Mecanismos moleculares de la infección de las células epiteliales intestinales por *Salmonella*

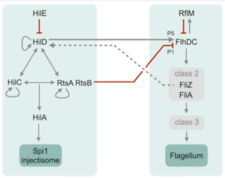
UAB Universitat Autònoma de Barcelona

Lydia Sánchez Almansa. Grado de Microbiología.

Salmonella es un microorganismo patógeno que se transmite a través de la ingesta de alimentos contaminados o bebidas contaminadas. En humano generalmente produce Salmonelosis, enfermedad caracterizada por la gastroenteritis aguda.

En el genoma de *Salmonella* hay dos Islas de Patogenicidad la Spi.I produce efectores encargados de la invasión a las células epiteliales y la Spi.II se encarga de la proliferación y el crecimiento de *Salmonella* dentro de la célula hospedadora en la Vacuola que Contiene *Salmonella*. En la VCS se producen prolongaciones de la membrana (Sifs) que son capaces de expandirse y captar las vesículas de proteínas y nutrientes de la célula para beneficio propio.

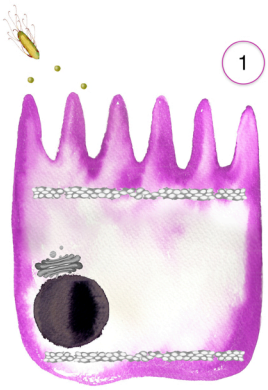
Relación entre los factores de virulencia y la transcripción del operón flagelar.



La Spi.I es una región del DNA que se encarga de la motilidad flagelar y codifica para un sistema de inyección de tipo III encargado de translocar los efectores de *Salmonella* al interior de la célula epitelial para invadirla. La expresión de estos genes presentan diafonía transcripcional entre los flagelos y la virulencia de Spi.I.

Cuando se produce la internalización de *Salmonella* en las células epiteliales la producción de proteínas flagelares disminuye. Durante los estadios tempranos de la infección los genes de Spi.I se inducen y la motilidad disminuye pero los genes flagelares están preparados para sobreexpresarse cuando sea necesario.

Invasión, formación de la VCS y prolongación de los Sifs.



1

Reconocimiento por Spi.I

EFECTOR	FUNCIÓN
SipA	Interacción SipA con membrana apical de la célula epitelial

Las condiciones que se dan en el lumen intestinal como el pH bajo, la osmolaridad y el oxígeno promueven la activación de la regulación positiva del T3SS de Spi.I provocando la translocación de efectores.
SipA reacciona con la caspasa3 del hospedador activándose para poder interactuar con la membrana epitelial.

2

Iniciación de la invasión por Spi.I

EFECTOR	FUNCIÓN
SopB **SopE2**	Reclutamiento y activación de proteínas involucradas en la polimerización actina

Los efectores **SopB** y **SopE2** activan las Rho GTPasas de la célula (Cdc42 y Rac1), para reclutar y activar WASP, Scar/WAVE y Arp2/3 involucradas en la polimerización de los filamentos de actina de la célula epitelial.

3

Endocitosis mediada por Bacteria

EFECTOR	FUNCIÓN
SipC	Nucleación y activación actina Dirección de los filamentos de actina hacia la posición de *Salmonella.*
SipA	Polimerización y estabilización actina

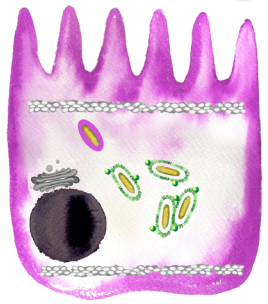
Los efectores provocan la extensión de la membrana apical (no fagocítica), ***SipC*** se inserta en la membrana para dirigir la formación de los filamentos de actina hacia los sitios adyacentes a *Salmonela* para que pueda invadir el interior celular.

4

Reparación y homeostasi por Spi.I

EFECTOR	FUNCIÓN
SsH1	Inhibición genes dependientes NFkB
SptP	Restauración del citoesqueleto

Una vez dentro, *Salmonella* restaura la arquitectura normal del citoesqueleto celular con el efector **SptP** que inhibe la actividad de las Rho GTPasas. **SsH1** inhibe los genes de inflamacón de la célula hospedadora.

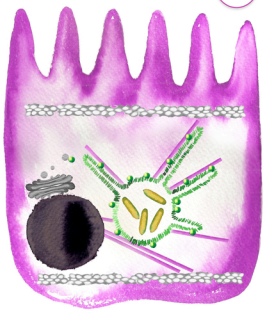


5

Formación VCS por Spi.II

SENSOR	FUNCIÓN
PhoP/PhoQ	Indicador de que *Salmonella* está en el interior celular
SpiR/Ssrb	Regulación de los genes funcionales de Spi.II
EmvZ/OmpR	Activación de los genes de Spi.II

Al invadir la célula epitelial *Salmonella* permanece en un "fagosoma espaciado" hasta que forma la *Vacuola que contiene Salmonella,* para mantenerse y proliferar es necesaria la presencia de la Spi.II. Dentro de VCS el pH bajo y los péptidos antimicrobianos activan sensores de *Salmonella* implicados en la virulencia.

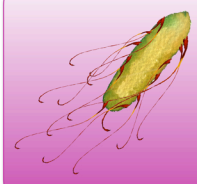


6

Formación de los Sifs por Spi.II

EFECTOR	FUNCIÓN
SifA	Formación membrana filamentosa
SopD2	Inducción de los Sifs
SseF/G	Agregación vesículas endosomales
SseF/G + SopD2	Membranas Sifs LAMP1^{+}
PipB2	Movilización Sifs a la periferia
SseJ + SpvB	Modulan la formación de los Sifs.

SifA se une a la proteína del hospedador SKIP para formar los Sifs ayudándose de los microtúbulos. **PipB2** se une a la proteína LAMP1 de los Sifs proporcionada por **SseF/G** y **SopD2** para movilizar los Sifs a la periferia y captar las vesículas endosomales.



Salmonella es un microorganismo muy complejo que tiene una manera de infectar muy original.

Conocer los mecanismos moleculares de la infección es esencial para entender cuales son las estrategias del patógeno para infectar, sobrevivir y proliferar. Los mecanismos que utiliza son muy específicos y están muy bien estructurados con las dos Islas de Patogenicidad que codifican diferentes efectores translocados por T3SS. Los efectores de Spi.I y Spi.II están orquestados temporalmente por distintas regulaciones para poder efectuar la internalización, formación de la VCS, mantenimiento, proliferación y formación de los Sifs.

Haraga, A., Ohlson, M. B., & Miller, S. I. (2008). Salmonellae interplay with host cells. *Nature Reviews. Microbiology*, *6*(1), 53–66. doi:10.1038/nrmicro1788. Guiney, D. G., & Lesnick, M. (2005). Targeting of the actin cytoskeleton during infection by Salmonella strains. *Clinical Immunology*, *114*(3 SPEC. ISS.), 248–255. Kaur, J., & Jain, S. K. (2012). Role of antigens and virulence factors of Salmonella enterica serovar Typhi in its pathogenesis. *Microbiological Research*, *167*(4), 199–210. doi:10.1016/j.micres.2011.08.001. Singer, H. M., Kühne, C., Deditius, J. a, Hughes, K. T., & Erhardt, M. (2014). The Salmonella Spi1 virulence regulatory protein HilD directly activates transcription of the flagellar master operon flhDC. *Journal of Bacteriology*, *196*(7), 1448–57. doi:10.1128/JB.01438-13. Srikanth, C.V., Mercado-Lubo, R., Hallstrom, K., & McCormick, B.A. (2011). Salmonella effector proteins and host-cell responses. *Cell Mol Life Sci*, 68(22): 3687–3697. doi:10.1007/s00018-011-0841-0. Figueira, R., & Holden, D. W. (2012). Functions of the Salmonella pathogenicity island 2 (SPI-2) type III secretion system effectors. *Microbiology (Reading, England)*, *158*(Pt 5), 1147–61. doi:10.1099/mic.0.058115-0. McGhie, E. J., Brawn, L. C., Hume, P. J., Humphreys, D., & Koronakis, V. (2009). Salmonella takes control: effector-driven manipulation of the host. *Current Opinion in Microbiology*, *12*(1), 117–24. doi:10.1016/j.mib.2008.12.001. Imágenes de Silvia Sánchez Almansa.