REVISTA MÉDICA UNIVERSITARIA FCM UNCUYO

Resumen extenso

Potenciales blancos terapéuticos para combatir infecciones respiratorias: participación de los intermediarios activados durante la vía hipóxica en células epiteliales bronquiales

Correa, María Verónica[5]; Garay, Cristian[4]; Sánchez, Diego[2,3]; Nolly, Mariela[1]

[1] Universidad Nacional de Cuyo, Facultad de Ciencias Médicas - CONICET.
[2] Universidad Nacional de Cuyo, Facultad de Ciencias Aplicadas a la Industria, Laboratorio de Biotecnología.
[3] Universidad Nacional de Cuyo, Instituto de Ingeniería y Ciencias Aplicadas a la Industria (ICAI)-CONICET.
[4] Hospital Luis C. Lagomaggiore, Mendoza, Argentina.
[5] Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (CIC-PBA).
Correo electrónico de contacto: mariela.nolly@gmail.com
Recibido: 2 de octubre de 2026 – Aceptado: 2 de octubre de 2026

Introducción

Las enfermedades muco-obstructivas pulmonares comprenden un conjunto de patologías caracterizadas por inflamación crónica de las vías aéreas, producción excesiva de moco y alteración de los mecanismos de defensa del epitelio respiratorio. Entre ellas se incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la fibrosis quística, entre otras. Estas enfermedades generan un ambiente pulmonar propicio para la colonización bacteriana, lo que favorece la aparición de infecciones respiratorias persistentes (1,2).

Uno de los patógenos más frecuentemente asociados a estas infecciones es *Pseudomonas aeruginosa*, bacteria oportunista con gran capacidad de adaptación al ambiente pulmonar y resistencia a múltiples antibióticos. La persistencia de este microorganismo se ha vinculado con la presencia de condiciones hipóxicas generadas por la acumulación de moco y la inflamación crónica (3,4).

La hipoxia induce la activación de diversas vías de señalización celular, entre ellas la mediada por el factor inducible por hipoxia HIF-1α. Esta vía regula múltiples procesos fisiológicos, incluyendo metabolismo celular, homeostasis del pH y respuestas inflamatorias (5). Dentro de los efectores regulados por esta vía se encuentran las anhidrasas carbónicas, enzimas que catalizan la interconversión entre dióxido de carbono y bicarbonato y participan en procesos metabólicos esenciales (6,7). En *Pseudomonas aeruginosa*, las β-anhidrasas carbónicas participan en procesos relevantes para la adaptación bacteriana y, en particular, se ha demostrado que la enzima psCA1 contribuye a mecanismos asociados con la virulencia bacteriana, lo que las posiciona como potenciales blancos terapéuticos (8).

En este contexto, comprender cómo la hipoxia y sus intermediarios modulan la respuesta del epitelio bronquial y la interacción con patógenos respiratorios resulta clave para identificar nuevos blancos terapéuticos. El presente estudio se propuso analizar la participación de la vía hipóxica en células epiteliales bronquiales humanas y explorar su relación con la susceptibilidad a infecciones bacterianas.

Metodología

Se realizó un estudio experimental in vitro utilizando líneas celulares bronquiales humanas

16HBE14o- (células epiteliales normales) y CFBE41o- (células con mutación ΔF508-CFTR asociada a fibrosis quística).

Las células fueron cultivadas bajo condiciones controladas de normoxia e hipoxia. Se evaluó la expresión de proteínas asociadas a la respuesta hipóxica mediante técnicas de biología molecular y celular, incluyendo PCR cualitativa, RT-PCR, Western blot y citometría de flujo.

Asimismo, se diseñaron y construyeron mutantes de *Pseudomonas aeruginosa* mediante doble recombinación homóloga para eliminar genes relacionados con el metabolismo del bicarbonato y de los polifosfatos. Estas cepas mutantes permitirán evaluar el papel de estas rutas metabólicas en la infección y persistencia bacteriana.

Los datos obtenidos fueron analizados utilizando herramientas estadísticas apropiadas para estudios experimentales.

Resultados

Durante el período de ejecución del proyecto se lograron avances relevantes en la consolidación de un modelo experimental orientado al estudio de la respuesta hipóxica del epitelio bronquial y su relación con procesos infecciosos respiratorios.

En este marco, se establecieron y optimizaron las condiciones experimentales necesarias para el trabajo con modelos celulares de epitelio bronquial humano, lo que permitió contar con un sistema reproducible para el análisis de la respuesta celular frente a distintos estímulos ambientales y microbiológicos. Este modelo constituye una plataforma experimental adecuada para abordar preguntas vinculadas con la fisiopatología de enfermedades respiratorias.

Asimismo, se implementaron y estandarizaron diversas metodologías de biología molecular y celular destinadas al análisis de la expresión de mediadores asociados a la respuesta hipóxica. Los estudios realizados permitieron identificar patrones diferenciales de activación de esta vía en los modelos celulares analizados, lo que aporta información relevante para comprender los mecanismos de adaptación del epitelio respiratorio frente a condiciones de estrés ambiental.

El análisis de expresión génica mediante PCR permitió identificar la presencia de distintas isoformas de anhidrasas carbónicas en células epiteliales bronquiales humanas. En particular, se detectó la expresión de ACII y ACXII, mientras que no se observó amplificación de ACIV.

Mediante Western blot se evaluó la expresión de proteínas asociadas a la vía hipóxica. Los resultados mostraron que la expresión de HIF-1α aumenta en condiciones de hipoxia en células epiteliales bronquiales normales. En contraste, las células CFBE41o- presentaron niveles elevados de HIF-1α tanto en normoxia como en hipoxia.

En paralelo, se avanzó en el desarrollo de herramientas microbiológicas orientadas al estudio de la interacción entre el epitelio bronquial y patógenos respiratorios. En particular, se generaron cepas bacterianas modificadas en genes asociados a rutas metabólicas de interés, las cuales constituyen recursos experimentales valiosos para el análisis de procesos de colonización, persistencia e infección bacteriana.

Adicionalmente, se iniciaron estudios orientados a explorar el estado redox celular y su posible relación con la respuesta hipóxica en los modelos experimentales utilizados. Estos análisis preliminares aportan indicios sobre la participación de mecanismos de regulación redox en la respuesta celular frente a condiciones de estrés.

En conjunto, los avances alcanzados permitieron fortalecer las capacidades experimentales del grupo de trabajo, generar herramientas metodológicas y obtener evidencia inicial que contribuye a la comprensión de los mecanismos celulares y moleculares involucrados en la respuesta del epitelio respiratorio frente a condiciones de hipoxia e infección. Estos resultados constituyen una base sólida para el desarrollo de futuras investigaciones en el área.

Conclusiones y recomendaciones

Los resultados obtenidos evidencian que la respuesta hipóxica desempeña un papel relevante en la fisiopatología de las enfermedades respiratorias crónicas. La elevada expresión de ACIX y HIF-1α observada en células bronquiales asociadas a fibrosis quística sugiere una activación basal de la vía hipóxica, lo que podría contribuir a generar un microambiente favorable para la persistencia de patógenos respiratorios.

Además, la generación de mutantes bacterianos en rutas metabólicas relacionadas con el metabolismo del bicarbonato permitirá profundizar el estudio de los mecanismos de infección y persistencia de *Pseudomonas aeruginosa*.

En conjunto, estos hallazgos abren nuevas perspectivas para la identificación de blancos terapéuticos orientados a modular la respuesta hipóxica o interferir con procesos metabólicos bacterianos implicados en infecciones respiratorias crónicas.

Relevancia para políticas e intervenciones sanitarias

Las enfermedades respiratorias crónicas representan un importante problema de salud pública debido a su elevada prevalencia, impacto en la calidad de vida de los pacientes y costos asociados al sistema sanitario.

Los resultados de este estudio contribuyen a mejorar la comprensión de los mecanismos moleculares involucrados en la persistencia de infecciones respiratorias en enfermedades muco-obstructivas pulmonares.

La identificación de intermediarios de la vía hipóxica y de enzimas bacterianas asociadas al metabolismo del bicarbonato como potenciales blancos terapéuticos podría favorecer el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento dirigidas a reducir la cronicidad de estas infecciones y mejorar la eficacia de las terapias antimicrobianas.

Asimismo, este proyecto contribuye a la formación de recursos humanos en investigación biomédica y promueve la integración entre instituciones académicas, hospitalarias y científicas.

Palabras clave: Enfermedades muco-obstructivas pulmonares - Vía hipóxica - Pseudomonas aeruginosa.

Referencias bibliográficas

1. Boucher RC. Muco-Obstructive Lung Diseases. N Engl J Med [Internet]. 2019 May 16 [cited 2024 Nov 14];380(20):1941–53. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1813799
2. Mall MA, Danahay H, Boucher RC. Emerging concepts and therapies for mucoobstructive lung disease. Ann Am Thorac Soc. 2018 Nov 1;15:S216–26.
3. Malhotra S, Hayes D, Wozniak DJ. Cystic fibrosis and pseudomonas aeruginosa: The host-microbe interface. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2023 Nov 5];32(3). https://journals.asm.org/journal/cmr
4. Yoon SS, Hassett DJ. Chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis airway disease: metabolic changes that unravel novel drug targets. Expert Rev Anti Infect Ther [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2023 Nov 7];2(4):611–24. https://go.gale.com/ps/i.do?p=AONE&sw=w&issn=14787210&v=2.1&it=r&id=GALE%7CA265872496&sid=googleScholar&linkaccess=fulltext
5. Mikami Y, Grubb BR, Rogers TD, Dang H, Asakura T, Kota P, et al. Chronic airway epithelial hypoxia exacerbates injury in muco-obstructive lung disease through mucus hyperconcentration. Sci Transl Med [Internet]. 2023 [cited 2026 Aug 4];15(699). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37285404/

6. Kim D, Liao J, Scales NB, Martini C, Luan X, Abu-Arish A, et al. Large pH oscillations promote host defense against human airways infection. J Exp Med [Internet]. 2021 Apr 5 [cited 2021 Mar 22];218(4). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33533914/
7. Lotlikar SR, Hnatusko S, Dickenson NE, Choudhari SP, Picking WL, Patrauchan MA. Three functional β-carbonic anhydrases in Pseudomonas aeruginosa PAO1: Role in survival in ambient air. Microbiol (United Kingdom) [Internet]. 2013 Aug [cited 2020 Nov 27];159(8):1748–59. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23728627/
8. Lotlikar SR, Kayastha BB, Vullo D, Khanam SS, Braga RE, Murray AB, et al. Pseudomonas aeruginosa β-carbonic anhydrase, psCA1, is required for calcium deposition and contributes to virulence. Cell Calcium [Internet]. 2019;84(April):102080. https://doi.org/10.1016/j.ceca.2019.102080