

Actinomicetos: mecanismos de patogenicidad

Actinomycetes: Pathogenicity mechanisms.

Laura Estela Castrillón-Rivera, Alejandro Palma-Ramos, Jorge Ismael Castañeda-Sánchez

Resumen

Los actinomicetos son un grupo bacteriano diverso responsable de varias enfermedades, como la tuberculosis, micetoma, nocardiosis, neumonía alérgica, actinomicosis, eritrasma, queratólisis plantar, tricomicosis axilar y dermatitis, entre otras. El conocimiento de la composición química de las diversas estructuras microbianas y la actividad biológica que desencadenan es determinante para conocer su origen y aspectos patogénicos. Por tanto, la magnitud del daño producido por estas bacterias es la consecuencia de su reconocimiento y respuesta hacia estos factores de patogenicidad, así como por los mecanismos de resistencia por parte del hospedero. Además de la gran capacidad de inducción de procesos biológicos asociados con sus componentes estructurales, los actinomicetos han elaborado diversas estrategias que se asocian con su virulencia, como son: supervivencia en células fagocíticas, desviación de los mecanismos apoptóticos hacia la necrosis celular, formación de biopelículas, liberación de vesículas extracelulares, inducción de trampas extracelulares, liberación de enzimas y liberación de toxinas. En este trabajo se presentan algunas evidencias que permiten entender la relación hospedero-parásito y que a futuro pueden ser consideradas posibles blancos terapéuticos para el diseño de nuevas estrategias en el tratamiento de estas infecciones.

PALABRAS CLAVE: Actinomicetos; patogenicidad; *Mycobacterium*; *Nocardia*.

Abstract

Actinomycetes are a diverse bacterial group responsible for several diseases, such as tuberculosis, mycetoma, nocardiosis, allergic pneumonia, actinomycosis, erythrasma, plantar axillary trichomycosis and dermatitis, among others. The knowledge of the chemical composition of the various microbial structures and the biological activity they trigger is decisive to know its origin and pathogenic aspects. Therefore, the magnitude of the damage caused by these bacteria is the consequence of their recognition and response to these pathogenicity factors, as well as by the host's resistance mechanisms. In addition to the great induction capacity of biological processes associated with their structural components, actinomycetes have developed various strategies that are associated with their virulence, such as: survival in phagocytic cells, deviation of apoptotic mechanisms towards necrosis cell, biofilm formation, release of extracellular vesicles, induction of extracellular traps, release of enzymes and release of toxins. This paper presents some evidence that allows us to understand the host-parasite relationship and that in the future can be considered possible therapeutic targets for the design of new strategies in the treatment of these infections.

KEYWORDS: *Actinomycetes*; *Pathogenicity*; *Mycobacterium*; *Nocardia*.

Laboratorio de Inmunología, Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, Ciudad de México.

Recibido: diciembre 2019

Aceptado: febrero 2020

Correspondencia

Laura Estela Castrillón Rivera
lcrivera@correo.xoc.uam.mx

Este artículo debe citarse como

Castrillón-Rivera LE, Palma-Ramos A, Castañeda-Sánchez JI. Actinomicetos: mecanismos de patogenicidad. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (5): 556-570.

ACTINOMICETOS, CARACTERÍSTICAS GENERALES

El micetoma, la nocardiosis, la neumonía alérgica, la actinomycosis, el eritrasma, la queratólisis plantar, la tricomicosis axilar y el eccema epidérmico son, entre otras, algunas de las principales enfermedades causadas por bacterias del orden de los actinomycetales.¹

Los actinomicetos son un grupo amplio de bacterias principalmente aerobias y mesófilas, son grampositivas con alto porcentaje de G-C en su ADN (51-78%), forman filamentos ramificados o hifas y esporas asexuales. Se encuentran ampliamente distribuidos en ecosistemas naturales y participan en la degradación de materia orgánica del suelo, aunque también se encuentran en ambientes acuáticos, dulces y marinos.

La clasificación de los actinomicetos de acuerdo con el Manual de Bacteriología sistemática de Bergey señala que pertenecen al Phylum: Actinobacteria, clase: Actinobacteria, orden: Actinomycetales y familia: Actinomycetaceae, entre los principales géneros están *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Frankia*, *Gardnerella*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Propionibacterium* y *Streptomyces*. Esta clasificación ha ido evolucionando a medida que se han generado nuevas técnicas de clasificación. Los criterios utilizados se han basado en la quimiotaxonomía que determina la composición de su pared celular que varía entre los diferentes grupos con gran significado taxonómico. Se distinguen cuatro tipos (I-IV) con base en su composición de la estructura de su peptidoglicana.² Otros criterios taxonómicos adicionales dependen de su patrón de ácidos grasos y de fosfolípidos de membrana, su contenido y tipo de ácidos micólicos, su porcentaje molar de la relación de guanina y citosina, la fagotipificación, la serología y las técnicas de identificación moleculares, entre otros.

El conocimiento de la composición molecular de las diversas estructuras microbianas es determinante para relacionar el origen de la patogenia microbiana porque ésta es el resultado de la interacción del hospedero con el microorganismo, por tanto, la magnitud de daño producido es consecuencia de los factores microbianos y la capacidad de resistencia por parte del hospedero. En consecuencia, la virulencia se define como la capacidad relativa de un microorganismo para causar daño en un hospedero susceptible, de ahí la importancia de conocer los factores de patogenicidad asociados con los agentes infecciosos.

Para comprender los principales factores de patogenicidad y virulencia de los actinomicetos, es necesario conocer sus componentes estructurales, que pueden ser reconocidos por diversos receptores específicos del hospedero y, con ello, despertar una serie de respuestas inmunitarias innatas y adaptativas que tendrán como resultado su eliminación, persistencia o, en su caso, llegar a las manifestaciones patológicas características del microorganismo correspondiente.

Entre los componentes característicos de las bacterias grampositivas, los actinomicetos tienen una pared rígida constituida de peptidoglicana que rodea la membrana plasmática. La composición de la pared celular de actinomicetos es muy variable y dinámica y depende principalmente del género al que pertenecen (**Figura 1**).

Los lípidos de los géneros *Mycobacterium*, *Nocardia* y *Corynebacterium* constituyen más de 60% del peso seco de su pared celular. Entre ellos están los ácidos micólicos que se ligan a la peptidoglicana por medio de la arabinogalactana, éstos son ácidos grasos α -ramificados, β -hidroxilados, cuya cadena acíclica tiene, según el género de actinomiceto, de 0 a 6 dobles ligaduras y de 22 a 90 átomos de carbono. Otros lípidos importantes con actividad biológica

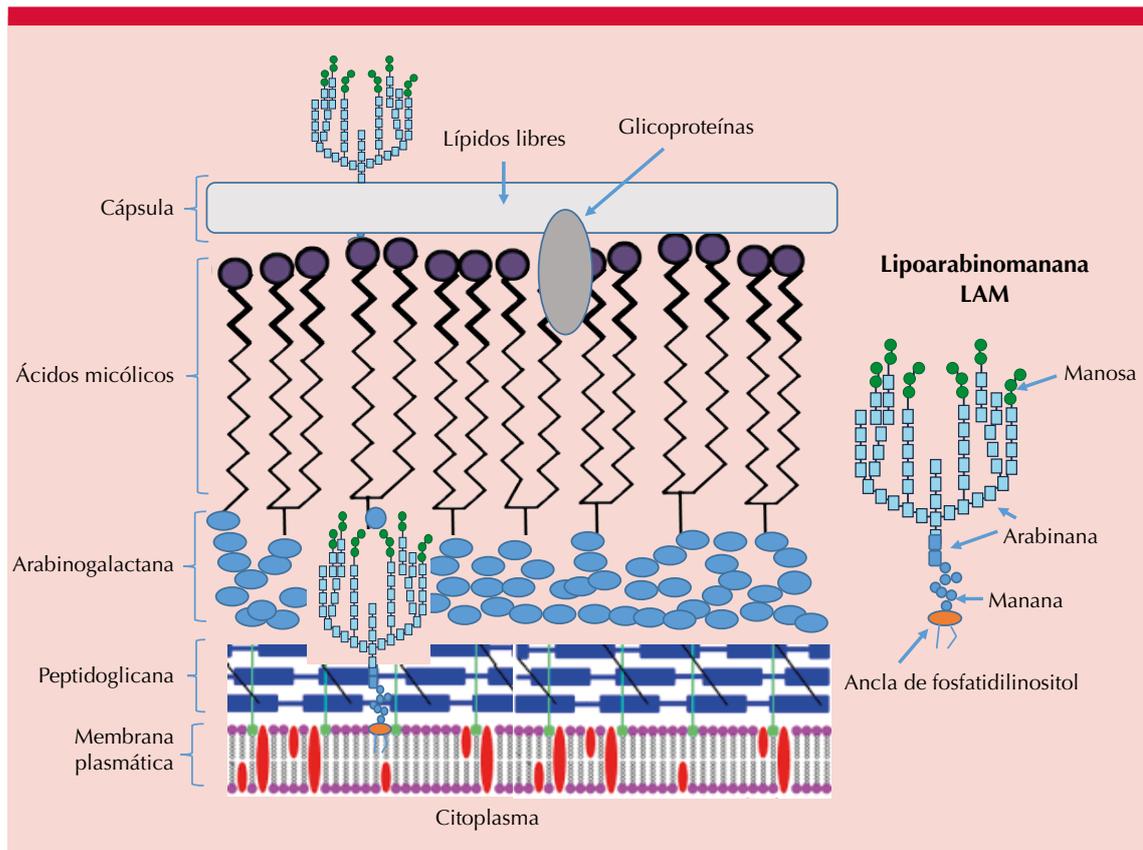


Figura 1. Representación esquemática de la pared celular de actinomicetos.

son los glicolípidos de trealosa, sulfolípidos, ceras y glicolípidos fenólicos, entre otros,³ que mantienen la integridad celular, son barrera de permeabilidad y son los principales determinantes de virulencia;⁴ sin embargo, los lípidos que no se unen covalentemente a las estructuras de la pared celular pueden ser extraídos con solventes orgánicos modificando la virulencia bacteriana sin afectar su viabilidad.⁵

Los géneros de *Mycobacterium* y *Nocardia* presentan arabinogalactana y arabinomanana que son polisacáridos ramificados constituidos por subunidades de β -1-4 galactopiranosas y α -1-5 arabinofuranosas, la arabinomanana tiene una cadena lineal de α -1-6 mananos y de residuos

α -1-5 arabinofuranosa. Estos polímeros permiten la adhesión, penetración, la persistencia intracelular mediante la unión con receptores específicos de la célula huésped⁶ y también se han asociado con mecanismos de evasión de la respuesta inmunitaria mediante la promoción de la fagocitosis e interferencia de los mecanismos microbicidas de los macrófagos y neutrófilos.⁷

En *Mycobacterium* se presenta, además, lipoarabinomanano (LAM) que se extiende desde la membrana plasmática hasta la superficie celular que es análogo desde el punto de vista estructural y funcional al lipopolisacárido de las bacterias gramnegativas. Este polímero consta de un núcleo sacarídico de unidades de D-manosa

y D-arabinosa anclado en el fosfatidil inositol de la membrana. Si este componente presenta, además, residuos de oligosacáridos de manosa se le denomina ManLAM y se asocia con cepas patógenas; en contraste, si presenta residuos de oligosacáridos de arabinosa o una molécula de fosfoinosítido se les conoce como AraLAM o PILAM, respectivamente y es un constituyente de cepas no patógenas. El reconocimiento específico de estas estructuras genera vías de señalización y mecanismos efectores diferentes, es decir, si únicamente se activa el receptor de los fagocitos a manosa (RM) para la internalización celular, se activa el estallido respiratorio, que es un proceso citotóxico que lleva a la destrucción directa del microorganismo; sin embargo, si se activan los receptores RM simultáneamente con el receptor del complemento CR1 (como en el caso de las cepas patógenas) no se activa la enzima NADPH oxidasa y, por tanto, no hay estallido respiratorio, favoreciendo así la supervivencia bacteriana.⁷

Otro componente importante con actividad citotóxica en actinomicetos es el dimicolato de trealosa (trealosa 6,6-dimicolato) conocido como factor cuerda (o TDM por sus siglas en inglés), que tiene, además, propiedades inmunológicas importantes, como la inducción de las quimiocinas MCP-1 MIP-1 α , e IL-8 y las citocinas IL-12, IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-6 e IL-10. Además, al factor cuerda se le asocia con su capacidad de estimular las respuestas humorales y celulares, con la formación de granulomas y con actividad antitumoral.⁸

Además de la gran capacidad de inducción de procesos biológicos asociados directamente con el reconocimiento de sus componentes estructurales y con los productos de secreción, los actinomicetos han elaborado diversas estrategias que se vinculan con su virulencia, como son, entre otras: *a)* supervivencia en células fagocíticas, *b)* desviación de los mecanismos

apoptóticos hacia la necrosis celular, *c)* formación de biopelículas, *d)* liberación de vesículas extracelulares, *e)* inducción de trampas extracelulares, *f)* liberación de enzimas y *g)* liberación de toxinas. Aunque estos mecanismos se han descrito principalmente para *Mycobacterium*, éstos han servido de modelos experimentales de estudio para otros actinomicetos (**Figura 2**).⁹ A continuación se presentan algunas evidencias que describen estos procesos.

Mecanismos de supervivencia en células fagocíticas

Los leucocitos polimorfonucleares y los fagocitos mononucleares son decisivos en la defensa del hospedero debido a su gran capacidad de eliminación de materiales de desecho, de inmunocomplejos y de microorganismos invasores. La supervivencia y permanencia de los actinomicetos dentro de los fagocitos depende de una serie de mecanismos para evadir este tipo de resistencia inmunitaria, entre los que se encuentran: la inhibición de intermediarios reactivos del nitrógeno y del oxígeno, el escape del fagosoma hacia el citoplasma y la inhibición de la maduración del fagosoma.¹⁰

La fagocitosis es el principal mecanismo de resistencia que se activa una vez que la bacteria es internalizada y se le conoce como estallido respiratorio y tiene como finalidad su eliminación dentro del fagosoma. Para este proceso se requiere el ensamblaje adecuado y activación de la enzima NADPH oxidasa para producir anión superóxido (O₂⁻) y otros radicales libres del oxígeno (ROS) que tienen gran capacidad oxidante y de la sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS) para producir óxido nítrico (NO) con gran capacidad citotóxica.¹¹

Para inhibir a estos mediadores, los actinomicetos contienen las enzimas superóxido dismutasa (SOD),^{9,12,13} que pertenecen a una

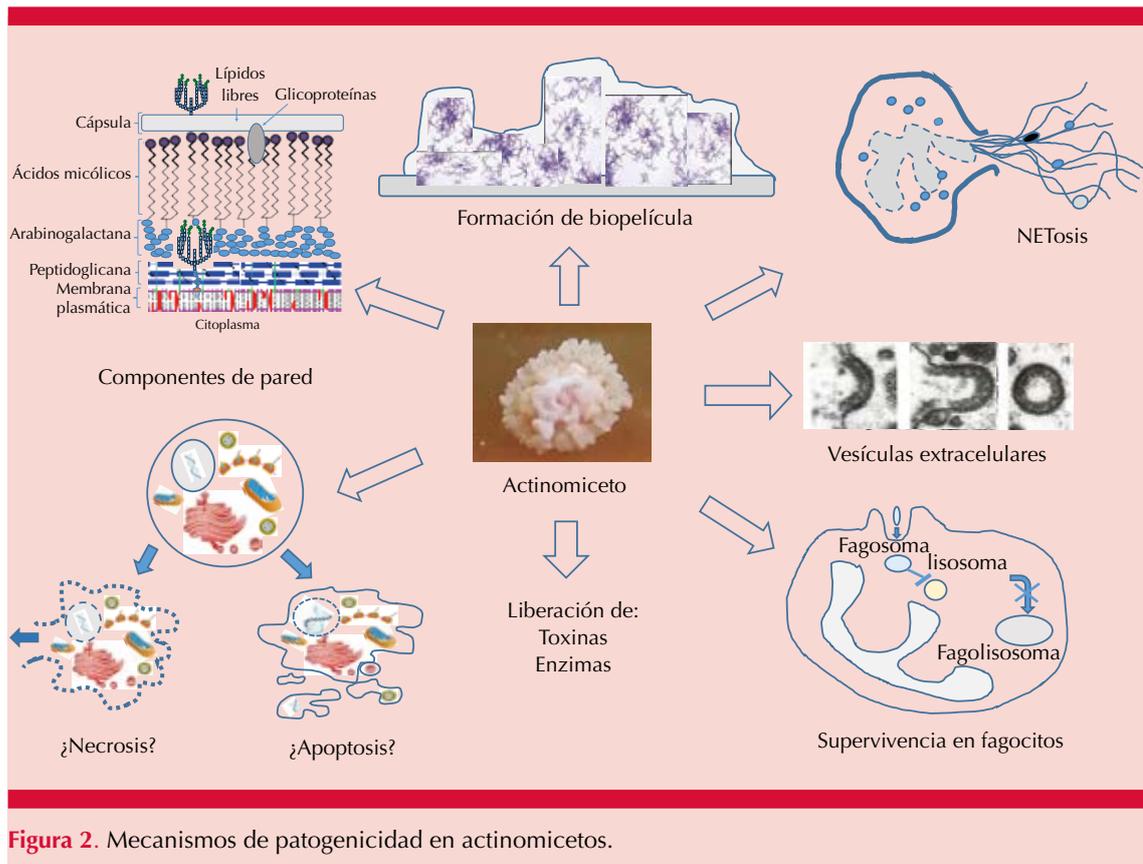


Figura 2. Mecanismos de patogenicidad en actinomycetos.

familia de metaloenzimas que catalizan la conversión del O_2^- a H_2O_2 y a O_2 ; la catalasa peroxidasa (CAT) que cataliza la descomposición del H_2O_2 (Cat),^{12,14} lo que les permite contender contra la citotoxicidad de mediadores derivados del oxígeno, éstas son un grupo de enzimas inducibles que catalizan la desmutación del anión superóxido al oxígeno molecular y al peróxido de hidrógeno actuando como antioxidante celular porque protegen de la oxidación no sólo de forma directa eliminando los radicales superóxido y peróxidos del medio, sino que también impiden la formación de radicales hidroxilo, con alto poder oxidante.

Además de la capacidad neutralizante de estos mediadores, se han descrito en *Mycobacterium* otros mecanismos capaces de inhibir la función

del fagosoma, como la liberación de las enzimas SOD y Cat del fagosoma hacia el citoplasma mediante un sistema de secreción conocido como SecA2 que mantiene al fagosoma libre de radicales libres y la exclusión de la enzima ATPasa al espacio citoplásmico evitando así la acidificación del fagosoma, lo que permite la supervivencia de la bacteria en este compartimento intracelular.^{15,16} Sin embargo, además de su capacidad de persistencia dentro del fagosoma, estas bacterias pueden escapar de este compartimento hacia el citoplasma. Recientemente se describió el mecanismo de secreción conocido como ESX¹⁷ para los géneros de *Mycobacterium*, *Streptomyces*, *Corynebacterium* y *Nocardia*, también es conocido como sistema de secreción de tipo VII, que les permite a estas bacterias romper la membrana del fagosoma para facilitar

la liberación hacia el citoplasma de la célula y, por ende, favorecer su duplicación y posterior diseminación.

Durante la fagocitosis, el receptor implicado puede activar diferentes vías de señalización y rearrreglos de actina del citoesqueleto para formar finalmente al fagosoma, su maduración requiere la fusión con elementos vesiculares de la red endosómica, como los endosomas tempranos y tardíos y finalmente con lisosomas.¹⁸ Las proteínas Rab son GTPasas que están relacionadas con el proceso de fusión de membranas y transporte vesicular, estas moléculas son marcadores de la maduración fagosomal, Rab 5 se encuentra en fagosomas tempranos mientras que Rab 7 en fagosomas tardíos, el bloqueo de estas moléculas evita la maduración del fagosoma permaneciendo como endosoma temprano, tal como ocurre en la infección por *Mycobacterium* y *Nocardia* debido, en parte, a la presencia del lipoarabinomano (LAM) y dimicolato de trealosa (TDM) de su pared celular.^{9,11,18}

Por último, otro mecanismo asociado con la supervivencia intracelular bacteriana en fagocitos depende del buen funcionamiento del citoesqueleto para la maduración del fagosoma celular, para ello, se requiere que las concentraciones intracitoplasmáticas de calcio sean las adecuadas. Una proteína denominada TACO (*tryptophane aspartate-containing coat protein*) o coronina-1 está presente en la membrana plasmática, sirve para comunicar las señales del exterior y participa en la movilización del calcio. Durante los procesos fagocíticos inducidos por *Mycobacterium*, esta proteína funcionalmente se disocia de la tubulina, se libera hacia el citoplasma y es retenida en el fagosoma evitando así la funcionalidad del citoesqueleto y la movilización del calcio necesario para la fusión fagolisosomal.¹⁹

Desviación de los mecanismos apoptóticos hacia la necrosis celular

Uno de los procesos biológicos que ocurren durante las infecciones intracelulares es la muerte de la célula que parasita. Para comprender estos procesos, debemos recordar que existen varios tipos de muerte celular, entre los que se encuentran la necrosis y la apoptosis y dependerá de la modalidad de muerte que despierte el microorganismo el tipo de respuesta inmunitaria que desarrolle el hospedero.

La necrosis es el tipo más común de muerte celular tras estímulos exógenos por una agresión masiva desencadenada por toxinas o por hipoxia severa que generan la caída de ATP celular, hay desintegración de los organelos, dilatación del retículo endoplásmico y disolución de la membrana mitocondrial, así como de la cromatina ocasionando la lisis celular y con ello el proceso inflamatorio. En cambio, en la apoptosis, que se le conoce como muerte celular programada y se produce tras la activación de un programa interno de suicidio, no hay pérdida de concentraciones de ATP, puede ser inducida por ligandos unidos a receptores específicos o por la pérdida de la actividad supresora de mecanismos intracelulares que dependen de proteínas específicas relacionadas con la mitocondria, ésta libera al citocromo C y con ello se dispara esta actividad. Se distingue por la condensación o encogimiento de los componentes citoplasmáticos, condensación de la cromatina que lleva a la formación de cuerpos apoptóticos que son fagocitados por células vecinas sin generar el proceso inflamatorio.²⁰

En caso de las infecciones por actinomicetos, la inducción de ambos procesos trae beneficios al patógeno porque permiten su diseminación, evasión o ambos de la respuesta inmunitaria. Se ha reportado para las infecciones por *Mycobac-*

terium que existen diferencias entre las cepas virulentas y no virulentas porque las primeras tienen la capacidad de inhibir la apoptosis y disparar la necrosis de los macrófagos y, en consecuencia, diseminar la infección a otras células fagocíticas retrasando así la inducción de la respuesta inmunitaria adaptativa. En contraste, las cepas atenuadas o avirulentas inducen la apoptosis y mediante las vesículas apoptósicas resultantes (que tienen antígenos bacterianos) pueden ser capturadas por células presentadoras de antígeno y con ello inducir las respuestas de inmunidad adaptativa.²¹

El mecanismo bioquímico que acompaña a estos procesos depende del balance interno de las concentraciones de prostaglandina E2 (PGE2) y lipoxina A4 (LXA4) que determinan el destino final de las células infectadas.

La PGE2 es responsable de la protección de las membranas mitocondriales previniendo con ello la pérdida de su potencial y, por tanto, la integridad del organelo, repara el daño de las membranas citoplasmáticas, Golgi y lisosomas y tiene, además, la capacidad de inhibir la producción de LXA4.

En cambio, la lipoxina A4 previene la acumulación del ARN mensajero de la enzima COX2, que participa en el proceso biosintético de la prostaglandina E2 ocasionando disminución de su concentración intracelular evitando con ello la prevención del daño mitocondrial irreversible y favoreciendo el proceso necrótico (**Figura 2**).²²

Formación de biopelículas

Las biopelículas son comunidades microbianas monoespecie o multiespecies que corresponden a una colonización exitosa entre microorganismos, son ubicuas en la naturaleza y son responsables de muchas enfermedades. Son comunidades en crecimiento de microorganismos

que son embebidos en una matriz exopolimérica autoproducida y se unen a superficies inertes o tejidos vivos.²³ Esta forma de organización permite su crecimiento en ambientes hostiles y se asocia con el retraso de la curación de heridas y de varios tipos de infecciones, como la endocarditis, otitis media, prostatitis crónica, periodontitis; también se relacionan con infecciones en dispositivos médicos e implantes y como fuente de infecciones nosocomiales.^{24,25}

La importancia de las biopelículas en la medicina radica en que estas infecciones normalmente no son eliminadas y producen episodios recurrentes, una de las principales razones de este hecho es que las bacterias en una biopelícula son mil veces más resistentes a los mecanismos de resistencia inmunitaria, así como a la acción de los antibióticos.²⁶

Aunque este tipo de organización celular se reconoció como biopelícula desde 1978, para *Mycobacterium* sus primeras descripciones se hacían como agregados o películas y en el decenio de 1990 aparecieron los primeros hallazgos de la investigación como biopelículas en este género.²⁷ Se describieron inicialmente en aislamientos clínicos del complejo de *M. avium* y existen reportes con *M. chelonae* y *M. fortuitum*, *M. abscessus* y *M. chimaera* como fuente de infección nosocomial, así como de las biopelículas de *M. tuberculosis* asociada con materiales prostéticos.²⁸

Aunque estas bacterias carecen de fimbrias o pilis, se ha demostrado que ciertas proteínas o glicopeptidolípidos, así como la proteína MmpL (que son transportadoras de lípidos en pared celular) son esenciales para la unión inicial y para la formación de biopelículas.²⁹ Se ha propuesto que los ácidos micólicos cortos son el principal componente de la matriz extracelular que funciona como barrera de permeabilidad hidrofóbica,³⁰ además, en estudios recientes se

ha descrito la presencia de ADN extracelular como componente de esta matriz.³¹

Aunque el papel de las biopelículas de *Mycobacterium* no se ha demostrado *in vivo*, se ha sugerido el uso de celulosa como marcador para su detección en animales y de humanos infectados porque en ensayos de su formación *in vitro* se ha observado ser el componente polisacárido más importante que no es originado por células animales.³²

La formación de biopelículas con otros actinomicetos se ha reportado en el caso de *Nocardia brasiliensis in vitro*, que tiene capacidad de adherencia en acetatos y catéteres y puede considerarse posible factor de riesgo durante la manipulación clínica.³³ Otro estudio con diversas especies lipofílicas de *Corynebacterium* reporta su capacidad para formar biopelículas en superficies artificiales.³⁴

Liberación de vesículas extracelulares

Uno de los mecanismos de adaptación al ambiente que ocupan los microorganismos ha sido la producción de vesículas membranosas extracelulares que son ampollas esféricas derivadas de su membrana más externa de 20 a 500 nm de diámetro, cuyo contenido es principalmente de lipopolisacáridos, peptidoglicana, proteínas periplásmicas y citoplásmicas, toxinas, lípidos, ácidos nucleicos y toxinas.

Las primeras observaciones se hicieron por microscopía electrónica en el decenio de 1960 en bacterias gramnegativas cuya composición, origen y contenido se desconocían, considerando a estas estructuras como material de desecho o producto de la lisis celular. Con el tiempo, las vesículas membranosas extracelulares se han descrito en bacterias grampositivas y en arqueas.

Las bacterias gramnegativas liberan estas vesículas a las que se les conoce como vesículas de membrana externa; sin embargo, las bacterias grampositivas carecen de esta membrana externa y tienen una pared celular de peptidoglicana muy gruesa, lo que posiblemente impediría la liberación de vesículas membranosas extracelulares; sin embargo, se ha reportado la capacidad de liberación de estas vesículas sin que el mecanismo esté completamente entendido.

La liberación de vesículas membranosas extracelulares en bacterias grampositivas se ha descrito en varias especies de *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Listeria monocytogenes*, *Propionibacterium acnes*, *Bacillus*, *Clostridium* y *Lactobacillus*, así como en actinobacterias como *Mycobacterium* y *Streptomyces*.^{35,36}

Las vesículas extracelulares se componen de una bicapa lipídica que contiene proteínas solubles e insolubles, ácidos nucleicos y lípidos. La bicapa lipídica les confiere protección a la degradación extracelular por nucleasas y proteasas y les permite la transferencia de su carga a células distantes. La función principal de estas vesículas son la comunicación célula-célula, competición bacteriana, supervivencia, intercambio de materiales, evasión y modulación de la respuesta inmunitaria, así como infección e invasión.

La asociación de vesículas membranosas extracelulares como factores de virulencia se debe a las funciones reportadas que se consideran ofensivas al hospedero, como: inducción de la respuesta inflamatoria, modificación de la arquitectura tisular, secreción y entrega de factores de virulencia, concentración y activación de componentes tóxicos, entre otros.³⁶ También han demostrado tener la capacidad de interferencia con los mecanismos de resistencia del hospedero puesto que se han descrito como supresoras de la respuesta inmunitaria, permitiendo la formación

de biopelículas, capacidad de resistencia a antibióticos y sirven como señuelo para los péptidos antimicrobianos y bacteriófagos, entre otros.³⁷

La participación de vesículas membranosas extracelulares en actinomicetos que se ha descrito ha sido en diversas especies de *Mycobacterium*, de las que se aislaron por primera vez en 2007 directamente de la matriz extracelular de biopelículas de *M. ulcerans* y subsecuentemente en sobrenadantes de cultivo de cepas patógenas y no patógenas.³⁸ Entre las principales funciones asociadas con estas partículas están la adquisición de hierro que le permite su disponibilidad de sitios hidrofóbicos y remotos, su actividad inmunomoduladora sobre células dendríticas, macrófagos y linfocitos T debido a su transferencia directa de antígenos microbianos y funcionar como agonista del receptor toll TLR2, así como por sus moléculas activas, como lipoarabinomanana (LAM). Otro efecto importante de las vesículas membranosas extracelulares de *Mycobacterium* ha sido el transporte de la toxina micolactona que es altamente citotóxica.³⁹

El reconocimiento de estas estructuras y las actividades biológicas que despiertan han generado un campo de investigación muy reciente que ha resultado en gran cantidad de publicaciones; sin embargo, quedan muchas preguntas e hipótesis aún sin demostrar que deben ser atendidas con evidencias experimentales que describan la existencia de diferentes tipos de vesículas membranosas extracelulares, la complejidad en su biogénesis, mecanismos de carga y selección de las mismas, rutas de liberación, mecanismos de reconocimiento, captura y procesamiento en la célula respondedora y las respuestas biológicas que desencadenan, entre otras.⁴⁰

Inducción de trampas extracelulares

Los mecanismos de resistencia inmunitaria innata corresponden a la primera línea de defensa

del organismo en los procesos infecciosos y los neutrófilos polimorfonucleares son quienes desempeñan un papel prioritario en la restricción y diseminación de microorganismos porque cuentan con tres estrategias principales para eliminar patógenos invasores: la fagocitosis, la desgranulación y la liberación de estructuras en red de ADN y proteínas al espacio extracelular conocidas como trampas extracelulares o NETs.⁴¹

La muerte de los microorganismos por fagocitosis ocurre en el fagolisosoma por la acción de las moléculas citotóxicas presentes en los gránulos y que son vertidas al fagosoma, así como por las especies reactivas del oxígeno (ROS) y del nitrógeno, como: oxígeno singlete (1O_2), radical hidroxilo (HO \cdot), radical alcoxilo (RO \cdot), radical-anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), ácido hipocloroso (HOCl), que son producidos por el complejo enzimático NADPH oxidasa o por las especies reactivas de nitrógeno (ERN) que pueden –o no– ser radicales libres (RL) y se producen en forma constitutiva. Entre ellas están los radicales libres óxido nítrico (NO) y el dióxido de nitrógeno (NO_2) y los no radicales como el catión nitronio (NO_2^+) y el peroxinitrito (ONOO $^-$), entre otros.^{11,42}

La desgranulación de neutrófilos es un proceso celular que libera moléculas citotóxicas antimicrobianas desde unas vesículas secretoras llamadas gránulos que se encuentran en su interior. Los gránulos secundarios se movilizan más exhaustivamente durante la extravasación y contienen gelatinasa, colagenasa, lisozima, lactoferrina, activador de plasminógeno, histaminasa y fosfatasa alcalina. Posteriormente ocurre la liberación de los gránulos específicos y azurófilos (gránulos primarios), que contienen enzimas destructoras de tejidos y sustancias bactericidas como los péptidos antimicrobianos, proteasas, elastasas y mieloperoxidasa, entre otras.⁴³

Una tercera estrategia citotóxica del neutrófilo la describió en 2004 Brinkmann⁴⁴ como un mecanismo de contención de los microorganismos que implica la muerte del propio neutrófilo en donde estas células rompen su membrana nuclear, hay disolución de sus gránulos citoplásmicos donde sus componentes se mezclan para producir posteriormente la ruptura de la membrana celular y ser liberados al medio extracelular como redes, por lo que se les llama trampas extracelulares y, al ser producidas por neutrófilos, se les conoce como NETs y a este proceso como NETosis.⁴⁵

El componente estructural más importante de estas redes es el ADN porque el tratamiento con ADNasas desintegra estas estructuras, no así las proteasas. Entre los componentes proteicos más importantes de estas redes están las histonas (70%): H2A, H2B, H3 y H4, que han demostrado tener actividad antimicrobiana y están presentes de manera hipercitrulinada, lo que significa que favorecen la descondensación de la cromatina del neutrófilo. La elastasa se presenta en 5.84% en las NETs con gran actividad proteolítica en la inmunidad innata por su acción sobre la remodelación tisular. Están presentes también en menor proporción los componentes de los gránulos primarios y secundarios descritos.^{42,45}

La descripción de la formación de este tipo de redes en actinomicetos se reportó recientemente para *Mycobacterium* en donde se describió la promoción de trampas por macrófagos alveolares (METs) para promover la muerte del bacilo⁴⁶ y se han diseñado modelos de infección intradérmica con *M. tuberculosis* en cobayos en donde se inducen las NETs con la capacidad de atrapar a la micobacteria, pero son incapaces de matarla.⁴⁷

Liberación de enzimas

Los actinomicetos tienen gran capacidad de producción de antibióticos, nutraceuticos, agentes

antitumorales, reguladores del crecimiento vegetal y vitaminas, además, al ser un grupo microbiano importante en suelo, plantas y ambientes marinos, pueden producir gran cantidad de enzimas que descomponen gran variedad de materia orgánica, como son proteasas, amilasas, lipasas, xilanasas, quitinasas, cutinasas y pectinasas, que son de gran utilidad como productos biotecnológicos.⁴⁸

Se ha correlacionado el papel de las proteasas como factores de patogenicidad desde 1989 en *N. asteroides* y *N. brasiliensis*⁴⁹ y se ha identificado que la proteasa intracelular de *N. brasiliensis* reacciona con anticuerpos presentes en sueros de pacientes con micetoma, que se ha caracterizado como serina proteasa y puede estar relacionada con la osteólisis que es consecuencia con esta infección.^{50,51}

Las hemolisinas se han descrito como elementos importantes en la invasión y diseminación de la infección, en el caso de *Nocardia* se han reportado para las especies *N. asteroides*, *N. brasiliensis* y *N. otitidiscaviarum*, que muestran diferentes grados de hemólisis alfa o beta contra eritrocitos de diferentes animales, ha demostrado su actividad en ratón y su producción es dependiente de la fase de crecimiento bacteriano.^{52,53}

También se han descrito en el complejo de *Mycobacterium avium* donde se han relacionado como factor de virulencia en la enfermedad invasiva⁵⁴ y se han identificado en aislamientos de abscesos hepáticos de ganado infectado por *Actinomyces pyogenes*.⁵⁵

Liberación de toxinas

Las principales toxinas reconocidas por actinomicetos son la diftérica, la toxina HS-6 de *Nocardia otitidiscaviarum*,⁹ la hemolisina de *Nocardia asteroides*, la tetrodotoxina de actinomicetos marinos y la micolactona de *Mycobacterium*.

La toxina diftérica descrita desde 1888 es una exotoxina secretada por *Corynebacterium diphtheriae* causante de la enfermedad conocida como difteria, es el resultado de la inhalación de las esporas de *C. diphtheriae* que se incrustan en la garganta y es responsable de la destrucción del tejido local y la formación de una pseudo-membrana. La toxina afecta a todas las células del cuerpo, pero principalmente el corazón (miocarditis), los nervios (neuritis) y los riñones (necrosis tubular).

La toxigenicidad, o capacidad de producir toxinas en *Corynebacterium*, ocurre sólo cuando el bacilo es infectado (lisogenizado) por un bacteriófago que porta la información genética para la producción de la toxina. Esta información la porta un gen conocido como gen tox.⁵⁶

Esta toxina es una proteína de 535 aminoácidos formada por dos subunidades (A y B) unidas por un puente disulfuro, el fragmento B es reconocido por receptores de membrana de la célula blanco y su cambio conformacional permite la hidrólisis de la subunidad A, que actúa inhibiendo la traducción del ARN y la célula finalmente muere.

La toxina H6 de *N. otitidiscaviarum* obtenida de nocardiosis mucocutánea se describió desde 1990⁵⁷ con actividad biológica *in vivo* e *in vitro* y pertenece a un grupo de 16 miembros macrocíclicos con fórmula $C_{43}H_{68}O_{12}$. Esta toxina causa granulomas en el páncreas, el hígado y los nódulos linfáticos en animales; sin embargo se desconoce su papel en la patología en humanos.

La tetrodotoxina (TTX) es un derivado de quina-zolinas descrita originalmente en peces globo y ha demostrado ser neurotóxica, ya que bloquea los canales de sodio de membranas excitables; sin embargo, estudios posteriores han descrito la acumulación de esta molécula en bacterias presentes de sedimentos marinos de varios gru-

pos taxonómicos (Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria y Bacterioidetes). Entre las actinobacterias productoras de TTX están *Micrococcus*, *Streptomyces*, *Actinomyces*, *Kytococcus*, *Microbacterium*, *Nocardiosis* y *Cellulomonas*.⁵⁸

Por último, una toxina descrita recientemente de *Mycobacterium ulcerans*, agente causal de la úlcera de Buruli, conocida como micolactona, es la molécula responsable del efecto tóxico de este microorganismo y se ha caracterizado como macrólido conocido como micolactona que causa efectos citopáticos, inflamación, adhesión celular y muerte celular mediante su mecanismo directo sobre las membranas biológicas y la señalización celular.⁵⁹

CONCLUSIÓN

Las infecciones producidas por actinomicetos ocurren principalmente cuando la condición inmunológica del hospedero es débil y es cuando los diversos mecanismos de virulencia son más activos, rebasando los mecanismos de resistencia del hospedero causando con ello la enfermedad.

Los diversos mecanismos de patogenicidad presentados en esta revisión, reportados principalmente para *Mycobacterium* y *Nocardia*, han servido como modelo de estudio de otros actinomicetos.

Se espera que el avance del conocimiento y precisión de los diversos mecanismos de patogenicidad –algunos recién descritos para los actinomicetos– ofrezca las bases para incidir como posibles blancos terapéuticos en los que puedan diseñarse estrategias terapéuticas o profilácticas que permitan a futuro el control de las enfermedades asociadas con ellos.

REFERENCIAS

1. Arenas R. Micología Médica Ilustrada. 5ª ed. México: McGraw-Hill, 2014.

2. Prescott LM., Microbiology. 5th ed. Boston, Mass: McGraw-Hill, 2002.
3. Barnes D, Lundahl LEM, Lavelle CE, Scanlan ME. The emergency of phenolic glycans as virulence factors in *Mycobacterium tuberculosis*. ACS Chem Biol 2017; 12: 1969-1979. doi: 10.1021/acscchembio.7b00394
4. Queiroz A & Riley W L. Bacterial immunostat: *Mycobacterium tuberculosis* lipids and their role in the host immune response. Rev Soc Bras Med Trop 2017; 50 (1): 9-18. doi: 10.1590/0037-8682-0230-2016
5. Trevino-Villareal JH, Vera-Cabrera L, Valero Guillén PL, Salinas-Carmona MC. *Nocardia brasiliensis* cell wall lipids modulate macrophage and dendritic responses that favors development of experimental actinomycetoma in BALB/c mice. Inf Immun 2012; 80 (10): 3587-3601. doi: 10.1128/IAI.00446-12
6. Bisht D. & Meena SL. Adhesion molecules facilitate host-pathogen interactions & mediate *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis. Indian J Med Res 2019; 150 (1): 23-32. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_2055_16
7. Gorocica P, Jiménez-Martínez MC, Garfias Y, Sada I, et al. Componentes glicosilados de la envoltura de *Mycobacterium tuberculosis* que intervienen en la patogénesis de la tuberculosis. Rev Inst Nal Enf Resp Mex (2005) Segunda época 18 (2): 142-153.
8. Ryll R, Kumazawa Y, Yano I. Immunological properties of trehalose dimycolate (cord factor) and other mycolic acid-containing glycolipid- A review. Microbiol Immunol 2001; 45 (12): 801-811. doi: 10.1111/j.1348-0421.2001.tb01319.x
9. Beaman B, Beaman L. *Nocardia* species: Host-parasite relationships. Clin Microbiol Rev 1994; 7 (2): 213-264. doi: 10.1128/cmr.7.2.213
10. Chávez-Galan L, Arenas-Del Ángel MC, Sada-Ovalle I, Lascu-rain R. Principales mecanismos de evasión de la respuesta inmune por *Mycobacterium tuberculosis*. Gac Med Mex 2009; 145 (4): 323-330.
11. Splettstoesser DW, Schuff-Werner P. Oxidative stress in phagocytes. "The enemy within". Microscopy Res Tech 2002; 57: 441-455. doi: 10.1002/jemt.10098
12. Beaman BL, Black MC, Doughty F, Beaman L. Role of superoxide dismutase and catalase as determinants of pathogenicity of *Nocardia asteroides*: Importance in resistance to microbicidal activities of human polymorphonuclear neutrophils. Inf Immun 1985; 47 (1): 135-141.
13. Piddington LD, Fang CF, Laessig T, Cooper MA, et al. Cu, Zn superoxide dismutase of *Mycobacterium tuberculosis* contributes to survival in activated macrophages that are generating an oxidative burst. Inf Immun 2001; 69 (8): 4980-4987. doi: 10.1128/IAI.69.8.4980-4987.2001
14. Vera-Cabrera L, Johnson MW, Welsh O, Resendiz-Uresti FI, et al. Distribution of *Nocardia brasiliensis* catalase gene fragment in members of the genera *Nocardia*, *Gordona*, and *Rhodococcus*. J Clin Microbiol 1999; 37 (6): 1971-1976.
15. Braunstein M, Espinosa BJ, Chan J, Belisle JT, et al. SecA2 functions in secretion of superoxide dismutase A and in the virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. Mol Microbiol 2003; 48: 453-464. doi: 10.1046/j.1365-2958.2003.03438.x
16. Sturgill-Koszycki S, Schlesinger H, Chakraborty P, Haddix PL, et al. Lack of acidification in *Mycobacterium* phagosomes produced by exclusion of the vesicular proton-ATPase. Science 1994; 263: 678-681. doi: 10.1126/science.8303277
17. Gröschel IM, Sayes F, Simeone R, Majlessi L, et al. ESX secretion systems: mycobacterial evolution to counter host immunity. Nat Rev Microbiol 2016; 14: 677-691. doi: 10.1038/nrmicro.2016.131
18. Castaño D, Rojas M. Alteraciones en el reclutamiento y activación de proteínas Rab durante la infección micobacteriana. Biomédica 2010; 30: 283-308. https://doi.org/10.7705/biomedica.v30i2.192
19. Jayachandran R, Sundaramurthy V, Combaluzier B, Mueller P, et al. Survival of mycobacteria in macrophages is mediated by coronin 1-dependent activation of calcineurin. Cell 2007; 130: 37-50. https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.04.043
20. Jordán J. Apoptosis: muerte celular programada. OFFARM 2003; 22 (6): 100-106.
21. Behar MS, Divangahi M, Remold GH, et al. Evasion of innate immunity by *Mycobacterium tuberculosis*: is death an exit strategy? Nat Rev Microbiol 2010; 9: 669-674.
22. Chen M, Divangahi M, Gan H, Shin DS, et al. Lipid mediators in innate immunity against tuberculosis: opposing roles of PGE2 and LXA4 in the induction of macrophage death. J Exp Med 2008; 205: 2791-2801. doi: 10.1084/jem.20080767.
23. Castrillón R, Palma RA. Biofilms: A survival and resistance mechanism of microorganisms. En: Antibiotic resistant bacteria. A continuous challenge in the new millennium. Croatia Ed. Intech 2012; 7: 159-178.
24. Castrillón RLE, Palma RA, Padilla DMC. Interferencia de las biopelículas en el proceso de curación de heridas. Dermatología Rev Mex 2011; 55: 127-139.
25. Parsek RM, Fuqua C. Biofilms 2003: Emerging themes and challenges in studies of surface-associated microbial life. J Bacteriol 2004; 186: 3327-4440. doi: 10.1128/JB.186.14.4427-4440.2004
26. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science 1999; 284: 1318-1322. DOI: 10.1126/science.284.5418.1318
27. Esteban J, García-Coca M. *Mycobacterium* biofilms. Front Microbiol 2018; 8: 2651. doi.org/10.3389/fmicb.2017.02651
28. Tokumoto JI, Follansbee SE, Jacobs RA. Prosthetic joint infection due to *Mycobacterium tuberculosis*: report of three cases. Clin Infect Dis 1995; 21: 134-136. doi: 10.1093/clinids/21.1.134
29. Brenan JM. Biofilms and *Mycobacterium tuberculosis*. Inf Immun 2017; 85 (10). doi.org/10.1128/IAI.00411-17

30. Ojha AK, Baughn AD, Sambandan D, Hsu T, et al. Growth of *Mycobacterium tuberculosis* biofilm containing free mycolic acids and harbouring drug-tolerant bacteria. *Mol Microbiol* 2008; 69: 164-174. doi: 10.1111/j.1365-2958.2008.06274.x
31. Chakraborty P, Kumar A. The extracellular matrix of mycobacterial biofilm: could we shorten the treatment of mycobacterial infections? *Microbial Cell* 2019; 6 (2): 105-122. doi: 10.15698/mic2019.02.667.
32. Trivedi A, Mavi PS, Bhatt D, Kumar A. Thiol reductive stress induces cellulose-anchored biofilm formation in *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Commun* 2016; 7: 11392. doi: 10.1038/ncomms11392
33. Castrillón-Rivera LE, Palma-Ramos A, Monroy-García A, Castañeda-Sánchez JI y col. Crecimiento de *Nocardia brasiliensis* como biopelículas en superficies inertes. *Dermatol Rev Mex* 2016; 60 (3): 210-218.
34. Kwaszewska KA, Brewczynska A, Szewczyk ME. Hydrophobicity and biofilm formation of lipophilic skin *Corynebacteria*. *Polish J Microbiol* 2006; 55 (3): 189-193.
35. Brown L, Wolf MJ, Prados-Rosales R, Casadevall A. Through the wall: extracellular vesicles in Gram-positive bacteria, mycobacteria and fungi. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13: 620-630. doi: 10.1038/nrmicro3480
36. Liu Y, Defourny AYK, Smid JE, Abee T. Gram positive bacterial extracellular vesicles and their impact on health and disease. *Frontiers Microbiol* 2018; 9: <https://doi.org/10.3389/fmic.2018.01502>
37. MacDonald AI, Kuehn JM. Offense and defense: microbial membrane vesicles play both ways. *Res Microbiol* 2012; 163: 607-618. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2012.10.020>
38. Marsollier L, Brodin P, Jackson M, Tafelmeyer P, et al. Impact of *Mycobacterium ulcerans* biofilm on transmissibility to ecological niches and Buruli ulcer pathogenesis. *PLoS Pathog* 2007; 3: e62. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030062>
39. Gupta S, Rodríguez GM. Mycobacterial extracellular vesicles and host pathogen interactions. *FEMS Pathogenesis and Disease* 2018. <https://doi.org/10.1093/femspd/fty03>
40. Margolis L, Sadovsky Y. The biology of extracellular vesicles. *Plos Biology* 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000363>
41. Camicia G, de Larrañaga G. Trampas extracelulares de neutrófilos: un mecanismo de defensa de dos caras. *Med Clin* 2013; 140 (2): 70-75. DOI: 10.1016/j.medcli.2012.04.022
42. Cárdenas-Rodríguez N, Chirino Yolanda I, Pedraza-Chaverrí J. El óxido nítrico y las especies reactivas de nitrógeno: aspectos básicos e importancia biológica. *Educación Química* 2006; 17 (4): 443-450.
43. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenge and opportunities. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 173-182.
44. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303: 1532-1535. DOI: 10.1126/science.1092385
45. Yam-Puc JC, García-Marín L, Sánchez-Torres LE. Trampas extracelulares de neutrófilos (NET), consecuencia del suicidio celular. *Gac Méd Méx* 2012; 148: 68-75.
46. Warren E, Teskey G, Venketaraman V. Effector mechanisms of neutrophils within the innate immune system in response to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Clin Med* 2017; 6: 15. doi: 10.3390/jcm6020015
47. Filio-Rodríguez G, Estrada-García I, Arce-Paredes P, Moreno-Altamirano MM, et al. *In vivo* induction of neutrophil extracellular traps by *Mycobacterium tuberculosis* in a guinea pig model. *Innate Imm* 2017; 23 (7): 625-637. doi: 10.1177/1753425917732406
48. Mukhtar S, Zaheer A, Aiysha D, Malik A, et al. Actinomycetes: A source of industrially important enzymes. *J Proteomics Bioinform* 2017; 10 (12): 316-319. DOI: 10.4172/0974-276X.1000456
49. Tsuboi R, Yamaguchi T, Matsuda K, Ogawa H. Extracellular proteinase production and the pathogenicity of *Nocardiae*. *Arch Dermatol Res* 1989; 281: 78-80. doi: 10.1007/BF00424279
50. Licón-Trillo A, Castro-Corona A, Salinas-Carmona MC. Immunogenicity and biophysical properties of a *Nocardia brasiliensis* protease involved in pathogenesis of mycetoma. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 37: 37-44. doi: 10.1016/S0928-8244(03)00102-0
51. Salinas-Carmona MC, Castro-Corona MA, Licón-Trillo A. Mecanismos de patogenicidad de *Nocardia brasiliensis* y *Nocardia asteroides*. *Med Univer* 2002; 4 (15): 97-101.
52. Emerueva AC. Isolation and some properties of beta hemolysis produced by *Nocardia asteroides*. *Mycopathologia* 1986; 95: 29-35. doi: 10.1007/BF00436319
53. Smith IM, Hayward AH. *Nocardia caviae* and *Nocardia asteroides*: comparative bacteriological and mouse pathogenicity studies. *J Comp Pathol* 1971; 81: 79-87. doi: 10.1016/0021-9975(71)90058-2.
54. Maslow NJ, Dawson D, Carlin AE, Holland MS. Hemolysin as a virulence factor for systemic infection with isolates of *Mycobacterium avium* complex. *J Clin Microbiol* 1999; 37 (2): 445-446.
55. Funk PG, Staats JJ, Howe M, Nagaraja TG, et al. Identification and partial characterization of an *Actinomyces pyogenes* hemolysin. *Vet Microbiol* 1996; 50 (1-2): 129-42. doi: 10.1016/0378-1135(96)00008-9
56. Holmes KR. Biology and molecular epidemiology of diphtheria toxin and the *tox* gene. *J Infect Dis* 2000; 181 (Suppl 1) 1: S156-167. doi: 10.1086/315554
57. Mikami Y, Yu SF, Yazawa K, Fukushima K, et al. A toxic substance produced by *Nocardia otitidiscaviarum* isolated from cutaneous nocardiosis. *Mycopathologia* 1990; 112: 113-118. doi: 10.1007/BF00436506
58. Magarlamov YT, Melnikova ID, Chernyshev VA. Tetrodotoxin-producing bacteria: Detection, distribution and migration of the toxin in aquatic systems. *Toxins* 2017; 9: 166-186. doi: 10.3390/toxins9050166

59. Nitenberg M, Bénarouche A, Maniti O, Marion E, et al. The potent effect of mycolactone on lipid membranes. PLoS

Pathogens 2018; 14 (1): e1006814. doi: 10.1371/journal.ppat.1006814

EVALUACIÓN

1. ¿Cuál de los siguientes géneros no pertenece a los actinomicetos?
 - a) *Gardenella*
 - b) *Nocardia*
 - c) *Legionella*
 - d) *Corynebacterium*
 - e) *Streptomyces*
2. Éstas son características propias de los actinomicetos, excepto:
 - a) son bacterias aerobias grampositivas
 - b) son filamentosas
 - c) son bacterias mesófilas
 - d) son bacterias anaerobias gramnegativas
 - e) tienen elevado contenido de G-C en su ADN
3. El factor cuerda tiene gran actividad citotóxica. ¿A qué estructura química corresponde?
 - a) lipoarabinomanana
 - b) arabinofuranosa
 - c) arabinogalactana
 - d) 6,6-dimicolato de trealosa
 - e) α -1,6 manana
4. Un sistema de secreción (tipo VII) que permite a los actinomicetos escapar y evitar la acidificación del lisosoma se describió recientemente como:
 - a) Rab
 - b) ESX
 - c) CAT
 - d) TDM
 - e) ROS
5. ¿Cuál de los siguientes mecanismos permiten la supervivencia de los actinomicetos dentro de los fagocitos?
 - a) inhibición de los intermediarios reactivos del oxígeno
 - b) escape del fagosoma hacia el citoplasma
 - c) inhibición de la maduración del fagosoma
 - d) inhibición de los intermediarios reactivos del nitrógeno
 - e) todas son correctas
6. Un mecanismo considerado factor de patogenicidad es la desviación de los mecanismos de muerte, ya sea necrosis o apoptosis, en el caso de las cepas no virulentas de *Mycobacterium*:
 - a) favorecen la apoptosis
 - b) favorecen la necrosis
 - c) genera la disolución de la membrana mitocondrial
 - d) no inducen procesos líticos
 - e) todas son correctas
7. La matriz extracelular de las biopelículas de *Mycobacterium* está formada principalmente por:
 - a) lipoarabinomanana
 - b) factor cuerda
 - c) ácidos micólicos de cadena corta
 - d) ADN
 - e) polisacáridos neutros
8. Son las principales funciones de las vesículas extracelulares, excepto:
 - a) inhibición de los intermediarios reactivos del oxígeno
 - b) escape del fagosoma hacia el citoplasma
 - c) inhibición de la maduración del fagosoma
 - d) inhibición de los intermediarios reactivos del nitrógeno
 - e) todas son correctas

- a) modulación de la respuesta inmunitaria
 - b) intercambio de materiales (factores de virulencia y nutrientes)
 - c) mecanismo de evasión de la resistencia inmunitaria
 - d) comunicación celular
 - e) inducción de citotoxicidad directa
9. Las trampas extracelulares de neutrófilos se consideran mecanismo de resistencia inmunitaria debido a:
- a) permite la contención de los microorganismos
 - b) la existencia de los componentes de los gránulos en la red permite la lisis bacteriana
 - c) la existencia de histonas con capacidad citotóxica
 - d) la existencia de elastasa que permite la remodelación celular
 - e) todas son correctas
10. Son toxinas de actinomicetos, excepto:
- a) botulínica
 - b) diftérica
 - c) tetrodotoxina (TTX)
 - d) micolactona
 - e) HS-6

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.

El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2020 a la siguiente dirección electrónica: articulos@nietoeditores.com.mx

Fecha límite de recepción de evaluaciones: 15 de enero de 2021