

Rebelión en el biofilm. Una historia de hadas.

Biofilm farm. A fairy history.

Agustín Zerón*

*En los campos de investigación, el azar sólo favorece
a las mentes preparadas.*

Louis Pasteur

La placa dental fue descrita en el siglo XIX, en el siglo LXX se le denominó placa bacteriana, y con un intento descriptivo se le llamó «dentobacteriana». Actualmente en el siglo XXI sabemos que sólo 25% de las bacterias de la cavidad oral están en los dientes, el microbioma oral es un complejo de microorganismos que incluyen bacterias, virus, hongos, arqueas y hasta microorganismos entéricos. La placa bacteriana en realidad es un biofilm microbiano, pero biofilm no es película (*pellicle*). El biofilm ha sido mal interpretado y mal traducido como «biopelícula» literalmente película biológica. No deben confundirse con lo que es la película adquirida, ya que esta última sólo son proteínas salivales llamadas también glucoproteínas o mucinas de secreción, por lo que no se les atribuye ninguna característica patológica. De hecho, las bacterias pueden iniciar fácilmente su adhesión sobre la película adquirida y a partir de su maduración iniciarán a conformar su propio biofilm. La capacidad de formación de biofilm no parece estar restringida a ningún grupo específico de microorganismos y hoy se considera que, bajo condiciones ambientales adecuadas, todos los microorganismos organizados son capaces de conformar su biofilm.

Con la intención de traducir o interpretar términos muchas veces se confunden o malinterpretan los princi-

pios de los neologismos. Biofilm se ha traducido como biopelícula, y no es correcto. Varias publicaciones al intentar definir esta nueva nomenclatura lo han confundido, por lo que dedicaremos unas líneas para aclarar la terminología.

El término de «película adquirida»¹ se refiere a la mucina oral, y está formada principalmente por glucoproteínas salivales. Mientras que el término de biofilm² se definió por primera vez como un neologismo científico, refiriéndose a la compleja organización y comunicación microbiana en una estructura principalmente de exopolisacáridos bacterianos.

El biofilm como una comunidad microbiana sésil se caracteriza por una organización donde los microorganismos se unen entre sí a un sustrato irreversible, embebidas en una resistente matriz de sustancias poliméricas extracelulares que ellas mismas han producido.^{3,4}

Por tanto, la placa bacteriana es en realidad un biofilm microbiano, la película (*pellicle* en inglés) adquirida es fisiológica, y el biofilm microbiano es potencialmente patógeno y disbiótico para el microbioma oral. (*Biopellicle* en inglés no existe).

QUORUM SENSING

El *quorum sensing* es un mecanismo de autorregulación en la expresión genética dependiente a la densidad en la población microbiana. Los microorganismos involucrados

* Editor en Jefe de la Revista ADM. Endoperiodontólogo. ORCID: 0000-0003-2081-8072

Citar como: Zerón A. Rebelión en el biofilm. Una historia de hadas. Rev ADM. 2024; 81 (4): 197-200. <https://dx.doi.org/10.35366/117348>



producen inductores que sirven como señal química para propiciar una expresión genética colectiva.

Las bacterias dentro del biofilm son capaces de producir y liberar diversas señales químicas autoinductoras, similares a las señales moleculares que producen nuestras células. Así como las células se comunican entre sí, las bacterias también emiten señales de comunicación bacteria-bacteria en un sofisticado código microbiano. Las bacterias en el biofilm tienen interacciones sociomicrobianas que determinarán si son benéficas o son perjudiciales en el lugar donde se establecen. Las interacciones sociales pueden simular diversos aspectos en el comportamiento microbiano:

1. Beneficio mutuo: cuando una bacteria genera un beneficio a partir de una sustancia y a su vez las bacterias beneficiadas también lo producen.
2. Egoísmo: una bacteria puede generar un beneficio y las bacterias vecinas en lugar de resultar beneficiadas, terminan siendo perjudicadas.
3. Altruismo: cuando una bacteria genera un beneficio a otras células, pero la bacteria generadora del beneficio puede resultar perjudicada.
4. Rencor: ninguna bacteria resulta beneficiada, ni la productora ni la receptora.

Por lo general, los biofilms de la placa son generalmente simbióticos, e inicialmente supragingivales están determinados por diversos microorganismos que sucesivamente se irán agregando en una compleja colonización selectiva, desarrollando en esa matriz diversas interacciones microbiológicas que les permitirá afrontarse a las defensas del hospedero en el espacio subgingival e incluso invadiendo los tejidos periodontales y evadiendo las defensas quimiotácticas o fagocitarias. La conjunción de bacterias como la *Porphyromonas gingivalis* y el *Treponema Denticola* desarrollan biofilms más complejos y por lo tanto más resistentes, incluso a los antibióticos.

El *quorum sensing* (QS) es un atributo universal en la relación de comunidades bacterianas. El QS es un mecanismo de comunicación en las comunidades bacterianas que les permite a cada grupo bacteriano detectar el número de bacterias o microorganismos que habitan a su alrededor mediante la acumulación y liberación de moléculas de señalización donde todas tendrán obligaciones a cumplir dentro de la colonia bacteriana.

Este mecanismo se basa en la producción, liberación y detección de múltiples moléculas autoinductoras. Es un hecho que aproximadamente 40% de las moléculas que circulan por nuestro cuerpo surgen directa o in-

directamente de nuestro microbioma. Durante la fase de crecimiento, estos autoinductores moleculares se acumulan en el medio circundante y, cuando la población alcanza altos niveles de densidad, las sustancias se acumulan hasta alcanzar una concentración crítica que activa genes específicos para mantener un equilibrio u homeostasis en las colonias del biofilm.

REBELIÓN EN LA GRANJA COMO ALEGORÍA MICROBIANA

Una alegoría está ligada al concepto de la metáfora, de esta forma, la rebelión en la granja se muestra como una alegoría a partir de personajes bacterianos que van cambiando su forma inicial de colonización, y que representan círculos de poder conforme el biofilm va madurando y las bacterias patógenas van proliferando intracelular e intravascularmente.

En esta historia basada en la fábula alegórica *Animal farm: a fairy story* de **George Orwell**, las hadas serán interpretadas por virus, arqueas y bacterias que en sus comunidades forman complejos microbianos en una franca rebeldía por las limitaciones de su medioambiente, y al paso del tiempo, desbordarán su colonia para organizar un biofilm con capacidades de invadir tejidos y evadir mecanismos de defensa. En la ciencia ficción de la historia, un grupo de bacterias de la microbiota expulsa a las bacterias saprófitas (eubióticas) y crean un sistema de autogobierno que acaba convirtiéndose en una brutal tiranía.

El término «hada» se originó en el folclore europeo durante la Edad Media y ha aparecido en la literatura de muchas culturas y religiones. La palabra «hada» proviene del francés antiguo, pero se desconoce el origen exacto de las criaturas. Algunos eruditos creen que las hadas eran deidades paganas que los misioneros cristianos obligaron a suprimir sus tradiciones. Otros creen que las hadas son recuerdos de personas reales que escaparon de su dimensión y se escondieron en bosques y cuevas cuando las tribus con armas de metal invadieron áreas donde la gente sólo usaba armas de piedra (*Figura 1*).

La historia dice que había una vez una finca en los plenos de la cavidad oral llamada «*Biofilm Farm*», donde los microorganismos vivían en armonía. Ahí residía un Viejo Molar, un diente sabio con una bella corona natural, rodeado de una corte bacteriana de buena familia, soñaba con un mundo sin cepillos ni elementos que interrumpieran sus sueños, donde los microbios pudieran crecer y gobernar sin restricciones. Inspirado por la novela «Rebelión en la granja», el Viejo Molar convocó a una asamblea general en la superficie de varios dientes.



Figura 1:

Rebelión en el biofilm es una historia basada en la fábula alegórica *Animal farm* de George Orwell, donde las hadas son interpretadas por virus, arqueas y bacterias que en sus comunidades forman complejos microbianos en una franca rebeldía por las limitaciones de su microambiente oral.

Habiendo el *quorum* suficiente, los microorganismos se reunieron inicialmente alrededor de una atenuada placa bacteriana en las zonas marginales de la encía, y el Viejo Molar les habló con pasión: «*compañeros microbios! Nuestro destino está en nuestras manos. Los humanos con sus cepillos nos han oprimido durante demasiado tiempo. Es hora de rebelarnos y tomar el control de lo que será la República del Biofilm*».

Los microorganismos asintieron, y con una ordenada disciplina establecieron un auténtico *quorum sensing* para determinar las tareas para cada grupo bacteriano, emocionados todos con la idea de crecer en libertad en lo que será la Nueva República, y en la sesión plenaria crearon los «**siete mandamientos del biofilm**»:

1. Todo microbio que se adhiera a la superficie dental es amigo.
2. Ningún microbio usará enzimas para descomponer el esmalte.
3. La placa bacteriana es sagrada y no debe ser perturbada por cepillos ni hilo dental.
4. Los microbios deben trabajar juntos para mantener un pH neutro.
5. Ningún microbio causará inflamación en las encías.
6. La diversidad microbiana es nuestra fuerza.
7. Los microbios no se dividirán en patógenos y no patógenos, todos somos iguales.

Durante el primer año, el biofilm floreció bajo estas reglas. Sin embargo, pronto surgieron tensiones. El *Streptococcus mutans* y sus aliados, unos fanáticos de

los azúcares, querían derrocar al Viejo Molar y con una transformación ácida establecer una dictadura de caries. Por otro lado, *Porphyromonas gingivalis*, una bacteria gramnegativa, anhelaba expandir su territorio en las entrañas de las encías.

La granja se dividió en dos facciones: los «Cariogénicos» y los «Periodontopáticos». Los de la familia cariogénica construyeron fortalezas en las fisuras dentales de diversos dientes, mientras que los de la familia periodontopática se aferraban en los márgenes de las encías. La tensión aumentó, y la guerra parecía inevitable, particularmente con las que permanecían escondidas en los espacios interdentes.

El antagonismo bacteriano y las condiciones favorables para crecer convirtieron a la granja en un biofilm resistente, renuente y totalmente autoritario.

Un día, durante una tormenta salival, el Viejo Molar murió. Su legado quedó en manos de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, un microbio con amplia experiencia en virulencia, pero de actitud moderada que creía en la coexistencia entre cocos y bacilos, y con la redacción de un pliego petitorio convocó a una asamblea general extraordinaria para proponer alternativas y soluciones: «*debemos unirnos todos. Juntos, podemos mantener la salud oral y evitar la destrucción*».

Los microorganismos reflexionaron sobre las palabras del AA. Se dieron cuenta de que la verdadera rebelión no era contra otros microbios, sino contra las condiciones hostiles de la cavidad oral. Decidieron trabajar juntos para mantener un equilibrio y evitar la caries y las enfermedades periodontales.

Así, en la granja «Biofilm», los microorganismos aprendieron que la verdadera revolución no estaba en la lucha interna, sino en la cooperación y la adaptación. Y así, la historia de su rebelión se convirtió en una fábula para los futuros microbiólogos, periodontólogos y odontólogos, recordándoles que la salud oral depende de la armonía entre todos los habitantes del biofilm. Entre menor sea la tensión del biofilm, menor será el riesgo de rebelión, y mejores las condiciones para prevalecer en prevención.

Existe un creciente conjunto de pruebas que respaldan el importante papel del biofilm microbiano en la patogénesis de diversas enfermedades humanas como caries, enfermedades periodontales, e incluso cáncer. El biofilm está integrado por comunidades polimicrobianas encerradas dentro de una matriz extracelular compuesta de exopolisacáridos, proteínas, lípidos, lipopolisacáridos y DNA extracelular. Esta compleja matriz proporciona protección y resistencia contra los antibióticos y las respuestas inmunitarias del huésped, lo que permite a los microorganismos establecer infecciones persistentes. Además, el biofilm induce respuestas antiinflamatorias y cambios metabólicos determinados por la susceptibilidad de cada huésped, lo que facilita aún más su supervivencia.

Más allá de los terrenos de la granja del biofilm oral, en el microbioma intestinal humano existe una diversa y compleja población de cientos de especies de bacterias diferentes, y en cavidad oral al menos 700 especies han sido estudiadas dentro de una integración global del microbioma humano. Estas bacterias del sistema digestivo tienen una regulación genómica mediada por los diversos mecanismos inmunoinflamatorios del huésped. Pero cuando no hay un equilibrio microbiano (eubiosis), existirá un estado de disbiosis y el huésped puede perder sus barreras de protección y perpetuar la inflamación. Los *Fusobacterium spp.*, son parte de la microbiota de la orofaringe, del tracto gastrointestinal y genital. Las especies patógenas del género *Fusobacterium* incluyen: *F. nucleatum*, *F. necrophorum*, *F. canifelinum*, *F. gonidiaformans*, *F. mortiferum*, *F. naviforme*, *F. necrogenes*, *F. russii*, *F. ulcerans* y *F. varium*. Principalmente hay dos especies que

son los patógenos más frecuentes dentro de este género: *F. nucleatum* y *F. necrophorum*. El *Fusobacterium nucleatum* es un residente común de la microbiota orofaríngea en humanos, y es un agudo patógeno en las enfermedades periodontales que se formó en el biofilm oral; de los anaerobios orales, es también el que más probabilidades tiene de causar infecciones extrapolares. Sus infecciones metastásicas pueden implicar al cerebro, hígado, articulaciones, y las válvulas del corazón. También se ha documentado tromboflebitis séptica en zonas extrafaríngeas. Recientemente se ha estudiado el papel de *F. nucleatum* en las infecciones intrauterinas y parto prematuro.

Muchos de estos cambios son comparables a los observados en las células cancerosas. Por lo que investigaciones recientes asumen el papel determinante del biofilm microbiano en la carcinogénesis, especialmente en los cánceres colorrectal (CCR), pancreático y gástrico, enfatizando las características físicas y químicas compartidas en el biofilm, y los productos de la inflamación sistémica continua. La rebelión en el biofilm aborda las interacciones entre las bacterias, virus, arqueas y el microambiente favorable en cada persona susceptible, que en su sublevación microbiana pueden favorecer la expresión de oncogenes y la progresión de lesiones que terminan en algún tipo de cáncer. Salud oral es salud global.

REFERENCIAS

1. Listgarten MA. Structure of surface coatings on teeth. A review. *J Periodontol.* 1976; 47 (3): 139-147.
2. Costerton JW, Cheng KJ, Geesey CG, Ladd TI, Nickel JC, Dasgupta M et al. Bacterial biofilms in nature and disease. *Annu Rev Microbiol.* 1987; 41: 435-464.
3. Costerton JW, Montanaro L, Arciola CR. Biofilm in implant infections: its production and regulation. *Int J Artif Organs.* 2005; 28 (11): 1062-1068.
4. Ehrlich GD, Arciola CR. From Koch's postulates to biofilm theory. The lesson of Bill Costerton. *Int J Artif Organs.* 2012; 35 (10): 695-699. doi: 10.5301/ijao.5000169.

Correspondencia:

Agustín Zerón

E-mail: periodontologia@hotmail.com