FUNDADOS POR E. PEREZ CASTRO, A. PUIGVERT GORRO Y
L. CIFUENTES DELATTE

Director / Editor: E. Pérez-Castro Ellendt
Editor Asociado: L. Martínez-Piñeiro Lorenzo
Editor Asociado Internacional: J. I. Martínez-Salamanca

EL GENOMA DEL CORYNEBACTERIUM UREALYTICUM HA SIDO COMPLETAMENTE SECUENCIADO: UN PROGRESO CLAVE PARA CONOCER LA UROPATOGENICIDAD Y "ESTILO DE VIDA" DE ESTE MICROORGANISMO

Remigio Vela Navarrete¹ y Francisco Soriano García².

¹Catedrático de Urología. Miembro de la Academia Europea de Urología. Consultor Jefe Servicio de Urología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

²Jefe de Microbiología Médica y Quimioterapia Antimicrobiana. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

La búsqueda de agentes responsables de la cistitis incrustante, especialmente la de aquellos casos que cursaban con cultivos de orina rutinarios negativos, ha sido un objetivo de nuestro hospital desde hace más de 60 años. Ya en el año 1945, Cifuentes y colaboradores (1) sugirieron que bacterias corineformes urealíticas podrían ser causa de esta patología. Hace 25 años que iniciamos un paciente estudio clínico y microbiológico que nos condujo a la demostración de una rara bacteria vagamente conocida como corineforme grupo D2 del Center for Disease Control (2). Entre los años 1985 y 1992 nuestro grupo, en colaboración con otros investigadores, demostró la etiología de un buen número de cistitis incrustantes, así como de otras patologías como pielitis, sepsis y otras infecciones (2-4). En el año 1992 se demostró que el agente responsable era una nueva especie del género *Corynebacterium* para el que se propuso el nombre de *Corynebacterium urealyticum* (5).

Investigaciones realizadas en nuestro hospital en esos siete años permitieron conocer la fisiopatología de la infección, la formación de cálculos, epidemiología, susceptibilidad a antibióticos así como alternativas terapéuticas, a través de estudios clínicos y experimentales, para procesos de difícil tratamiento (6-11). La historia de esos fascinantes años de fecunda investigación fue recogida en una publicación (12) que se realizó en homenaje al Dr. Cifuentes. A partir de nuestras primeras publicaciones muchos autores han confirmado y enriquecido nuestros conocimientos sobre este

EDITORIAL

microorganismo y la patología asociada (13). Infecciones por *C. urealyticum* han sido descritas en todos los continentes aunque de forma predominante en Europa (13).

Recientemente se ha conseguido secuenciar el genoma de una cepa aislada de un paciente atendido en nuestro hospital: *C. urealyticum* DSM 7109^T (ATCC 43042, NCTC 12011). Dicho genoma es un cromosoma circular de 2,37 Mbp que contiene 2024 secuencias de proteínas codificadoras y 69 *contigs* (>500 bp) (14).

La secuenciación del genoma permite conocer y comprender algunas características del “estilo de vida” de este microorganismo. La producción de ureasa, que juega un papel primordial en la patogenidad de esta bacteria, está gobernada genéticamente (gen *ure*) con ausencia de genes reguladores (gen represor de la ureasa y gen regulador del nitrógeno master AmtR) por lo que la alta capacidad urealítica de este organismo puede deberse a una doble de-represión de la expresión del gen de la ureasa. *C. urealyticum* es un microorganismo presente en la piel de determinados individuos, un comportamiento que se relaciona con sus “hábitos alimenticios” ya que precisa de ácidos grasos exógenos (lipofilia) para vivir ya que carece del gen sintasa necesario para su síntesis. Al mismo tiempo y al carecer de mecanismos para asimilar hidratos de carbono este microorganismo se convierte en una bacteria auxotrofa para los mencionados ácidos grasos.

La unión de la bacteria a las células del huésped podría estar favorecida por la presencia de un gen que codifica una estructura similar a los pilis así como por una sortasa específica del pili. *C. urealyticum* puede formar pilis proteináceos capaces de unir la bacteria a las células del huésped, utilizando determinadas subunidades fimbriales además de las sortasas ya comentadas. Además se han detectado dos genes que podrían estar asociados a la formación de biofilms. El primero de ellos (*surA*) codifica para una proteína unida a la superficie bacteriana que es muy similar a la Bap de estafilococo. El segundo gen (*aap*) codifica, igualmente, para una proteína unida a la superficie bacteriana similar a las proteínas Aap de estafilococo que están asociadas a acumulación. Una lipasa codificada por el genoma de este microorganismo puede ser, igualmente, un factor potencial de virulencia.

Otra característica importante de *C. urealyticum* es su resistencia a buen número de antimicrobianos lo que dificulta, aún más, su erradicación en infecciones crónicas. En el genoma de *C. urealyticum* DSM 7109^T se han detectado los genes *erm*(X) (resistencia a macrólidos, lincosamidas y ketólidos), *cmx* (cloranfenicol), *tetAB* (tetraciclina), *strAB* (estreptomicina) y *aphA* (otros aminoglucósidos). El inventario de genes relacionados con la resistencia a los antibióticos indica que existe una transferencia horizontal (entre especies diferentes) de material genético.

La secuenciación completa del genoma de *C. urealyticum*, como la de otros patógenos humanos, permite no sólo comprender el “estilo de vida” del microorganismo sino que puede tener aplicaciones clínicas relevantes. Entre estas podríamos destacar la posibilidad de desarrollar nuevos antimicrobianos y vacunas así como métodos de diagnóstico rápidos y fiables. Además, el conocimiento del genoma bacteriano permite elucidar los mecanismos de resistencia a antibióticos, estudiar las fuerzas evolutivas implicadas en la adaptación de microbios a un determinado nicho ecológico, conocer por qué microorganismos poco patógenos pueden causar infecciones en individuos sanos, determinar los factores que regulan la relación huésped-parásito, virulencia microbiana y respuesta del huésped.

El descubrimiento, investigación taxonómica y caracterización patogénica del *C. Urealyticum*, en la era de la llamada investigación “traslacional”, nos invita a recordar que el punto de partida

EDITORIAL

de este largo itinerario, sin duda inacabado, es una observación clínica sin la cual todo lo demás no hubiese sucedido. Hemos relatado en varias ocasiones (15,16) como la insistencia de un clínico riguroso, que no podía aceptar que orinas extraordinariamente alcalinas, purulentas, de olor amoniacal, no estuviesen infectadas por una bacteria ureolítica, a pesar de cultivos informados como negativos, falsamente negativos, fue el motor y estímulo para el interés microbiológico por este microorganismo. Es la observación clínica, basada en el permanente contacto con el enfermo la que motiva el estímulo investigador, en investigaciones hechas en el propio Hospital, en un marco integrado, como corresponde a la investigación hospitalaria, de ida y vuelta, y no sólo del laboratorio a la clínica como pretenden las nuevas estrategias y terminologías investigadoras.

BIBLIOGRAFÍA

1. CIFUENTES DELATTE, L.; URGOITI, L.C.; URIOSTE, R.: "Estudio general de 315 casos de infecciones urinarias". *Rev. Clin. Esp.*; 18: 258, 1945.
2. SORIANO, F.; PONTE, C.; SANTAMARÍA, M.: y cols.: "Corynebacterium group D2 as a cause of alkaline-encrusted cystitis: report of four cases and characterization of the organisms". *J. Clin. Microbiol.*;21:788, 1985.
3. AGUADO, J.M.; PONTE, C.; SORIANO, F.: "Bacteriuria by a multiresistant Corynebacterium species (Corynebacterium group D2): an unnoticed cause of urinary tract infection". *J. Infect. Dis.*;156:144, 1987.
4. SORIANO, F.; AGUADO, J.M.; PONTE, C. y cols.: "Urinary tract infection caused by Corynebacterium group D2. Report of 82 cases and review". *Rev. Infect. Dis.*;12: 1019, 1990.
5. PITCHER, D.G.; SOTO, A.; SORIANO, F. y cols.: "Classification of coryneform bacteria associated with human urinary tract infection (Group D2) as Corynebacterium urealyticum sp". *nov. Int J Syst Bacteriol*;42: 178, 1992.
6. SORIANO, F.; PONTE, C.; SANTAMARÍA, M. y cols.: "In vitro and in vivo study of stone formation by Corynebacterium group D2 (Corynebacterium urealyticum)". *J. Clin. Microbiol.*; 23:691, 1986.
7. SORIANO, F.; PONTE, C.; SANTAMARÍA, M. y cols.: "Struvite crystal formation by Corynebacterium group D2 in human urine and its prevention by acetohydroxamic acid". *Eur. Urol.*;13:271, 1987.
8. SANTAMARÍA, M.; PONTE, C.; WILHELM, I. y cols.: "Antimicrobial susceptibility of Corynebacterium group D2". *Antimicrob Agents Chemother*;28:845, 1985.
9. SORIANO, F.; RODRIGUEZ-TUDELA, J.L. CASTILLA, C. y cols.: "Treatment of encrusted cystitis caused by Corynebacterium group D2 with norfloxacin, ciprofloxacin and teicoplanin in an experimental model in rats". *Antimicrob Agents Chemother*;35: 2587, 1991.
10. SORIANO, F.; ZAPARDIEL, J.; NIETO, E.: "Antimicrobial susceptibilities of Corynebacterium species and other non-spore-forming gram-positive bacilli to 18 antimicrobial agents". *Antimicrob Agents Chemother*;39: 208, 1995.
11. SORIANO, F.; RODRIGUEZ-TUDELA, J.L.; FERNÁNDEZ-ROBLAS, R. y cols.: "Skin colonization by Corynebacterium groups D2 and JK in hospitalized patients". *J. Clin. Microbiol.*; 26: 1878, 1988.
12. SORIANO, F.: "Corynebacterium urealyticum: Historia de un descubrimiento anunciado". *Actas Urol. Esp.*; (Monográfico): 21, 2006.
13. SORIANO, F.: "Corynebacterium urealyticum: de la clínica a la secuenciación completa del genoma. *Enferm Infecc Microbiol Clin* (en prensa).
14. TAUCH, A.; TROST, E.; TILKER, A. y cols.: "The lifestyle of Corynebacterium urealyticum derived from its complete genome sequence established by pyrosequencing". *J. Biotechnol.*, doi:10.1016/j.jbiotec.2008.02.09. 2008
15. VELA NAVARRETE, R.: "Corynebacterium D2 or the story of an insistence Urologists' Correspondence Club Letters February 1991.
16. VELA NAVARRETE, R.: "Corynebacterium urealyticum o la historia de un descubrimiento anunciado". *Actas Urol. Esp. Vol. XX, n°3* 201, 1996.