



SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

Escherichia coli O104:H4, ¿es nueva la “nueva bacteria”?

Jesús Mingorance

Servicio de Microbiología, IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz

Biografía

Licenciado en Ciencias Biológicas por la Universidad de Barcelona (1989), Master en Ciencias por la Universidad de Okayama (Japón, 1992), y Doctor en Ciencias Biológicas por la Universidad Autónoma de Madrid (1996). Colaborador durante varios años del Profesor Miguel Vicente en el Centro de Investigaciones Biológicas y el Centro Nacional de Biotecnología del CSIC. Se incorporó en 2006 al Servicio de Microbiología como contratado del Programa Ramón y Cajal, donde dirige en la actualidad el grupo de Microbiología Molecular de IdiPAZ. Las líneas de investigación del grupo se centran en el desarrollo de métodos moleculares para el diagnóstico microbiológico, el estudio de la división celular bacteriana, y el análisis de la diversidad genética de los microorganismos patógenos.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

SEBBM
SEBBM

Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

Resumen

La epidemia de gastroenteritis y síndrome hemolítico urémico ocurrida en Alemania en mayo y junio está asociada a infección por *Escherichia coli* O104:H4. La secuenciación del genoma de esta bacteria muestra que se trata de una cepa enteroagregante que contiene fragmentos procedentes de una cepa enterohemorrágica. Esta combinación explica la inusual virulencia de esta cepa.

Summary

The outbreak of gastroenteritis and hemolytic uremic syndrome occurred in Germany between May and June has been associated to infection by *Escherichia coli* O104:H4. Whole-genome sequencing has shown that this is an enteroagregative strain, but contains fragments from an enterohemorrhagic strain. This combination may explain the unusual virulence of this strain.

Durante los meses de mayo y junio se produjo en el norte de Alemania una epidemia de gastroenteritis asociada a infección por *Escherichia coli* O104:H4 que ha tenido importantes consecuencias sanitarias, sociales y económicas (1, 2, 3). Con más de tres mil afectados, éste es uno de los mayores episodios de contaminación alimentaria conocidos. Es excepcional también por la elevada frecuencia de casos graves, con más de ochocientos de síndrome hemolítico urémico y cuarenta fallecidos. Esta epidemia, asociada al consumo de brotes de soja

germinados, ha tenido una importante repercusión mediática, amplificada en nuestro país por la supuesta implicación de pepinos de origen español, y acompañada del habitual despliegue sensacionalista con referencias a la “nueva bacteria”, la “nueva mutación” o la “mutación mortal”. Y cabe preguntarse hasta qué punto estas etiquetas son correctas y qué tiene de nuevo esta bacteria, si es que tiene algo nuevo. El brote se inició a primeros de mayo con una serie de casos de gastroenteritis con diarrea sanguinolenta, y en algunos de los casos desarrollándose un síndrome hemolítico urémico (SHU), una complicación grave que puede resultar mortal. La causa más frecuente de este tipo de gastroenteritis suele ser una infección alimentaria producida por *E. coli* O157:H7, una cepa productora de toxina de Shiga, responsable del SHU. Estas toxinas de tipo Shiga son secretadas tanto por bacterias *Shigella* spp. como por las cepas de *E. coli* llamadas enterohemorrágicas (EHEC) (4). A mediados de mayo, conforme aumentaba el número de casos, se observó que la frecuencia de SHU era más alta de lo habitual, y se identificó al microorganismo responsable como otra cepa de *E. coli*, la O104:H4 (5, 6), que es portadora de un gen de toxina de tipo Shiga, probable responsable de la gastroenteritis y del SHU. Además se observó la presencia de un plásmido de virulencia típico de cepas enteroagregantes (EAEC) (4), lo cual resultaba insólito. Esto es importante porque estas cepas EAEC forman agregados que se adhieren fuertemente a la superficie

de la mucosa intestinal y perduran más tiempo que otros enteropatógenos, lo que podría explicar por qué esta cepa es más virulenta que las cepas EHEC clásicas. La cepa era también portadora de algunos genes de resistencia a antibióticos bastante comunes actualmente en *E. coli*. Esto, aunque parezca sorprendente, no es muy relevante porque este tipo de gastroenteritis no suelen tratarse con antibióticos; entre otras razones, porque el antibiótico al matar a la bacteria aumenta la liberación de toxina, resultando contraproducente. A medida que el brote remitía, los acontecimientos se sucedieron de una manera tan vertiginosa como inédita. El 25 de mayo se envió desde una clínica de Alemania el ADN purificado de la cepa O104:H4 a BGI, una empresa china especializada en secuenciación masiva. En menos de una semana BGI anunció que había obtenido la secuencia del genoma completo de la bacteria y la hizo pública en su página web. Inmediatamente un pelotón de bioinformáticos de todo el mundo se lanzó a la búsqueda de genes y secuencias funcionales conocidas, lo que en jerga técnica se llama anotar la secuencia. Era7 Bioinformatics, una empresa española, tardó apenas 24 horas en realizar una anotación automática. A finales de junio se han obtenido ya las secuencias de nueve aislados diferentes de la cepa (5 en Inglaterra y 3 en Alemania) y se han realizado varias anotaciones y análisis comparativos en una impresionante colaboración global (7). Las secuencias corroboran que el cromosoma de *E. coli* O104:H4 es similar al de las cepas de tipo EAEC, pero que además es portadora de los genes de la toxina de Shiga ligados a un profago (un virus que infecta a bacterias y cuyo ADN se ha integrado en el cromosoma de la célula receptora). Esta conclusión fue la que generó los titulares acerca de la nueva bacteria. Pero ¿hasta qué punto es esto nuevo? Durante los últimos años se han secuenciado los genomas de varias

decenas de cepas de *E. coli*. La comparación ha mostrado que el genoma de *E. coli* es un mosaico. De los cuatro o cinco mil genes que tiene una cepa cualquiera, mil son comunes a todas y conforman el genoma nuclear (core genome), y el resto forman parte de un conjunto de unos quince mil genes que se distribuyen de manera desigual entre ellas (el pangenoma) (8, 9). Esta estructura es bastante general entre las bacterias, y es el resultado de procesos de transferencia génica horizontal mediante los cuales una célula puede recibir un fragmento de ADN de otra célula por cualquiera de los tres mecanismos clásicos (transformación, transducción o conjugación) e incorporarlo a su genoma. La estructura del pangenoma implica que la transferencia génica horizontal no es una curiosidad de laboratorio, sino que es un proceso lo suficientemente frecuente como para moldear la estructura del genoma de una especie y mantener un nivel de diversidad genómica muy elevado.

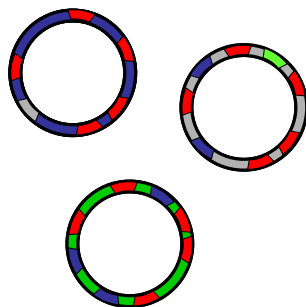


Figura. El pangenoma bacteriano. Esquema muy simplificado mostrando tres cromosomas bacterianos hipotéticos. Rojo: genoma conservado. Azul, gris y verde: regiones variables.

La secuenciación genómica muestra que realmente la cepa O104:H4 es nueva, y que adquirió el fago con los genes de la toxina hace diez o veinte años. Pero la genómica comparativa también muestra que esta cepa no es algo excepcional, el tráfico de material genético entre diferentes variedades de una especie bacteriana es mucho más frecuente de lo que se creía, lo suficiente como

para determinar la estructura del genoma bacteriano.

Referencias

1. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/escherichia_coli/Pages/index.aspx
2. Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, Heiden MA, Bernard H, Fruth A, Prager R, Spode A, Wadl M, Zoufaly A, Jordan S, Stark K, Krause G; the HUS Investigation Team. Epidemic Profile of Shiga-Toxin-Producing Escherichia coli O104:H4 Outbreak in Germany - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2011 Jun 22. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21696328.
3. <http://www.madrimasd.org/blogs/microbiologia/2011/06/05/131333>
4. <http://www.textbookofbacteriology.net/e.coli.html>
5. Bielaszewska M, Mellmann A, Zhang W, Köck R, Fruth A, Bauwens A, Peters G, Karch H. Characterisation of the Escherichia coli strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. *Lancet Infect Dis*. 2011 Jun 22. [Epub ahead of print] PubMed PMID:21703928.
6. <http://curiosidadesdelamicrobiologia.blogspot.com/2011/05/escherichia-coli-o104h4.html>
7. <https://github.com/ehec-outbreak-crowdsourced/BGI-data-analysis/wiki>
8. Rasko DA, Rosovitz MJ, Myers GS, Mongodin EF, Fricke WF, Gajer P, Crabtree J, Sebahia M, Thomson NR, Chaudhuri R, Henderson IR, Sperandio V, Ravel J. The pangenome structure of Escherichia coli: comparative genomic analysis of *E. coli* commensal and pathogenic isolates. *J Bacteriol*. 2008 Oct;190(20):6881-93.
9. Lukjancenko O, Wassenaar TM, Ussery DW. Comparison of 61 sequenced Escherichia coli genomes. *Microb Ecol*. 2010 Nov;60(4):708-20