
- Huang, J., Shi, Y., Zeng, G., Gu, Y., & Chen, G. (2016). Acyl-homoserine lactone-based quorum sensing and quorum quenching hold promise to determine the performance of biological wastewater treatments: An overview. *Chemosphere*, 157, 137-151.
- Klockgether, J., Cramer, N., Wiehlmann, L., Davenport, C. F., & Tümmler, B. (2011). *Pseudomonas aeruginosa* genomic structure and diversity. *Frontiers in Microbiology*, 2, 1-18.
- Lin, J., & Chua, K. (2018). The *Pseudomonas* Quinolone Signal (PQS): not just for quorum sensing anymore. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8(230), 1-9.
- Maddocks, S. E., & Oyston, P. C. F. (2008). Structure and function of the LysR-type transcriptional regulator (LTTR) family proteins. *Microbiology*, 154, 3609-3623.
- Marquina, D., & Novais, A. (2010). Sistemas de quorum sensing en bacterias. 3(5), 39-55.
- Mukherjee, S., Moustafa, D., Smith, C. D., Goldberg, J. B., & Bassler, B. L. (2017). El receptor de detección de quórum RhIR controla la patogénesis de *Pseudomonas aeruginosa* y el desarrollo de biopelículas independientemente de su autoinductor de lactosa de homoserina canónica. *PLoS Pathogens*, 13(7), 1-25.
- Murray, T. S., Egan, M., & Kazmierczak, B. I. (2007). *Pseudomonas aeruginosa* chronic colonization in cystic fibrosis patients. *Current Opinion in Pediatrics*, 19(1), 83–88.

- Ortega-Peña, S., & Hernández-Zamora, E. (2018). Biopelículas microbianas y su impacto en áreas médicas: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 75, 79–88.
- Ochsner, U. A., Koch, A. K., Fiechter, A., & Reiser, J. (1994). Isolation and characterization of a regulatory gene affecting rhamnolipid biosurfactant synthesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Bacteriology*, 176(7), 2044–2054.
- Ochsner, U. A., & Reiser, J. (1995). Autoinducer-mediated regulation of rhamnolipid biosurfactant synthesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(14), 6424–6428.
- Palomino, R. A., Romero, G., González-Valdez, A., Gutiérrez, S. M., & Merino, F. A. (2017). Presencia de genes *rhIAB*, *rhIR* y *rhIC* en *Pseudomonas aeruginosa* nativas sobreproductoras de ramnolípidos. *Revista Peruana de Biología*, 24(3), 293–302.
- Rutherford, S. T., & Bassler, B. L. (2012). Bacterial quorum sensing: its role in virulence and possibilities for its control. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(11), 1–25.
- Suga, H., & Smith, K. M. (2003). Molecular mechanisms of bacterial quorum sensing. *Current Opinion in Chemical Biology*, 7, 586–591.
- Tang, K., & Zhang, X.-H. (2014). Quorum Quenching Agents: Resources for Antivirulence Therapy. *Marine Drugs*, 12, 3245–3282.
- Van Delden, C., Kohler, T., Brunner-Ferber, F., Francois, B., Carlet, J., & Pechere, J. C. (2012). Azithromycin to prevent *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia by inhibition of quorum sensing: a randomized controlled trial. *Intensive Care Medicine*, 38, 1118–1125.
- Vaz-Moreira, I., Nunes, O. C., & Manaia, C. M. (2012). Diversity and antibiotic resistance in *Pseudomonas* spp. from drinking water. *Science of the Total Environment*, 426, 366–374.
- Wagner, V. E., Bushnell, D., Passador, L., Brooks, A. I., & Iglewski, B. H. (2003). Microarray analysis of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing regulons: effects of growth phase and environment. *Journal of Bacteriology*, 185(7), 2080–2095.
- Waters, C., & Bassler, B. L. (2005). Quorum sensing: Cell to Cell Communication in Bacteria. *Annual Reviews and Cellular Developmental Biology*, 21, 319–346.
- Welsh, M. A., & Blackwell, H. E. (2016). Chemical probes of quorum sensing: from compound development to biological discovery. *FEMS Microbiology Reviews*, 40(5), 774–794.
- Willcox, M. D. P., Zhu, H., Conibear, T. C. R., Hume, E. B. H., Givskov, M., Kjelleberg, S., & Rice, S. A. (2008). Role of quorum sensing by *Pseudomonas aeruginosa* in microbial keratitis and cystic fibrosis. *Microbiology*, 154, 2184–2194.
- Whiteley, M., Lee, K. M., & Greenberg, E. P. (1999). Identification of genes controlled by quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(25), 13904–13909.
- Yadav, M. K., Chae, S. W., & Song, J. J. (2012). Effect of 5-azacytidine on in vitro biofilm formation of *Streptococcus pneumoniae*. *Microbial Pathogenesis*, 53, 219–226.
- Yordanov, D., & Strateva, T. (2009). *Pseudomonas aeruginosa* - a phenomenon of bacterial resistance. *Journal of Medical Microbiology*, 58(9), 1133–1148.
- Zarza, V., et al. (2019). *Pseudomonas aeruginosa*: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. *Revista Chilena de Infectología*, 36(2), 180–189.