

Salmonella

El Género se clasifica en 2 especies:

- *Salmonella bongori*
- *Salmonella enterica*: comprende cientos de serovares (Typhi, Typhimurium, Enteritidis, etc). Son enteropatógenos que producen distintas enfermedades dependiendo del serovar y de la especie infectada, desde gastroenteritis hasta infecciones sistémicas

Salmonella

Infecciones por *Salmonella*

- **Gastroenteritis:** causada por los serovares *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis*. Infectan al hombre y animales
- **Fiebres entéricas:** fiebre tifoidea causada por *S. Typhi* y paratifoidea causada por *S. Paratyphi*. Infectan sólo al ser humano
- **Septicemia:** producida por *S. Choleraesuis*, que infecta principalmente animales

Salmonella

Gastroenteritis

Agentes etiológicos *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis*

Se adquiere por la ingestión de agua o alimentos contaminados. Principales fuentes de infección son las aves y huevos. Dosis infectiva alta: 10^{13} bacterias.

Luego de 8-48 hrs aparecen los síntomas: náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre y diarrea sin sangre.

Infección es autolimitante: duración 3-7 días, pero la bacteria se elimina en las deposiciones por meses.

Salmonella

Fiebre tifoidea: agente etiológico *S. Typhi*

Se adquiere por ingestión de agua y alimentos contaminados. También por contacto con personas infectadas.

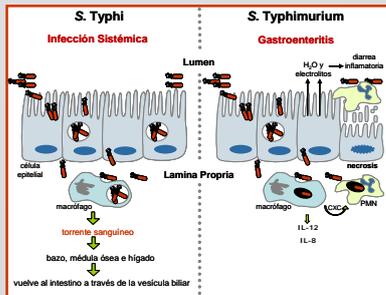
Luego de un periodo de incubación variable (7 a 14 días) con síntomas inespecíficos (malestar, dolor de cabeza) se produce fiebre prolongada, síntomas abdominales variables (dolor abdominal y diarrea) y síntomas bronquiales. Aumento de tamaño de bazo e hígado.

Enfermedad dura 3 a 4 semanas

Complicaciones: perforación intestinal, hemorragia intestinal.

La bacteria se elimina en las deposiciones hasta 8 semanas. En algunos casos la bacteria persiste en la vesícula biliar: **portador crónico (~ 5%)**.

Salmonella

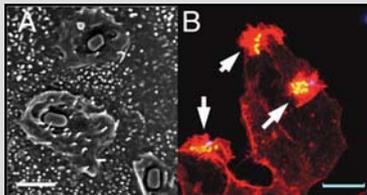
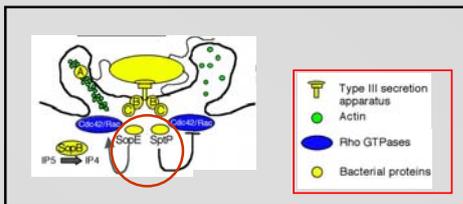


Salmonella

➤ Patogenia y factores de virulencia

- *Salmonella* penetra a través de las células M y las células epiteliales del **intestino delgado** hasta el subepitelio. La adhesión estaría mediada por fimbrias
- La invasión es mediada por un **Sistema de Secreción tipo III** codificado en una **Isla de Patogenicidad (SPI-1)** en el cromosoma bacteriano. El SSTT contiene los genes para el aparato de secreción y sus proteínas efectoras
- Las proteínas efectoras son inyectadas al citoplasma de la célula epitelial, causan el reordenamiento del citoesqueleto y la formación de ondulaciones de la membrana que internalizan a la bacteria (mecanismo "trigger"). También hay ingreso a través de las células M.

Mecanismo de invasión de células epiteliales por *Salmonella*

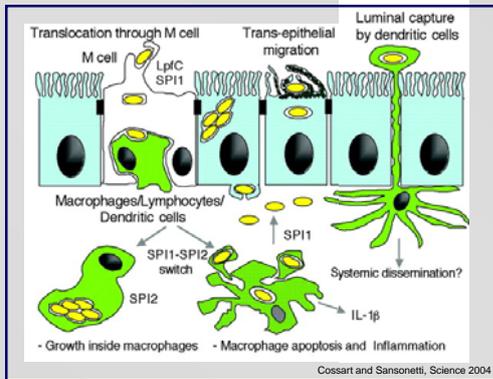


Salmonella

➤ Patogenia y factores de virulencia (cont....)

- La bacteria queda internalizada en una vacuola, donde se multiplica activamente
- Dentro de la vacuola las bacterias atraviesan el epitelio y son liberadas a la submucosa. El epitelio recupera su morfología normal
- Las bacterias son fagocitadas por macrófagos donde sobreviven y se multiplican
- Inducen la producción de citoquinas proinflamatorias por los macrófagos y causan su muerte por apoptosis y necrosis
- **No hay diseminación de las bacterias a las células vecinas ni destrucción del epitelio: diarrea inflamatoria sin mucus ni sangre.**

Patogenia de la infección intestinal por *Salmonella*



Salmonella

Diagnóstico Microbiológico

1. Cultivo en medios selectivo

- Hemocultivo: en la primera semana
- Cultivo de deposiciones.

2. Serología

Test de Widal

Se detectan anticuerpos en el suero: se mide el nivel de anticuerpos con un intervalo de 10 días para demostrar el aumento en el título de anticuerpos (entre la segunda y la tercera semana). Antígenos: H, O y Vi (cápsula)

Salmonella

Tratamiento de la fiebre tifoidea

Terapia con cloranfenicol, ampicilina, trimetoprim, quinolonas

Prevención

Adecuado tratamiento de aguas servidas
control sanitario de alimentos
control de manipuladores de alimentos (portadores)
aislamiento de pacientes y desinfección de heces

Vacunas

Vacunas con bacterias muertas (con y sin Antígeno Vi: muy tóxicas)
Vacuna con Antígeno Vi (acelular, no tóxica, efectividad 70% 1 dosis)
Vacuna con cepa atenuada (Vivotif oral, eficacia 95%-67%, 3 dosis)

Género *Yersinia*

➤ Patógeno común de animales

➤ 3 especies importantes para el hombre :

Y. pestis: causa peste bubónica o plaga, enfermedad de roedores transmitidos por pulgas

Y. pseudotuberculosis: produce infección gastrointestinal y pseudotuberculosis. Puede acusar septicemia con inflamación de los ganglios linfáticos mesentéricos similar a apendicitis

Y. enterocolitica: **infección más frecuente por *Yersinia*, causa gastroenteritis**

se encuentra en perros, gatos y cerdos
se transmite por agua y alimentos (carne)
sobrevive a 4°C

Yersinia

Y. enterocolitica causa diarrea con fiebre y dolor abdominal. Hay inflamación de los ganglios linfáticos. Puede haber septicemia.

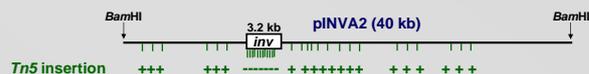
> Patogenia y factores de virulencia

- Las bacterias atraviesan el epitelio intestinal por las células M.

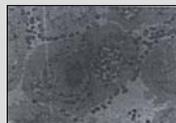
- La proteína **Invasina (Inv)**, codificada en el cromosoma, interactúa con **Integrina $\beta 1$** que es una proteína de adhesión a la matriz extracelular, que interacciona con el citoesqueleto. Esta interacción gatilla la internalización ("mecanismo Zipper").

Identification of the genetic locus encoded by *Yersinia* that allows invasion of mammalian cells by *E. coli* K-12

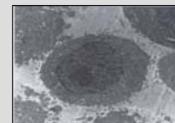
Isberg and Falkow, Nature 1985



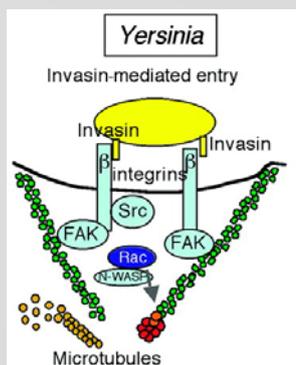
Electron microscopy



E. coli + pINV2



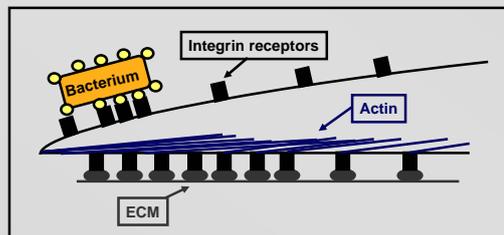
E. coli + pINV2::Tn5(inv)



Zipper model for invasin-mediated *Yersinia* uptake (1)

Isberg and Tran Van Nhieu (1995), Trends Cell Biol 5:120-124

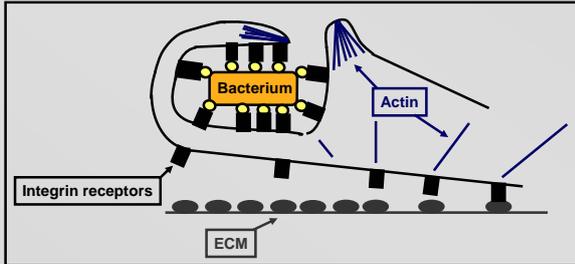
Not sufficient receptors for internalization of bacteria because most of the $\beta 1$ -integrin population is bound to ECM...



Zipper model for invasin-mediated *Yersinia* uptake (2)

Isberg and Tran Van Nhieu (1995), Trends Cell Biol 5:120-124

...but due to high affinity binding of invasin to integrins the receptors are sequestered and the bacteria begins to be internalized



Yersinia

➤ Patogenia y factores de virulencia (cont...)

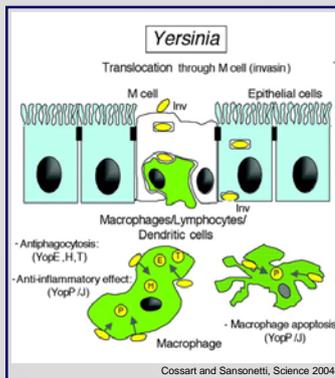
- En el subepitelio *Yersinia* es atacada por macrófagos, pero inyecta las proteínas **YopE**, **YopH** y **YopT**, que inactivan el citoesqueleto de actina evitando la fagocitosis (estrategia antifagocítica)

- Las bacterias que son fagocitadas secretan proteínas que causan apoptosis del macrófago. Además estas proteínas bloquean la producción de $TNF\alpha$, impidiendo el reclutamiento de PMN (estrategia antiinflamatoria)

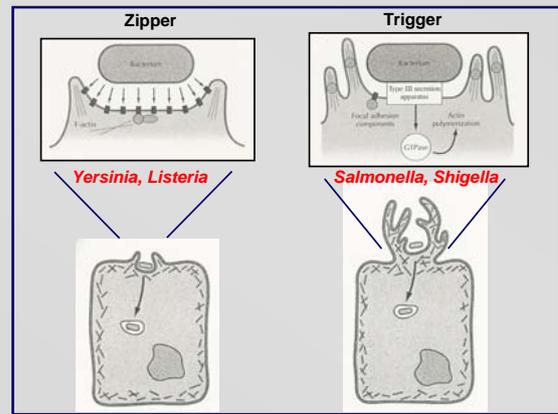
- *Yersinia* produce abscesos en los ganglios linfáticos mesentéricos (**patógeno del macrófago**)

*Las proteínas Yop's (*Yersinia* outer proteins) están codificadas en un plasmidio que portan todas las cepas virulentas de *Yersinia*

Patogenia de la infección intestinal por *Yersinia*

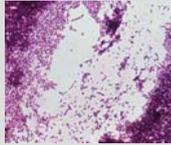


Mecanismos de invasión celular



Género *Listeria*

- Bacilos cortos Gram positivos
- Especie más importante *Listeria monocytogenes*
- Causa **listeriosis**, enfermedad que produce desde síntomas suaves de influenza hasta meningitis
- La mortalidad es alta (mayor a 25%)
- Afecta principalmente a mujeres embarazadas, ancianos y adultos inmunodeprimidos
- La infección del feto es común y puede causar aborto o seria infección del recién nacido
- *Listeria* se encuentra ampliamente distribuida en la naturaleza. Al menos 60 especies de mamíferos y aves pueden ser portadores. Se encuentra en el tracto intestinal del 5 al 10% de la población humana.

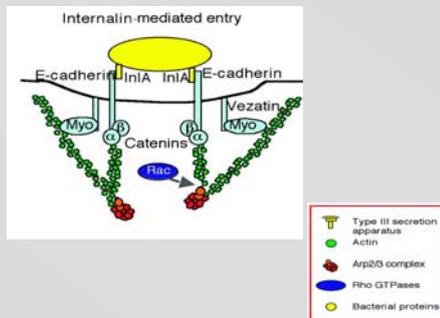


Listeria

► Patogenia y factores de virulencia

- Las bacterias ingresan al epitelio intestinal a través de las células M y también por las células epiteliales.
- Varias proteínas de superficie contribuyen a la invasión. La mejor caracterizada es **Internalina (InlA)**, que interactúa con **E-caderina**. Esta interacción gatilla la internalización ya que el dominio citoplasmático de **E-caderina une cateninas, las que a su vez, interactúan con el citoesqueleto**. La internalización ocurre por el mecanismo "Zipper".
- * **Listeriolisina, una citotoxina que rompe la vacuola fagocítica, también contribuye a la internalización a través de microdominios de membrana ricos en colesterol (lipid rafts)**

Listeria



Patogenia de la infección por *Listeria*

