

# Expresión de factores de virulencia en cepas extraintestinales de *Escherichia coli*

Sara M. Soto

Servicio de Microbiología. Hospital Clínico de Barcelona. España.

*Escherichia coli* es el microorganismo gramnegativo más frecuentemente asociado a infecciones extraintestinales, las cuales acarrearán un importante impacto tanto médico como económico. Estas cepas de *E. coli* con una especial capacidad de causar infecciones extraintestinales, denominadas ExPEC (*extraintestinal pathogenic Escherichia coli*), se encuentran con mucha frecuencia en la flora normal intestinal y no causan gastroenteritis en humanos. *E. coli* produce diversas infecciones extraintestinales: es la causa más común de infecciones en el tracto urinario, de bacteriemia y sepsis adquirida en la comunidad; es una de las causas de meningitis y sepsis neonatal que frecuentemente deja graves secuelas y puede llevar incluso a la muerte; también se ha aislado en infecciones intraabdominales y neumonía nosocomial, y ocasionalmente está implicada en otras infecciones extraintestinales como osteomielitis, celulitis e infecciones de heridas<sup>1</sup>. Su capacidad de producir infecciones extraintestinales se debe a la adquisición de genes que codifican diversos factores de virulencia, los cuales hacen posible que causen infecciones en focos distintos al intestinal, tanto en pacientes normales como en pacientes inmunodeprimidos. La mayor parte de estos genes de virulencia son distintos a los que están implicados en las infecciones intestinales. Entre estos factores de virulencia presentes en la mayoría de las cepas ExPEC, nos encontramos factores implicados en la adherencia de las bacterias a las células o adhesinas (p. ej., fimbrias tipo 1 y fimbrias tipo P), factores que permiten evitar o sobrevivir a los sistemas de defensa del huésped (como cápsulas y lipopolisacáridos), mecanismos de adquisición de nutrientes (sideróforos), proteasas, invasinas y toxinas (hemolisina y factor citotóxico necrosante)<sup>2</sup> y puede variar entre los diferentes síndromes o tipos de infección<sup>3</sup>. Sin embargo, además de la presencia o ausencia de los factores de virulencia, también es importante la expresión variable y la diversidad funcional de los mismos. Así, por ejemplo, el operón *fim*, que codifica fimbrias de tipo 1, está presente en la mayoría de las cepas comensales y patógenas de *E. coli*. A pesar de esta ubicuidad, hay diferencias significativas entre los aislamientos clínicos de diferentes síndromes y entre cepas patógenas y comensales, con respecto a la regulación de este operón y/o del receptor específico de la molécula de adhesina FimH<sup>1</sup>.

Estas cepas de *E. coli* pueden ser asignadas a uno de los cuatro principales grupos filogenéticos: A, B1, B2 y D.

Estos cuatro grupos fueron identificados en función de la variación alélica de genes codificantes de enzimas detectadas por *multilocus enzyme electrophoresis*<sup>4</sup>. Hoy en día, la caracterización del grupo filogenético de una cepa se hace por una rápida y sencilla de técnica de reacción en cadena de la polimerasa múltiple<sup>5</sup>. Cepas causantes de infecciones extraintestinales, como infecciones del tracto urinario, septicemia neonatal y meningitis, pertenecen en su mayoría al grupo B2 y, en menor frecuencia, al D, mientras que las cepas comensales pertenecen en su mayoría a los grupos filogenéticos A y B1. La barrera entre comensalismo y virulencia es el resultado de un complejo balance entre el estado del huésped y la presencia y expresión de factores de virulencia en la bacteria. Cepas de los grupos B2 y D presentan más genes de virulencia asociados comparados con cepas de los grupos A y B1<sup>6</sup>.

De este modo, podemos decir que la patogenicidad o poder patogénico, definida como los mecanismos bioquímicos que confieren a los microorganismos la capacidad de producir enfermedad, difieren entre los diferentes grupos filogenéticos. Además, el grado de patogenicidad o virulencia entre las cepas de un mismo grupo filogenético puede ser diferente. Este hecho queda de nuevo confirmado en el trabajo de Moreno et al<sup>7</sup>, en el cual estudian la carga de factores de virulencia de cepas de *E. coli* pertenecientes a los dos grupos filogenéticos considerados comensales pero que han estado implicados en infecciones extraintestinales (A y B1), y realizan una comparación con los grupos considerados más patógenos (B2 y D). No sólo ponen de manifiesto que las cepas pertenecientes a los grupos B2 y D presentan mayor número de factores de virulencia, sino que reflejan claramente cómo varias cepas de los grupos menos patogénicos han adquirido factores de virulencia frecuentemente asociados al grupo B2 y son capaces de producir infecciones en pacientes no inmunodeprimidos.

Otro de los problemas importantes hoy en día es la aparición de un gran número de cepas resistentes a los antimicrobianos de uso común en clínica, lo que hace que muchos de los tratamientos contra las infecciones producidas por microorganismos patógenos no sean eficaces. Como resultado de la continua exposición de las bacterias a los antimicrobianos, se ha seleccionado un amplio número de genes de resistencia que se transmiten verticalmente de células madres a hijas, pero también de forma horizontal a través de elementos genéticos móviles (integrones, plásmidos y transposones) entre cepas de la misma especie o diferente. Uno de los grupos de antimicrobianos que han visto incrementada la resistencia frente a ellos son las quinolonas.

Varios estudios, incluido el de Moreno et al<sup>7</sup>, encuentran que el grado de resistencia también varía según el grupo filogenético de las cepas de *E. coli*<sup>8</sup>. Se ha observado que

Correspondencia: Dra. S.M. Soto.  
Servicio de Microbiología. Hospital Clínico de Barcelona.  
Villarroel, 170, esc. 11, 5ª planta. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: sarasotog@yahoo.es

los grupos considerados más virulentos son más sensibles a las quinolonas que los considerados comensales. Por lo tanto, parece existir una relación inversa entre capacidad de virulencia de la cepa y resistencia a quinolonas<sup>9</sup>. Horcajada et al<sup>10</sup> encuentran que, dentro del grupo filogenético B2, las cepas más virulentas son más sensibles. Los factores de virulencia ausentes en estas cepas son factores frecuentemente asociados o contenidos en islas de patogenicidad (fimbrias de tipo P y S, hemolisina, etc.). Estas islas de patogenicidad son elementos genéticos móviles que pueden transmitirse vertical y horizontalmente de unas cepas a otras. La pregunta que se planteaba era si las cepas menos virulentas se hacían más rápidamente resistentes o si la adquisición de resistencia acarrea una disminución de virulencia. En estudios llevados a cabo *in vitro* con cepas uropatógenas de *E. coli*, se ha observado que la exposición de una bacteria sensible a concentraciones subinhibidoras de ciprofloxacino puede provocar una pérdida de factores de virulencia contenidos en islas de patogenicidad, y que este fenómeno puede llevarse a cabo de manera dependiente o independiente del sistema SOS<sup>11</sup>.

El estudio de Moreno et al<sup>7</sup> pone de manifiesto que las cepas consideradas comensales también pueden producir infecciones extraintestinales, y que este hecho es dependiente de su carga de factores de virulencia así como del estado inmunitario de la persona. La adquisición de genes de virulencia relacionados con la adherencia e invasividad es un paso clave para poder llevar a cabo este proceso de infección.

## Bibliografía

1. Johnson JR, Russo TA. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: The other bad *Escherichia coli*. *J Lab Clin Med*. 2002; p. 155-62.
2. Russo TA, Johnson JR. Medical and economic impact of extraintestinal infections due to *Escherichia coli*: focus on an increasingly important endemic problem. *Microbes Infect*. 2003;5:449-56.
3. Johnson JR, Kuskowski MA, Gajewski A, Soto S, Horcajada JP, Jiménez de Anta MT, et al. Extended virulence genotypes and phylogenetic background of *Escherichia coli* isolates from patients with cystitis, pyelonephritis, or prostatitis. *J Infect Dis*. 2005;191:46-50.
4. Herzer PJ, Inouye S, Inouye M, Whittam TS. Phylogenetic distribution of branched RNA-linked multicopy single-stranded DNA among natural isolates of *Escherichia coli*. *J Bacteriol*. 1990;172:6175-81.
5. Clermont O, Bonacorsi S, Bingen E. Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Appl Environ Microbiol*. 2000;66:4555-8.
6. Picard B, García JS, Gouriou S, Duriez P, Brahimi N, Bingen E, et al. The link between phylogenetic and virulence in *Escherichia coli* extraintestinal infection. *Infect Immun*. 1999;67:546-53.
7. Moreno E, Prats G, Planells I, Planes AM, Pérez T, Andreu A. Caracterización de *Escherichia coli* de los grupos filogenéticos A y B1 causantes de infección extraintestinal. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:483-9.
8. Johnson JR, Kuskowski MA, Gajewski A, Sahm DF, Karlowsky JA. Virulence characteristics and phylogenetic background of multidrug-resistant and antimicrobial-susceptible clinical isolates of *Escherichia coli* from across the United States, 2000-2001. *J Infect Dis*. 2004;190:1739-44.
9. Vila J, Simon K, Ruiz J, Horcajada JP, Velasco M, Barranco M, et al. Are quinolone-resistant uropathogenic *Escherichia coli* less virulent? *J Infect Dis*. 2002;186:1039-44.
10. Horcajada JP, Soto S, Gajewski A, Smithson A, Jiménez de Anta MT, Mensa J, et al. Quinolone-resistant uropathogenic *Escherichia coli* strain from phylogenetic group B2 have fewer virulence factors than their susceptible counterparts. *J Clin Microbiol*. 2005;43:2962-4.
11. Soto SM, Jiménez de Anta MT, Vila J. Quinolones induce partial or total loss of pathogenicity islands in uropathogenic *Escherichia coli* by SOS-dependent or independent pathways, respectively. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:649-53.