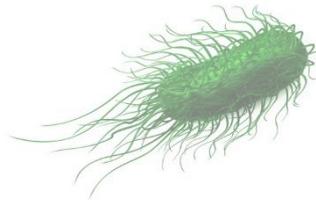
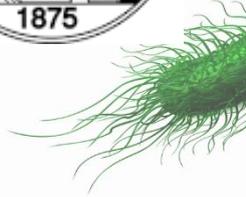
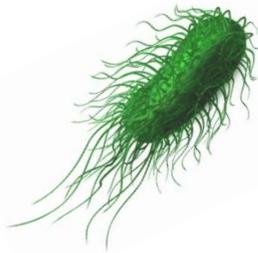
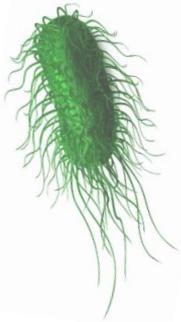




UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY



INSTITUTO DE HIGIENE  
Prof. Arnoldo Berta  
FACULTAD DE MEDICINA



# MECANISMOS QUE DEFINEN LA INVASIVIDAD DIFERENCIAL EN SEROVARES DE *SALMONELLA ENTÉRICA*: REVISIÓN NARRATIVA.

## AUTORES:

BR. CAMINO, CAMILA<sup>1</sup>

BR. CARDENAS, GIOVANNA<sup>1</sup>

BR. GHEMI, BELÉN<sup>1</sup>

BR. GÓMEZ, ANA PAULA<sup>1</sup>

BR. VERON, SERGIO<sup>1</sup>

## ORIENTADOR:

PROF. AGR. IRIARTE, ANDRÉS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CICLO DE METODOLOGÍA CIENTÍFICA II 2023 - FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA, MONTEVIDEO, URUGUAY.

<sup>2</sup>DEPARTAMENTO DE DESARROLLO BIOTECNOLÓGICO, INSTITUTO DE HIGIENE - FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA, MONTEVIDEO, URUGUAY

CICLO DE METODOLOGÍA CIENTÍFICA II- 2023. GRUPO 63.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

---

Resumen.....	3
Objetivo General .....	4
Metodología.....	4
Introducción .....	5
Patogénesis .....	8
Invasividad sistémica.....	13
Invasividad diferencial entre serovares desde un punto de vista fenotípico .....	17
Invasividad de Salmonella a través del análisis genómico, transcriptómico y proteómico.....	21
Conclusiones y perspectivas.....	25
Bibliografía .....	27
Agradecimientos .....	30

---

## RESUMEN

---

*Salmonella enterica* es un patógeno que afecta tanto la salud humana como animal. La infección generada por esta bacteria es una de las principales enfermedades transmitidas por alimentos y es responsable de una gran morbilidad a nivel global. Puede ocasionar una infección gastrointestinal o diseminarse a nivel sistémico, lo que causa una enfermedad de mayor gravedad. *Salmonella* exhibe una alta adaptabilidad, muestra diversos mecanismos de supervivencia y virulencia, resiste condiciones adversas y manipula el sistema inmune a su beneficio. Existen más de 2600 serovares, los cuales se pueden dividir en serovares ubicuos, restringidos de huésped y específicos de huésped, lo que impacta en la diversidad de presentaciones clínicas. En esta revisión se busca comprender los mecanismos regulatorios que subyacen a la invasividad diferencial de ciertos serovares, también se describen las principales diferencias genómicas, transcriptómicas y proteómicas, para un mejor entendimiento de estos fenómenos.

## ABSTRACT

*Salmonella enterica* is a pathogen that affects both human and animal health. The infection caused by this bacterium is one of the major foodborne illnesses and is responsible for significant morbidity and mortality globally. It can lead to gastrointestinal infection or spread systemically, causing a more severe disease. *Salmonella* exhibits high adaptability, displaying various mechanisms of survival and virulence, resisting adverse conditions, and manipulating the immune system to its advantage. There are more than 2600 serovars, which can be categorized into ubiquitous, host-restricted, and host-specific serovars, impacting the diversity of clinical presentations. This review aims to understand the regulatory mechanisms underlying the differential invasiveness of certain serovars. Additionally, it describes the main genomic, transcriptomic, and proteomic differences for a better understanding of these phenomena.

**Palabras clave:** *Salmonella*, virulence, serovars, pathogenicity, genome.

## **OBJETIVO GENERAL**

---

Revisar los avances en el estudio de los mecanismos regulatorios que involucran la invasividad diferencial de *Salmonella enterica*. Nos focalizaremos en la patogenicidad, los mecanismos de virulencia y las diferencias en la invasividad entre serovares. Se presentarán los principales cambios genómicos, transcriptómicos y proteómicos que ayudan a explicar las diferencias observadas.

## **METODOLOGÍA**

---

Como estrategias de búsqueda se utilizaron, palabras clave (*Salmonella*, pathogenicity, transcriptome, genome, serovars, regulation, Dublin, Enteritidis) y operadores booleanos como AND, OR, NOT. Se realizó una búsqueda en los idiomas inglés y español en diferentes bases de datos entre ellas PubMed, Cochrane, Scopus, Scielo, Portal Timbo. También se llevaron a cabo búsquedas de artículos científicos y trabajos de referentes en el área, entre ellos los publicados por las Dras. Yim y Bentancur. Para la selección de artículos, fue prioritaria la bibliografía más reciente, para luego ir a la más antigua. Se ordenaron según los abstracts en base a su relevancia. Se analizó en profundidad los artículos seleccionados y se resumieron los resultados de los mismos. Luego se integró y discutió la información. Por último, se procedió a corregir y revisar la información para elaborar el informe a presentar.

## INTRODUCCIÓN

---

*Salmonella* es una bacteria que forma parte de la familia Enterobacteriaceae (1). Es un bacilo gram negativo con forma de bastón. Su metabolismo es aerobio y anaerobio facultativo y es un organismo quimioorganotrofo. La gran mayoría poseen flagelos que le proveen de movilidad. Su tamaño varía entre 0.2-1.5 x 2-5 micrómetros (2). Su género se divide en las especies *Salmonella bongori* y *Salmonella entérica*. La especie *Salmonella enterica* se divide en seis subespecies, sus nombres son: Entérica (I), Salamae (II), Arizonae (IIIa), Diarizonae (IIIb), Hauntenae (IV) e Indica (VI) (3).

Theobald Smith y Daniel Elmer Salmon descubrieron y aislaron a *Salmonella* en 1885. Este último le dio nombre a la bacteria. Sin embargo, los que primero la reconocieron y aislaron fueron Eberth y Gaffky, en la misma década (3). En 1934 Kauffman y White diseñaron un sistema de serotipificación en base a los antígenos O, K y H. La serotipificación es una herramienta fundamental para el estudio de *Salmonella*. Aunque existe la propuesta de secuenciar el ADN para serotipificación de *Salmonella* y de esta manera poder avanzar en el conocimiento e identificación de esta patógeno (4). Se han identificado más de 2600 serotipos hasta la fecha. Algunos serovares son causantes de enfermedad tanto en humanos como animales (3). Más del 50% de los serotipos pertenecen a *Salmonella Entérica subespecie Entérica*, y es la responsable del 99% de las salmonelosis en humanos (3).

De las serovariedades de *Salmonella enterica* cerca de 50 son patógenos importantes de animales y humanos. Las infecciones agudas en humanos pueden manifestarse de cuatro maneras diferentes: fiebre entérica, gastroenteritis, bacteriemia o infección focal fuera del intestino. Al igual que con otras enfermedades infecciosas, el curso y el desenlace de la infección dependen de una serie de factores, que incluyen la cantidad de microorganismos iniciales, la respuesta inmunológica del huésped y los factores genéticos tanto del huésped como del organismo causante de la infección (5). La mayoría de serovares de *Salmonella entérica* están adaptados a huéspedes específicos y pueden a su vez infectar a varios animales (3).

*Salmonella* es de gran relevancia para la salud pública global. La salmonelosis es la principal enfermedad transmitida por alimentos causante de miles de muertes a nivel mundial por año. Se reportan cerca de 180 millones de casos al año de gastroenteritis causada por *Salmonella*, responsable también del 41% de las muertes asociadas a la gastroenteritis (6). La fiebre entérica (FE) causada por *Salmonella tifoidea* tiene una alta tasa de mortalidad y morbilidad y es más frecuente en países en desarrollo. La fiebre entérica es endémica en diversas regiones de Asia, África, Europa, América Central, América del Sur y el Medio Oriente. En los Estados Unidos y

algunos países europeos, la FE es poco común, con menos de 10 casos de salmonelosis por cada 100,000 personas al año (7).

Entre las infecciones por *Salmonella*, las infecciones por *Salmonella* no tifoidea (NTS) son la causa más común de enfermedad autolimitada. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en 2010 hubo alrededor de 153 millones de infecciones por NTS en todo el mundo. De estas, aproximadamente 56,969 casos resultaron en fatalidades, y casi la mitad se transmiten a través de alimentos. En el año 2019, se notificaron un total de 926 brotes de salmonelosis transmitida por alimentos en 23 países europeos, lo que dio lugar a 9169 casos de infección, 1915 hospitalizaciones y 7 muertes. La salmonelosis representó el 17,9% de todos los brotes transmitidos por alimentos en ese año. De esta forma se considera que *Salmonella* es el patógeno alimentario más común en los alimentos importados de África a la Unión Europea, contribuyendo significativamente a la carga de enfermedades. De estos brotes de salmonelosis transmitida por alimentos, aproximadamente el 72.4% se debieron a la presencia de *Salmonella enterica* serovar Enteritidis. En los Estados Unidos, los dos serovares más comunes son Typhimurium (*S. Typhimurium*) y Enteritidis (*S. Enteritidis*), y juntos representan el 41.5% de todos los brotes. Estos dos serovares, que son prevalentes en todo el mundo, constituyen casi el 60% de los brotes de *Salmonella* y un asombroso 91% de los casos en África (8). Los casos de NTS invasivos (iNTS), tienen una incidencia global de 3.4 millones donde el 63.7% se da en infantes menores de 5 años. En América Latina se ve una brecha de comprensión sobre la carga de iNTS ya que la vigilancia se encuentra limitada. Es por ello que existe un llamado a investigaciones estandarizadas para estimar así la carga de la enfermedad (4).

*Salmonella* es ubicua. Principalmente habita en el aparato digestivo de animales y seres humanos. Su presencia en otros hábitats señala contaminación fecal. Dentro de estos hábitats es muy común que se contaminen el agua y los alimentos. Puede sobrevivir en entornos secos y en agua por meses o días. Son varios los huéspedes y reservorios de *Salmonella enterica* y es capaz de causar así enfermedad en humanos y animales. A su vez, la transmisión puede ser horizontal o vertical (3). Distintos mecanismos pueden hacer que un serovar sea más virulento para una especie y menos para otra. La especificidad o adaptación por un huésped puede llevar a que los diferentes serovares determinen diferentes grados de patogenicidad (3). Además, *Salmonella* es muy flexible en su capacidad de infectar diferentes huéspedes (4).

Los mecanismos de supervivencia bacteriana de *Salmonella* le confieren capacidad de responder al estrés y resistencia. Es así que pueden adaptarse y sobrevivir a diferentes parámetros de estrés ambiental al activar una amplia variedad de mecanismos. Algunos

mecanismos comunes a las diferentes cepas de *Salmonella* son la regulación genética, la síntesis de proteínas y las modificaciones de la estructura de la superficie (9). Los sistemas de secreción de proteínas son algunas de las herramientas que posee *Salmonella* para lograr la infección en el anfitrión. Estos sistemas posibilitan la colonización y evasión del sistema inmune a nivel intestinal (10). A pesar de que el intestino posee barreras naturales para impedir la invasión bacteriana, si las barreras son dañadas pueden desencadenar un incremento de la diseminación y la virulencia de la bacteria (11). A su vez, diferentes cepas de *Salmonella* pueden atravesar la barrera intestinal compuesta por microbiota comensal y una capa de mucus y alcanzar la lámina propia del intestino. A nivel del control del patógeno son importantes los linfocitos intraepiteliales, las células dendríticas y los macrófagos (10).

Son cientos los factores de virulencia identificados en *Salmonella* (6). Flagelos, cápsulas, plásmidos, sistemas de secreción, y numerosas moléculas son importantes factores de virulencia que permiten colonizar el intestino y sortear la inmunidad del huésped. Algunos de estos factores de virulencia se encuentran en grupos de genes denominados Islas de Patogenicidad (SPI). Estas islas, y otros factores de virulencia que no están agrupados en islas, pueden estar codificados en plásmidos o el cromosoma (3).

La adhesión, colonización e invasión del intestino del anfitrión son fundamentales para la patogenicidad de esta bacteria (10). Además, *Salmonella* es capaz de modular y evitar la respuesta inflamatoria (12). Es capaz de estimular receptores de la inmunidad innata a través de elementos bacterianos como el lipopolisacárido (LPS) y la flagelina, modificar los perfiles de las citocinas y antagonizar vías de señalización inflamatoria mediante efectores. Induce la autofagia de las células epiteliales del intestino cuando ingresa en ellas (10). Una vez fagocitada por macrófagos es capaz de formar vesículas, donde puede sobrevivir y replicarse. Es así que los macrófagos son resguardos seguros para algunas cepas de *Salmonella*. Son capaces de inducir la apoptosis celular y de diseminarse en células muertas (12). En cuanto a la inmunidad adaptativa, interviene en la presentación de antígenos. Interfiere en la activación de las células T e inhibe su proliferación y diferenciación (12).

Este trabajo realiza una revisión narrativa sobre los mecanismos que determinan la invasividad diferencial entre diferentes serovares de *Salmonella entérica*. Se integran además enfoques actualizados de la genómica, transcriptómica y proteómica de *Salmonella entérica* involucrada en su invasividad diferencial.

## PATOGÉNESIS

---

*Salmonella* ingresa por vía oral, ya sea por contacto con heces de animales infectados o mediante alimentos y agua contaminados. Se requiere una inoculación de más de un millón de gérmenes para desencadenar la infección en el ser humano sano. Las infecciones más probables son: gastroenteritis (infección autolimitada del íleon terminal y del colon), infección sistémica o portador crónico asintomático (13,14). La gravedad de la infección varía según el serotipo involucrado, la salud inmunológica del huésped y la presencia de condiciones médicas preexistentes. Las personas más vulnerables incluyen a los adultos mayores y niños menores de 5 años (15). La capacidad de infección también está influenciada por factores gastrointestinales (acidez gástrica reducida, el uso previo de antibióticos y medicamentos que disminuyen la motilidad intestinal) y por condiciones médicas preexistentes (VIH/SIDA, linfomas y otras enfermedades) (13). *Salmonella* puede resistir el pH del estómago, sales biliares y el peristaltismo, por lo que coloniza el intestino delgado e invade los ganglios linfáticos mesentéricos, y provoca una infección localizada. En caso de entrada por vía aerógena, la invasión se produce en las amígdalas y los pulmones (13).

Para comprender mejor los eventos que suceden después de que el patógeno es consumido, se utiliza el modelo de patogénesis que se basa en la infección a un ratón por *S. Typhimurium* (13). El primer obstáculo a superar dentro del huésped es el pH ácido del estómago. *Salmonella* tiene la habilidad de mantener el equilibrio del pH, y garantiza que el pH dentro de la célula (pHi) permanezca armonizado con el pH externo (pHo) (16). Este equilibrio se logra a través de las bombas de protones celulares, como la ATPasa translocadora de protones dependiente de  $Mg^{2+}$  y sistemas que regulan el intercambio de potasio/protón y sodio/protón (16,17). La capacidad del patógeno para disminuir la expulsión de protones y la conductancia de protones en la membrana contribuye a la protección celular contra el estrés ácido.

Además, *S. Typhimurium* emplea una respuesta de tolerancia al ácido (RTA) para fortalecer aún más su defensa contra dicho estrés (16). La RTA es un sistema adaptativo fundamental que se activa en un rango de pH de 5,5 a 6,0 y cuando falla la homeostasis del pH para proteger a la célula de condiciones de estrés ácido más severo (16,17). Este sistema mantiene la homeostasis del pHi por encima de 5 a 5,5, ya que, por debajo de este rango, las células pierden su capacidad de sobrevivir (17). La intensidad de la RTA varía según el pH de adaptación y la duración de la exposición a condiciones ácidas (18).

Las condiciones de pH descritas en la RTA se denominan fases de pre-shock y post-shock (16). La primera fase, pre-shock, ocurre cuando el pH ambiental se acerca a 5,8, donde la célula

induce el sistema de homeostasis del pH asociado a RTA. Este mecanismo mantiene el pH<sub>i</sub> cerca de 5,5 y minimiza la desnaturalización ácida de las proteínas internas (17). La segunda fase, post-shock, involucra las proteínas de choque ácido inducidas una vez que el pH<sub>o</sub> cae entre pH 5 y 3 (17). Durante esta etapa se produce la estimulación de 43 proteínas de choque ácido para prevenir y reparar el daño causado por el ácido (16).

La adaptación al ácido también induce una protección cruzada contra el calor, el frío y el estrés salino. En un estudio donde se expuso a *S. Enteritidis* a un ambiente ácido se encontró la regulación positiva de genes involucrados en la tolerancia al ácido (SEN1564A, *cfa*), genes de tolerancia al calor (*rpoH*, *uspB* y *htrA*), genes de tolerancia osmótica (*proP*, *proV* y *osmW*) y genes de tolerancia al frío (*cspA*, *cspC* y *csdA*). La tolerancia al estrés después de la adaptación al ácido también puede reducir la eficacia de la esterilización y permitir la supervivencia bacteriana en las condiciones ácidas extremas del estómago (18). Se especula que la tolerancia adaptativa al ácido es importante para *Salmonella* a la hora de sobrevivir a los encuentros con ácidos también en el medio ambiente (17).

Una vez que la bacteria sobrevive a las condiciones críticas del estómago e ingresa al intestino, debe enfrentarse a la bilis. La bilis es un líquido sintetizado por las células parenquimatosas del hígado que ayuda en la dispersión y degradación de las grasas, y también puede degradar las bicapas lipídicas de las bacterias (19,20). Aproximadamente dos tercios de la bilis están compuestos de sales biliares. Aparte de su papel en la digestión, las sales biliares son señales fisiológicas para la regulación transcripcional de genes en mamíferos y bacterias, y a su vez, son compuestos antibacterianos que alteran las membranas, desnaturalizan las proteínas y causan daño oxidativo al ADN. En altas concentraciones, las sales biliares son bactericidas (19).

*Salmonella* se destaca entre los géneros bacterianos por desafiar la barrera de la bilis y por tener la capacidad de colonizar el tracto hepatobiliar, lo que aparte de llevar a infecciones crónicas (en aprox. el 3% de los individuos infectados), en algunos casos, puede aumentar el riesgo de cáncer de vesícula biliar (14). Tiene la capacidad de alterar la producción de proteínas cuando se cultivan en presencia de bilis y pueden adaptarse a altas concentraciones de bilis mediante un crecimiento previo en concentraciones subletales para ellas (20). Sin embargo, aún no se comprenden completamente todos los cambios en la expresión de genes y su significado (19). Algunos de los componentes celulares y mecanismos que intervienen en la resistencia bacteriana a la bilis incluyen: estructuras de envoltura (el lipopolisacárido y el antígeno común enterobacteriano, que funcionan como barreras para reducir la entrada de sales biliares en la

célula), regulación negativa de porinas (proteínas en la membrana que regulan el paso de sustancias a través de esta, por lo que la regulación negativa de los genes que codifican porinas puede disminuir la entrada de sales biliares) y remodelación del peptidoglicano (puede hacer que la pared celular sea menos sensible a la bilis) (19).

Las barreras de la envoltura a menudo no son suficientes para evitar la entrada de bilis, y es aquí donde entran los sistemas de eflujo. Se han caracterizado nueve sistemas de eflujo en *Salmonella* enterica, que pertenecen a cuatro familias diferentes: división de nodulación de resistencia (RND); superfamilia de facilitadores principales (MF); extrusión de compuestos tóxicos y multifármacos (MATE) y superfamilia de casetes de unión a ATP (ABC). Uno de los sistemas más estudiados es AcrAB-TolC, que pertenece a la familia de división de nodulación de resistencia. Los transportadores de eflujo de RND (en este caso, AcrB) están incrustados en la membrana interna y forman un complejo con otras dos proteínas, una proteína adaptadora periplásmica (AcrA) y un canal de la membrana externa (TolC). Estos sistemas de eflujo transportan una amplia variedad de sustancias fuera de la célula, incluyendo las sales biliares (19).

En el intestino, aparte de enfrentarse a la bilis, la bacteria va a toparse con la flora comensal intestinal, la cual desempeña un papel importante en la protección de la mucosa intestinal. Para sortear esta barrera y adherirse exitosamente a las células del intestino, se sugiere que *Salmonella* utiliza el T6SS, un sistema de secreción dependiente de contacto, para inyectar proteínas efectoras directamente en otras bacterias o en células eucariotas, y de esta forma competir con la flora intestinal por la invasión efectiva de la mucosa intestinal (10).

Cuando *Salmonella* logra la adhesión al íleon, comienza a migrar a través de las capas de células epiteliales para alcanzar el sitio donde se encuentran los fagocitos, que son células del sistema inmunológico especializadas en la ingestión y destrucción de patógenos (13). El transporte de *Salmonella* ocurre a través de las células M, también llamadas placas Peyer ubicadas en el tejido linfoide. También puede ingresar a través de células no fagocíticas a mediante el llamado proceso desencadenante con la ayuda de diversos factores de virulencia (ver adelante) (15). Los factores de virulencia se encuentran en islas de patogenicidad de *Salmonella* (SPI), un grupo de genes ubicados en el ADN cromosómico (21). Se han descubierto 24 SPI hasta la fecha, aproximadamente 21 están típicamente presentes en *S. enterica*. Las SPI-1 a SPI-5 son comunes a todos los serotipos de *Salmonella* (15). Estas islas albergan genes asociados a sistemas de secreción, flagelos, fimbrias, cápsulas y estrategias de evasión del sistema inmunológico (22).

Con respecto a los sistemas de secreción, *Salmonella* utiliza cuatro, T1SS, T3SS, T4SS y T6SS, para transportar y translocar eficientemente proteínas efectoras bacterianas, modulando la actividad celular normal y promoviendo la replicación y supervivencia en el citoplasma del huésped. En el citosol del huésped, las proteínas efectoras pueden cambiar las actividades celulares normales, como el transporte de membrana, la estructura del citoesqueleto, la expresión de citoquinas y la transducción de señales. Entre todos los sistemas de secreción, el T3SS es el más avanzado y mejor estudiado en bacterias (15). T1SS y T3SS-1 desencadenan la adherencia de este organismo a la capa epitelial del intestino. Después de eso, facilitan la invasión de células M o células epiteliales mediante la liberación de efectores a través de T3SS-1 y T6SS. Una vez internalizados, T3SS-2, T4SS y T6SS promueven la replicación y supervivencia de *Salmonella* en la vacuola que la contiene o SCV, por sus siglas en inglés (15). El proceso comienza con el sistema de secreción tipo III (T3SS), un canal multiproteico de la superficie celular que permite a la bacteria entregar sus moléculas efectoras al citosol del huésped. Luego, los efectores activan el sistema de transducción de señales e inducen la reordenación del citoesqueleto de actina del huésped, lo que lleva a la proyección hacia afuera de la membrana de la célula epitelial para internalizar la bacteria, proceso que se asemeja a la fagocitosis realizada por células fagocíticas normales (15). Una vez que la bacteria es internalizada, queda confinada en una estructura de membrana generada a partir de la célula hospedera, una vacuola llamada SCV. Posteriormente, la célula hospedera induce la fusión del fagosoma con los lisosomas, activando la producción de enzimas y especies reactivas de oxígeno para eliminar las bacterias capturadas. A través del Sistema de Secreción Tipo 3 (T3SS), la bacteria introduce directamente proteínas efectoras en la vacuola, provocando cambios estructurales en el compartimento. La alteración en la estructura de la vacuola impide la fusión fagolisosomal, asegurando un entorno intracelular propicio para la replicación segura de la bacteria (15).

Con respecto a los factores de virulencia restantes, la presencia de flagelos, apéndices celulares locomotores presentes en la mayoría de las NTS (*Salmonella* no tifoidea, por sus siglas en inglés), facilita la movilidad de *Salmonella* hacia las capas epiteliales y estimula respuestas inmunes en el huésped. También se ha demostrado que los flagelos permiten que *Salmonella* avance hacia el tetrato y el nitrato generados por el microbiota del huésped, que se utilizan como aceptores terminales de electrones alternativos para la supervivencia dentro del intestino del huésped (15). Las fimbrias, apéndices delgados en la superficie celular, contribuyen a la adhesión y unión a las células huésped. Se han identificado 39 operones fimbriales en *Salmonella*, cada uno desempeñando funciones específicas en la colonización y unión. El operón

agf, presente tanto en *S. bongori* y *S. entérica*, codifica fimbrias curli, estructuras agregativas delgadas que facilitan la colonización y unión firme (15). La capacidad de *Salmonella* para formar biofilm, estructuras multicelulares que favorecen la adherencia a superficies, contribuye a su persistencia en alimentos y se relaciona con su diseminación en el humano, ya que la protege de factores estresantes químicos, mecánicos y físicos. El biofilm está compuesta principalmente de antígeno O, curli (fimbrias amiloides), proteína asociada a biofilm (Bap), celulosa y ADN extracelular. La capacidad de formar biofilm varía entre serovares y está influenciada por factores extrínsecos como la temperatura y la superficie de contacto (15).

En la secuencia de eventos patogénicos, se encuentra la diseminación. En esta etapa, la *Salmonella* puede ingresar a los vasos linfáticos o sanguíneos, facilitando su distribución por la sangre y los linfonodos mesentéricos. Desde aquí, puede alcanzar la médula ósea, hígado o bazo. *S. entérica* tiene la capacidad de persistir crónicamente en las células del sistema mononuclear fagocitario incluso hasta un año después de la infección inicial (13). La última fase del proceso es la inflamación, donde los neutrófilos desempeñan un papel crucial tanto en la respuesta inflamatoria como en la inducción de la diarrea. Las células infectadas generan citoquinas que atraen a los neutrófilos, los cuales liberan prostaglandinas capaces de elevar los niveles de cAMP. Este incremento en cAMP resulta en una interrupción de la absorción de Na<sup>+</sup> y un aumento en la secreción de Cl<sup>-</sup>, provocando la pérdida de agua por parte de la célula. La enteropatogénesis y la consiguiente diarrea se asocian con la expresión de las proteínas SipA y SipC por parte de *Salmonella*, particularmente cuando el patógeno se encuentra en las células M y enterocitos. Este proceso, que implica la activación de vías apoptóticas en las células del epitelio intestinal, desencadena el inicio del cuadro diarreico en un periodo de entre una y tres horas (13). Durante la inflamación, las especies reactivas de oxígeno (ROS) generadas reaccionan con componentes sulfurados luminales, como los tiosulfatos, formando nuevos aceptores de electrones como el tetrionato. La capacidad de *S. Typhimurium* para utilizar el tetrionato le otorga una ventaja competitiva sobre el microbiota presente en el lumen intestinal inflamado (13).

*S. Typhimurium* tiene la capacidad de desencadenar respuestas inflamatorias en el intestino al estimular los receptores inmunes innatos mediante el lipopolisacárido (LPS), el peptidoglicano o la flagelina. La señalización inflamatoria depende crucialmente de las proteínas SopB, SopE y SopE2. SopE puede activar Rac-1 y CDC42, mientras que SopE, SopB y SopE2 pueden inducir la liberación de CDC42 de las células epiteliales (CE) (10). Rac-1 y CDC42, pertenecen a la familia Rho de GTPasas, y desencadenan la activación de NF-κB y la liberación de citoquinas

proinflamatorias como IL-1 $\beta$  e IL-23. SopA y SopD también contribuyen a estimular la inflamación de manera independiente de los receptores inmunes innatos, lo que amplifica la respuesta inflamatoria (10). La inflamación, al alterar el equilibrio entre la flora comensal y *S. Typhimurium*, favorece la colonización del patógeno en el intestino del huésped. Además, el cambio en el perfil de citoquinas proinflamatorias influye en la permeabilidad de las CE, facilitando la invasión de *Salmonella* (10). Algunos serotipos de *Salmonella*, como *S. enterica* serovar Heidelberg, que carecen de ciertos sistemas de secreción (T4SS), inhiben la secreción de la citoquina antiinflamatoria IL-10 durante la infección de las células epiteliales. La deficiencia de IL-10 se vincula con una mayor permeabilidad e inflamación intestinal, contribuyendo así a la invasión y persistencia de *Salmonella* en las células huésped (10). El sistema de secreción de tipo VI (T6SS), donde la proteína Hcp desempeñaría un papel central en la regulación de las vías de señalización del TNF, tendría contribución a la regulación de la inflamación y la alteración de la permeabilidad de las CE (10). La respuesta inflamatoria excesiva puede llevar a la apoptosis de la célula huésped. *Salmonella* contrarresta la respuesta inflamatoria mediante proteínas efectoras que antagonizan las vías de señalización proinflamatorias. Ejemplos incluyen SptP, PipA, GogA, GtgA, AvrA, SspH1 y SspH2 (10).

En términos generales, las proteínas efectoras de *Salmonella* interfieren con el inicio de la respuesta inflamatoria a través de dos estrategias distintas. En primer lugar, estas proteínas actúan directamente contra las vías de señalización desencadenadas por agonistas o efectores proinflamatorios (ej: SptP contrarresta la respuesta inflamatoria inducida por SopE y SopE2, principalmente suprimiendo la actividad de CDC42). En segundo lugar, *Salmonella* contrarresta la respuesta inflamatoria estimulando vías antiinflamatorias para mantener la homeostasis del huésped (ej: SopB induce la secreción de citocinas inflamatorias e induce la producción de la citocina antiinflamatoria IL-10, contribuyendo así a la homeostasis de la célula huésped) (10).

## **INVASIVIDAD SISTÉMICA**

---

Se sabe que, la infección causada por *Salmonella* puede abarcar desde la clásica infección aguda local manifestada como enterocolitis autolimitada, hasta una infección sistémica crónica, como la fiebre tifoidea. Ésta última, al ser sistémica, implica la diseminación de la bacteria y colonización de órganos distales, pudiendo corresponder a un cuadro potencialmente mortal. El grado de severidad de la infección, va a depender tanto de los factores y virulencia de la bacteria, como de los factores defensivos e inmunitarios del huésped al cual infecte. Como se mencionó más arriba, durante el proceso para lograr la invasión, *Salmonella* toma contacto e invade

diversos tipos celulares, entre ellos, células epiteliales, macrófagos, células dendríticas y células M, desempeñando un papel crucial cada uno de ellos en el escape del sistema inmune innato y adaptativo, entre otros mecanismos para lograr la invasión sistémica.

En cuanto a la relación con las células M, la transcitosis de *Salmonella* a través del epitelio intestinal por dichas células es esencial para inducir una respuesta inmune eficiente frente a los antígenos de la mucosa en las placas de Peyer. Las células M actúan como presentadoras de antígenos, transportando selectivamente los antígenos de *Salmonella* y entregándoselos a los tejidos linfoides subyacentes, justamente donde se inician las respuestas inmunitarias protectoras para el huésped. Pero en este caso, paradójicamente, *Salmonella* utiliza las células M como medio para invadir al huésped, seleccionando e invadiendo específicamente estas células a través de SPI-1, tanto en *S. Typhi* como en *S. Typhimurium* (23).

A pesar de que comúnmente los macrófagos son células que constituyen la primera barrera de defensa del huésped contra los patógenos bacterianos invasores, en el caso de la patogénesis de *S. Typhimurium*, son un nicho de colonización crucial. En este contexto, el patógeno se replica y sobrevive dentro de los mismos (10). Intramacrófago, *Salmonella* tiene la capacidad de inducir el proceso de micropinocitosis, dando lugar a la formación de fagosomas espinosos, logrando persistir de esta forma en el citoplasma de estas células (24). La subsiguiente replicación dentro de los macrófagos permite que *S. Typhimurium* establezca la enfermedad sistémica en un huésped susceptible (25). Además de su capacidad de replicación intramacrófago, la bacteria puede desencadenar la apoptosis en los macrófagos infectados a través de efectores codificados en la isla de patogenicidad 1 (SPI-1), utilizando tanto vías intrínsecas como extrínsecas. Esta apoptosis, o muerte celular inducida por células infectadas, le brinda la capacidad a *S. Typhimurium* de liberarse al medio extracelular y de esta forma infectar células vecinas y a distancia. La muerte inmediata, puede ser activada e inducida por el sistema de secreción tipo III (T3SS) de la bacteria (24). Por otro lado, otro mecanismo posible es cuando los macrófagos que contienen *Salmonella* son fagocitados por macrófagos vecinos que fueron reclutados al sitio de infección, y de esta forma dichos macrófagos sirven nuevamente como refugio seguro para la supervivencia intracelular y por consiguiente, la replicación y persistencia, evadiendo al mismo tiempo las defensas extracelulares del huésped (23). Al expresar a SPI-1 T3SS, se desencadena muy rápidamente la apoptosis que es dependiente de caspasa-1 en los macrófagos infectados. Esta activación depende de la proteína denominada SipB codificada por la SPI-1, la flagelina bacteriana y la maquinaria de exportación T3SS-1. Además, existe otro mecanismo que

es independiente de SPI-1, y se caracteriza por activar la apoptosis de forma retardada, causando la muerte de los macrófagos infectados hasta 18 horas después de haberse infectado (23).

La SPI-1 tiene características genéticas estables y está presentes en todas las cepas de *Salmonella*. En su secuencia, contiene genes que codifican para proteínas reguladores y también efectoras secretoras de T3SS-1. Aunque no todos los genes presentes en dicha isla de patogenicidad están directamente vinculados con T3SS-1. Los reguladores y efectores de T3SS-1 desempeñan un rol importante en la colonización por *Salmonella* y la invasión de las células epiteliales intestinales, y conllevan a necrosis y reacciones inflamatorias en los macrófagos (23).

El microambiente dentro de los macrófagos presenta limitaciones nutricionales, y por lo tanto, *Salmonella* debe adaptarse y asimilar los nutrientes que se encuentren disponibles para lograr satisfacer sus requerimientos (ver adelante). La obtención de nutrientes es fundamental para la replicación intramacrófago y *Salmonella* puede utilizar varias posibles fuentes de carbono: glucosa, glicerol, ácidos grasos, N-acetilglucosamina y otras (25).

El reconocimiento de ligandos microbianos por los macrófagos, genera un cambio en el metabolismo de la glucosa. Este cambio metabólico ocurre solamente en los macrófagos activados por reconocimiento y se conoce como el “efecto Warburg”. Así, la glucosa genera como producto final lactato (fermentación láctica) a través de la glucólisis. El aumento de la glucólisis resulta un paso vital en las funciones antibacterianas de los macrófagos, permitiendo producir y obtener ATP de forma rápida para alimentar las respuestas inflamatorias y la producción de citoquinas, logrando frenar la replicación de los patógenos. Por otro lado, la glucólisis favorece la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, itaconato y prostaglandinas, todo lo cual contribuye a la defensa antimicrobiana por parte de los macrófagos (25). Asimismo, la glucólisis aeróbica en los macrófagos activados con lipopolisacáridos bacterianos (LPS) conlleva a una regulación positiva de la vía de síntesis de serina a través del intermediario 3-fosfoglicerato (3PG). Esto resulta esencial para la producción de citoquina inflamatoria IL-1 $\beta$ , que cumple un rol vital en la inducción y regulación de las defensas del huésped (25).

Para lograr la sobrevivencia intramacrófago, *S. entérica* activa la glucólisis y reduce la síntesis de serina y su metabolismo posterior, lo que se denomina reprogramación metabólica de los macrófagos inducida por *Salmonella*. Esta difiere de la reprogramación metabólica inducida por el huésped (ver arriba), que se da cuando los macrófagos son activados por patógenos (incluida *S. Typhimurium*) o LPS inactivos por calor (25). Al inhibir la síntesis de serina se genera

inevitablemente una acumulación de su precursor, el 3PG, piruvato y lactato. Este mecanismo de *Salmonella* tiene una finalidad importante para su supervivencia e invasividad, dado que, frente a la limitación de nutrientes comienza a utilizar los intermediarios glucolíticos acumulados en los macrófagos como fuente de carbono (25).

En los macrófagos infectados, ocurre una regulación positiva sobre la absorción de glucosa, probablemente como forma de contrarrestar la infección. Entonces, *Salmonella* cuenta con sistemas de transporte específicos de glucosa, lo cual le permite acceder directamente a la glucosa que se encuentra disponible intramacrófago. La competencia por la glucosa, macrófago vs. *Salmonella*, termina dando como resultado una disminución de los niveles de glucosa intracelular (25).

*Salmonella* invade las CE por un mecanismo no dependiente de la fagocitosis, a diferencia de lo que ocurre en el macrófago (24). Como ya se mencionó, el factor de virulencia crucial para que pueda darse esta invasión en las especies de *Salmonella* es el sistema de secreción tipo III (T3SS). Una vez que *Salmonella* invade la célula huésped, asegura su supervivencia en las vacuolas (SCV), mediante diferentes elementos codificados en SPI-2. Allí, comenzará la replicación bacteriana intracelular aproximadamente 4-6 horas posterior a ocurrir la invasión celular (24). Cuando las células epiteliales son infectadas por *Salmonella*, se genera una deficiencia aguda de aminoácidos intracelulares, resultando en la inducción de xenofagia (autofagia selectiva que permite la captura y degradación de microorganismos intracelulares). Un mecanismo de protección que es temporalmente restringido y no absoluto (23). Cuando se produce la muerte de las células epiteliales por el proceso de piroptosis, ocurre la lisis celular y consecuentemente la liberación de citocinas proinflamatorias, con escape de las bacterias citosólicas hacia el espacio extracelular, proporcionando un mecanismo potencial de diseminación bacteriana (23).

La activación de linfocitos T CD4+ es un mecanismo de defensa eficaz contra la infección por *Salmonella*. Por tanto, para que esta bacteria establezca una infección sistémica, requiere intervenir en el proceso biológico habitual de las células dendríticas, células fundamentales en la respuesta inmune. La proteína efectora Ssel (T3SS) presenta una importancia significativa en este sentido, debido a que se encarga de inhibir la migración celular normal tanto de los macrófagos primarios como de las células dendríticas. Se ha observado experimentalmente, en ratones in vivo, que Ssel interfiere inhibiendo la migración de células dendríticas hacia el bazo (10). Por tanto, *Salmonella* tiene la capacidad de interferir en la función normal de estas células,

lo que, a su vez, tiene un impacto negativo en el inicio de la respuesta inmune adaptativa del huésped (10).

Normalmente, las células dendríticas presentan péptidos antigénicos a las células T CD4+ mediante moléculas MHC II. Dichas moléculas, que cumplen un papel clave en el inicio de la inmunidad adaptativa, inducen la activación, proliferación y diferenciación de las células T CD4+. Sin embargo, la infección de las células dendríticas por *Salmonella* conlleva a la disminución de las moléculas maduras de MHC II (mMHC II), agotándolas en la superficie celular (10). Esto ocurre mediante el efector SteD que reduce los niveles de al menos tres proteínas (MHC II, CD86 y CD97) en la superficie de las células presentadoras de antígenos. Dirige la ligasa E3 MARCH8 hacia el mMHC II, provocando la unión e induciendo la ubiquitinación de estas moléculas, y como consecuencia el agotamiento en la superficie celular, lo que finalmente se traduce en la reducción de la activación de las células T (10). La degradación de CD97 es inducida por SteD, esta proteína juega un papel importante en la estabilización de la sinapsis inmunitaria entre las células dendríticas y las células T CD4+, lo que también contribuye con la disminución de la activación de las células T (10).

#### **INVASIVIDAD DIFERENCIAL ENTRE SEROVARES DESDE UN PUNTO DE VISTA FENOTÍPICO**

---

Los serovares de *S. entérica*, aunque muy similares genéticamente pueden poseer variaciones sustanciales en lo que a diversidad de huéspedes y gravedad de enfermedades respecta. Se pueden dividir en ubicuos, restringidos al huésped o específicos del huésped. *S. Typhimurium* y *Enteritidis*, son ubicuos, frecuentes y ocasionan infecciones gastrointestinales autolimitadas en un gran abanico de huéspedes. Por otro lado, los serovares específicos del huésped, como *Typhi* en humanos o *Gallinarum* en aves, generan enfermedades sistémicas severas en sus huéspedes específicos. *Choleraesuis* y *Dublín*, se conocen como huéspedes restringidos debido al escaso número de huéspedes que son capaces de infectar (5).

Mundialmente, la enfermedad extraintestinal en humanos causada por *Salmonella* se ve generalmente vinculada con los serovares que a su vez se asocian a gastroenteritis, como es el caso de *S. Enteritidis* y *S. Typhimurium*. Sin embargo, algunos serovares son más capaces de causar infecciones invasivas en comparación a otros (5). Por ejemplo, los serovares *Enteritidis* y *Dublin* posee características antigénicas compartidas y una cercana relación filogenética. A pesar de ello, muestran notables diferencias en cuanto a su capacidad infectiva. *S. Enteritidis* habitualmente desencadena gastroenteritis y excepcionalmente provoca enfermedad invasiva en humanos. *Dublin*, habitualmente infecta ganado y es inusual que infecte a otros huéspedes

como humanos, pero cuando lo hace suele ocasionar bacteriemia con enfermedad grave y alto índice de mortalidad (5).

Prácticamente la totalidad de los serotipos de *Salmonella* son capaces de generar bacteriemia, pero se destacan los serovares Choleraesuis y Dublin por su estrecha asociación con esta complicación en humanos (15). Jones y cols. examinaron información de más de 50 casos de salmonelosis y valoraron las discordancias entre los serotipos en lo que concierne a la severidad de la enfermedad que causan. Los datos sugieren que predominan las enfermedades vinculadas con los serovares Typhimurium, Enteritidis y Newport. Por otro lado, las tasas de mortalidad notificadas se veían en gran parte de los casos asociadas con los serovares Dublin, Muenster y Choleraesuis (26).

Typhimurium, Enteritidis, Newport y Heidelberg, han sido vinculados a brotes de enfermedades transmitidas por alimentos y tienen su fuente en animales de granja (27). Durante el período de 2007 a 2011, en los Estados Unidos, se identifican varios serotipos comunes de la bacteria *Salmonella* responsables de brotes de origen alimentario. Los serotipos incluyen a Enteritidis, Typhimurium, Newport, Heidelberg y Montevideo (27).

En África, los serotipos de *Salmonella* más frecuentemente relacionados con infecciones invasivas debido a *Salmonella* no tifoidea se deben a Enteritidis y Typhimurium. Dentro de estos Typhimurium secuenciotipo (ST) 313 y Enteritidis ST11 son los serovares que más se han reportado. En algunas provincias de Sudáfrica, ha habido un incremento relativo en la incidencia de la enfermedad (28). Un estudio sobre niños de Kenia reveló que *Salmonella* Typhimurium y Enteritidis fueron responsables del 1.3% de las infecciones que dieron origen a bacteriemia. En el África subsahariana se ha notificado una cepa de *S. Typhimurium* con múltiples resistencias a drogas (XDR) que da origen a millones de bacteriemias anuales (28). En Burkina Faso, un estudio llevado a cabo en aislados de salmonella constató la presencia de *Salmonella* Enteritidis y Typhimurium reconocidos en aislados clínicos, representando el 5,5% (5/91) y el 3,3% (3/91), respectivamente. En Etiopía, la prevalencia de *Salmonella* en heces humanas fue de 4.8% y en alimentos de origen animal de 7.7% (28).

Una investigación reciente en Irán afirmó que aproximadamente el 94% de los casos de *Salmonella* se aislaron de pacientes  $\leq$  5 años y el 99% eran no tifoideas. *Salmonella* Enteritidis fue el serotipo más frecuente (28).

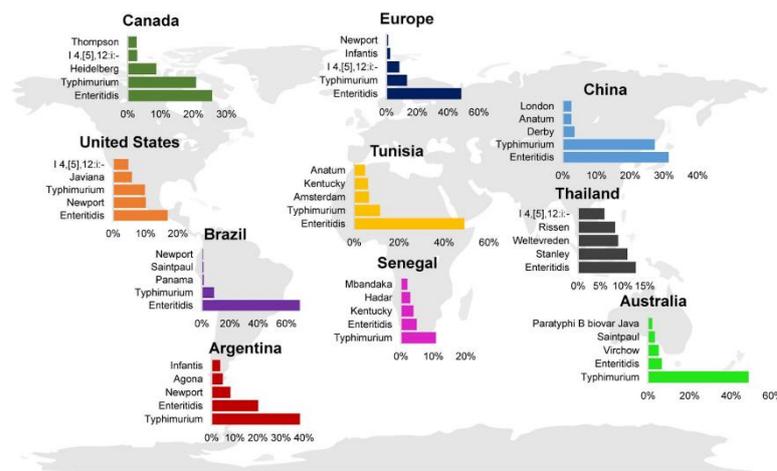
En la Unión Europea, por otro lado, en 2014 se informaron 88.175 casos de salmonelosis humana, 16.000 identificados en Alemania. Como en años anteriores, *S. Enteritidis* fue el serovar predominante (44,4% de todos los aislados), seguido de *S. Typhimurium* (17,4%) y un *S.*

monofásico variante Typhimurium (7,8%) (28). En 2020 hubo un descenso en el número de casos en comparación a años anteriores, a causa principalmente de la pandemia de COVID-19 (28). En 2022 se notificó un brote de *S. Typhimurium* en EEUU y el Reino Unido. El brote estuvo vinculado al chocolate elaborado en Bélgica (28).

Se puede concluir que, aun cuando las tasas de salmonelosis varían según la zona geográfica, Typhimurium y Enteritidis son identificados persistentemente como los serovares que aportan de forma predominante a la proporción significativa de salmonelosis clínica humana a nivel global (Figura 1) (28).

Como se mencionó anteriormente, dentro de las 21 islas de patogenicidad que se encuentran característicamente en *S. entérica*, las más estudiadas, a nivel genético y fenotípico son la SPI-1 y la SPI-2, estando ampliamente distribuidas en todas las especies y subespecies (15). Es de destacar que varios SPI se vinculan mayoritariamente a ciertos serovares y les confieren beneficios en cuanto a las competencias físicas.

**Figura 1.** Distribución mundial de los 5 principales serovares de NTS asociados a la enfermedad clínica humana.



Tomado de Cheng et al. 2019

SPI-7, responsable de la codificación de la cápsula asociada a la virulencia (capsula Vi), está presente en cepas que generan enfermedad sistémica en seres humanos. SPI-11 está presente en varias cepas de *S. enterica* subsp. entérica. Algunos SPI pueden asociarse con la capacidad de infectar a un hospedero en particular. Como es el caso de SPI-19 en Gallinarum el cual se vincula con la habilidad de comprometer a pollos, en contraste, su incorporación en *S. Enteritidis* perjudicó la invasión en pollos, lo antedicho indica que su efecto puede variar según el serotipo (28).

Un estudio de *Salmonella* Dublín y su interacción con células de ganado vacuno demostró que Dublin posee una capacidad invasiva elevada al infectar mayoritariamente células con

características similares a macrófagos MHCII+ en la mucosa ileal y los ganglios linfáticos. La infección de *S. Dublin* tuvo un remarcable impacto en la expresión de moléculas en la superficie celular. Tras la infección, la bacteria permaneció en un estado no replicativo pero viable dentro de los macrófagos del huésped, y sostuvo niveles estables por un lapso de hasta 6 horas, únicamente se constató una disminución en el número de bacterias luego de 24 horas de infección. Estos hallazgos indican que *S. Dublin* muestra una notable habilidad para permanecer dentro de los macrófagos de los bovinos y así eludir la respuesta del sistema inmunológico del hospedero (ver arriba) (29). El serotipo Dublin lleva consigo dos sistemas de secreción tipo 6 (T6SS) que se encuentran en las islas de patogenicidad SPI-6 y SPI-19. En Estados Unidos los casos clínicos de salmonelosis en humanos por Dublin son de alrededor de 150 informes notificados por año. *S. Dublin* tiende a afectar a adultos mayores con una edad promedio de 55 años y puede ser asintomático en individuos más jóvenes (28). Por otro lado, *S. Choleraesuis* puede causar enfermedad paratifoidea porcina en cerdos y septicemia en humanos. La severidad de la salmonelosis ocasionada por este serotipo se atribuye a su eficaz capacidad para sortear las defensas del huésped en el intestino lo que conlleva a la incapacidad del sistema inmunológico para identificar y gestionar adecuadamente la presencia de *Choleraesuis* en las fases iniciales de la infección. En esta línea, la infección clínica en humanos por *S. Choleraesuis* predomina en pacientes con un mal contexto de salud preexistente, por ejemplo, una condición inmunosupresora o diferentes comorbilidades (28). De manera similar a otros serotipos que suelen estar vinculados a enfermedades sistémicas en humanos, *Choleraesuis* posee un T6SS y es poco frecuente en seres vivos distintos de cerdos y humanos (28).

*Typhimurium* ha sido el serovar más estudiado en salmonelosis no tifoidea (NTS) y se considera el "serovar modelo" para investigar NTS (28). En un estudio donde se investigó la contribución de la malato sintasa en la supervivencia de *S. Typhimurium* durante el estrés oxidativo se vio que *S. Typhimurium* es capaz de sintetizar proteínas y otras biomoléculas necesarias para contrarrestar el estrés. Nuevamente, la adaptabilidad metabólica parece jugar un rol crucial, y se resalta la participación del ciclo del glioxilato, que posibilita el crecimiento bacteriano cuando los compuestos C2 como el acetato y el etanol, son las fuentes de carbono exclusivas (30).

Los serotipos de *Salmonella* comparten una relación cercana en lo que a genéticamente respecta y, no obstante, exhiben diferencias sustanciales en su habilidad nociva. Entender los mecanismos subyacentes a estas diferencias en *Salmonella* puede ser esencial en vistas a un

entendimiento más abarcativo en cuanto a la invasividad de las infecciones bacterianas intestinales (26).

#### **INVASIVIDAD DE SALMONELLA A TRAVÉS DEL ANÁLISIS GENÓMICO, TRANSCRIPTÓMICO Y PROTEÓMICO.**

---

La **genómica** es una disciplina que estudia la totalidad del material genético de un organismo, incluyendo la totalidad de sus genes, regiones reguladoras, y regiones no codificantes, su secuencia completa, lo que permite extraer conclusiones de la globalidad de la información y realizar comparaciones.

El genoma de *Salmonella enterica* incluye varios genes de virulencia, entre estos los necesarios para su supervivencia, motilidad, quimiotaxis, adhesión, invasión, replicación. Como se mencionó anteriormente, la mayoría de estos genes se encuentran codificados dentro de islas de patogenicidad de *Salmonella* (SPI) que están muy conservadas (22).

*Salmonella enterica* tiene dos SPI conservadas y estables, la SPI-1 codifica un sistema de secreción tipo 3 (T3SS), crucial para que la bacteria pueda invadir las células epiteliales intestinales y generar una respuesta inflamatoria local, y la SPI-2 que también codifica un T3SS, que es expresado cuando *Salmonella* infecta las células fagocíticas, donde sobrevive en la vacuola, evita la maduración de la misma y su fusión con los lisosomas de forma que no pueda ser eliminada, de esta manera sobrevive intracelularmente y luego es capaz de propagarse sistémicamente a otros órganos (ver secciones anteriores) (31,32). Mientras que T3SS codificado por SPI-1 parece no ser necesario para la infección sistémica en ratones, el T3SS codificado por SPI-2 funciona tanto en el intestino como en la infección sistémica (33).

En un estudio con ratones se observó que los mutantes que carecen del T3SS codificado por la SPI-2 parecen incapaces de escapar de la célula infectada aunque si son capaces de multiplicarse en altas densidades en el medio intracelular. Lo que nos da una pista de la importancia de este sistema en la invasividad de *Salmonella* (34). Esta bacteria ha sufrido un proceso de evolución y adaptación a hospederos específicos, así como también consiguió escapar del medio intestinal al sistémico. Este proceso generó a través de la pseudogenización y deleciones posteriores, la pérdida de múltiples genes (35).

La comparación de genomas de *S. Enteritidis* y *S. Dublin*, con el fin de dilucidar las diferencias genómicas entre los serovares invasivos y los no invasivos, obtuvo información sobre los determinantes genéticos de la invasividad de *Salmonella* Dublin. En este estudio se mostró que todos los aislados de *S. Dublin* presentan dos sistemas de secreción de tipo VI (T6SS), codificados en SPI-6 y SPI-19, y que son muy similares entre sí. T6SS SPI-6 se presentó en todos los aislados

de *S. Dublin*, así como en otros serovares virulentos como *S. Choleraesuis* y también en *S. Typhimurium* pero no se encontró en *S. Enteritidis*. T6SS SPI-19 está presente en todos los aislados clínicos de *S. Dublin*, así como en otros serovares restringidos al huésped, como *S. Gallinarum* y *S. Pullorum*, no obstante, se observa la degradación de SPI-19 en *S. Enteritidis* (36). Varios estudios experimentales demostraron que T6SS SPI-6 tiene un rol central en la propagación sistémica de *S. Typhimurium* (37).

En el análisis genómico comparativo realizado por Nuccio et al. se demostró que dentro de una gran red central del metabolismo anaeróbico 469 genes mostraron algún grado de degradación en serovares de *Salmonella* que generan invasión extraintestinal. Lo que podría sugerir que los serovares no invasivos están más adaptados que los invasivos al ambiente gastrointestinal (38). Se analizaron también genes involucrados en la virulencia que codifican proteínas efectoras del sistema de secreción de tipo III, adhesinas fimbriales y proteínas relacionadas con la motilidad y quimiotaxis, que reveló que los genomas de serovares extraintestinales presentaron más casos de degradación de estos genes en comparación con el serovar gastrointestinal. Tanto las fimbrias, la motilidad y la quimiotaxis son funciones necesarias para la colonización intestinal pero no lo son para la supervivencia en el tejido del huésped (38).

En un estudio realizado en nuestro país por Bentancor et al. también se analizaron genomas de *S. Dublin* y *S. Enteritidis* como modelos extraintestinal y gastrointestinal respectivamente. El trabajo reveló que estos genomas comparten 3771 genes y existen pocos genes de diferencia. *S. Dublin* contiene 87 genes específicos del serotipo y *S. Enteritidis* contiene 33. Se señala que no se evidencian diferencias notables en los genes esenciales para la virulencia que puedan justificar la variación en la patogenicidad entre ambos serovares (5). Si bien estos resultados de los diversos estudios muestran varias diferencias a nivel genómico entre serovares invasivos y no invasivos, entre otros datos relevantes, los estudios de genómica comparativa muestran que son pocos genes de diferencia (5,39). Quizá no es suficiente solo la genómica para comprender cómo organismos tan relacionados pueden comportarse de formas tan distintas.

La **transcriptómica** es una rama de la biología molecular que estudia los transcritos de ARN (moléculas de ARN) incluyendo al ARN mensajero y al ARN no codificante, que están presentes en una célula o grupo celular en un momento dado. El objetivo de la transcriptómica es comprender la expresión génica, observar que genes están activos o inactivos en un momento determinado. La regulación génica desempeña un papel fundamental en la efectividad del proceso patogénico de *Salmonella*, al sincronizar, en el instante y ubicación apropiadas, las

características de virulencia (22). El estudio de la variabilidad de la expresión génica, así como la regulación de los genes de *Salmonella entérica*, nos puede ayudar a comprender los mecanismos patogénicos y regulatorios de esta bacteria, así como las diferencias entre los distintos serovares.

En un estudio reciente realizado por Kröger et al. en el cual emplearon un grupo de 22 escenarios que imitan las condiciones ambientales que *S. Typhimurium* encuentra en su hospedero, se vio que la actividad génica de *Salmonella* es altamente sensible a los cambios en el entorno a los que se enfrenta la bacteria durante su proceso de infección, y el perfil transcripcional refleja los mecanismos que utiliza el patógeno para ajustarse a las condiciones de estrés (40). Se demuestra que *S. Typhimurium* presenta patrones de expresión génica diferentes para SPI-1 y SPI-2 de acuerdo a las condiciones en las que se encuentre. Los datos indican que en al menos una condición ambiental, se encuentra activa la expresión del 86% de los genes de *Salmonella*, pero su nivel de expresión depende de la condición (40).

Se analizaron los cambios que ocurren en el transcriptoma de *S. Typhimurium* al desafiarla a un ambiente con pH ácido. Se demostró que ante estas condiciones este serovar es capaz de adaptarse rápidamente. Muchos genes pertenecientes a las vías metabólicas tanto aeróbicas como anaeróbicas que se encuentran reguladas positivamente, incluyendo la vía del ácido cítrico, la glucólisis, la vía de las pentosas fosfato, entre otras, lo que sugiere que ante condiciones de pH ácido la bacteria necesita un alto nivel de nutrientes para poder adaptarse y sobrevivir ante este ambiente de estrés (41). En este mismo estudio, se encontró que el factor sigma de la ARN polimerasa, que es un factor que permite que la ARN polimerasa se una al sitio promotor e inicie la transcripción, estaba regulado positivamente bajo pH ácido y regula la inducción de proteínas de choque osmótico y ácido que son clave para la supervivencia al estrés ácido (ver arriba) (41). Se observó una similitud entre las condiciones de *Salmonella* dentro de la vacuola y las de estrés ácido, en donde muchos reguladores de la SPI-2 se encuentran regulados positivamente, estos son: *SsrA/SsrB*, *EnvZ/OmpR* y *SlyA*. El aumento de su expresión estaría relacionado con la supervivencia de *Salmonella* al medio intracelular, en el cual la SPI-2 se induce ante el ambiente ácido del fagosoma (41). Otro ejemplo es *SsrB*, un regulador transcripcional codificado por la SPI-2, que se encarga de regular positivamente esta isla y actúa también sobre la SPI-1 para generar represión sobre la misma en etapas intracelulares de la infección (42).

Más recientemente se han descubierto y estudiado un conjunto de ARN no codificantes pequeños. Estos elementos genéticos tienen un rol importante en la regulación postraduccional,

con un papel clave en la respuesta al estrés y muchos otros procesos biológicos de la bacteria. Un ejemplo de estos ARNs es el SaaS que desempeña un papel crítico en la regulación de la virulencia de *S. Enteritidis*, siendo esencial para aumentar la letalidad, alterar la función fisiológica, permitir la propagación bacteriana en la circulación sistémica y desencadenar la inflamación generalizada (6). En un estudio realizado por Padalon-Brauch et al. demostraron que los ARN pequeños que están codificados en las islas patogénicas tienen un rol importante dentro de la adaptación de *Salmonella* al ambiente, generando un control de su virulencia. Algunos de estos ARNs son: RyhB que regula el uso de hierro intracelular, IsrC se detectó en condición de estrés por ejemplo ante la exposición a ácido, estrés oxidativo, por otro lado IsrP, IsrK e IsrJ regulan la invasión (43).

El estudio del **proteoma**, grupo completo de proteínas expresadas, de *Salmonella* aporta muchos nuevos datos sobre los mecanismos de invasividad de esta bacteria, como habíamos visto con anterioridad a nivel genómico hay pocos genes de diferencia entre los serovares invasivos y los gastrointestinales, y este enfoque proteómico nos puede ayudar a comprender más en profundidad sus diferencias. En un estudio reciente se identificaron 1782 proteínas en *S. Dublin* y 1888 para *S. Enteritidis*, 151 se expresaron solamente en *S. Dublin*, siendo 117 sobreexpresadas, y 201 solamente en *S. Enteritidis*, siendo 93 las que se sobreexpresaron (44). Se vio que *S. Dublin* presentaba múltiples proteínas relacionadas con la respuesta a ambientes de estrés, muchas de las cuales no estaban presentes en *S. Enteritidis*, de esta última se encontraron diversas proteínas vinculadas a las rutas del metabolismo anaeróbico (55), las cuales no fueron identificadas en *S. Dublin*, también las proteínas *FliC*, *Aer*, *Tsr*, *McpC* y *CheABMRVWYZ*, que están relacionadas a la motilidad y quimiotaxis se encuentran sobreexpresadas en *S. Enteritidis*, lo cual es congruente con el hecho de que estas funciones están relacionadas con la invasión intestinal, no así con la sistémica. Estos resultados respaldan la idea de que los serovares invasivos muestran limitaciones en su capacidad de crecimiento en el entorno intestinal en comparación con los serovares gastrointestinales (44).

En otro estudio que analizó los proteomas de *S. Choleraesuis* un serovar que suele causar infecciones sistémicas y *S. Typhimurium*, que como sabemos en general genera enfermedad a nivel gastrointestinal. Se reveló que el nivel de proteínas relacionadas con la virulencia que están expresadas en dos sistemas de secreción de tipo III y *spv* fue notablemente mayor (5 veces más) en *S. Choleraesuis* y también se observaron discrepancias similares a nivel del transcriptoma. Los genes de SPI-2 T3SS y *spv* juegan un rol crucial en la supervivencia intracelular y la infección sistémica, esto podría explicar porque *S. Choleraesuis* presentó una supervivencia mucho mayor

que *S. Typhimurium* intramacrofito. Por otro lado, en *S. Typhimurium* se encontró un mayor nivel de proteínas relacionadas con la síntesis de flagelos y la quimiotaxis, sugiriendo una mayor motilidad en este serovar. Se concluye en este estudio que *S. Choleraesuis* exhibió una mayor capacidad invasiva tanto en modelos celulares como en ratones, atribuible a la sobreexpresión de los genes asociados al sistema de secreción de tipo III (T3SS) (45). Se puede observar que existen varias similitudes entre las investigaciones de Huang et al. y el de Martínez-Sanguiné et al., lo que indica que los serovares extraintestinales comparten forma común de lograr la invasividad (44). El hecho de que en ambos estudios se demuestre que los serovares intestinales están mejor adaptados para sobrevivir en el intestino, mientras que los extraintestinales presentan dificultades para ello, sugiere la posible existencia de un mecanismo de silenciamiento de genes que ya no resultan esenciales para el desarrollo en el entorno sistémico. Este fenómeno podría representar una fase intermedia en la evolución hacia la adaptación al huésped y un modo de vida predominantemente extraintestinal (44).

#### CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

---

En esta revisión se presentó de forma resumida el complejo proceso de invasividad de *Salmonella*, sus principales características y los elementos genéticos involucrados. Se abordaron las diferencias principales entre serovares en lo que respecta al rango de huéspedes, gravedad de enfermedades que ocasionan y su impacto a nivel mundial. La diversidad de presentaciones clínicas, desde gastroenteritis leve hasta infecciones sistémicas de mayor morbimortalidad, resalta el impacto del patógeno en la salud humana y animal y explica el gran interés para la comunidad científica y la medicina.

Por lo presentado queda claro que *Salmonella* es un patógeno altamente adaptable, que utiliza estrategias sofisticadas para superar las barreras del huésped y desencadenar infecciones. Desde su entrada al organismo, la bacteria exhibe una serie de mecanismos de supervivencia y virulencia. La capacidad de resistir condiciones adversas en el estómago, la habilidad para enfrentar la bilis y la interacción con la flora intestinal demuestran su versatilidad. La expresión de diversos factores de virulencia, como los sistemas de secreción y la formación de biopelículas, le permite adherirse, invadir y persistir en el huésped. *Salmonella* también desencadena respuestas inflamatorias, manipulando la señalización celular para su ventaja.

Ciertos serovares de *Salmonella enterica* son capaces de ir más allá de la infección local, generando una invasión sistémica, es el caso más frecuente en algunos serotipos como *S. Dublin*, *S. Choleraesuis*, entre otras. Siendo clave para este proceso la supervivencia de la bacteria

dentro de los macrófagos y la relevancia de los sistemas de secreción, especialmente el T3SS, para generar invasividad. La clasificación en serovares ubicuos, restringidos al huésped y específicos de huésped enfatiza esta amplia gama de diversidad de presentaciones clínicas.

Serovares como Typhimurium y Enteritidis son ubicuos y causan infecciones gastrointestinales autolimitadas en múltiples huéspedes. A su vez ambos son consistentemente identificados como los principales contribuyentes a la salmonelosis clínica humana a nivel global. Por otro lado, serovares específicos del huésped, como Typhi y Gallinarum, generan enfermedades sistémicas severas en sus huéspedes específicos. Cholearaesuis y Dublin son restringidos en su rango de huéspedes y se han visto notablemente asociados con bacteriemia en humanos. Dublin exhibe alta invasividad en ganado y puede persistir en macrófagos bovinos. Es sorprendente como serovares con características antigénicas compartidas y una relación filogenética cercana presentan grandes diferencias en lo que concierne a su capacidad invasiva. Para explicar estas diferencias observadas entre serovares aparecen con un rol fundamental las distintas SPI, que están asociados a serovares en concreto y les brindan ventajas en cuanto a su virulencia, aunque no son suficientes. El análisis genómico, transcriptómico y proteómico, ha permitido revelar una compleja red de mecanismos patógenos que proporcionan información crucial sobre la invasividad y las adaptaciones de *Salmonella* más allá de las SPI. Se ha demostrado que existen diferencias en la expresión y regulación génica, así como producción de proteínas, en respuesta a diferentes condiciones ambientales. En conjunto los últimos hallazgos sugieren que *Salmonella* es capaz de adaptarse rápidamente, incluso modificando su perfil transcripcional y proteómico, permitiéndole sobrevivir a nivel intestinal o propagarse a nivel sistémico. Se destacan también los mecanismos de silenciamiento génico en serovares extraintestinales en genes que son necesarios para supervivencia en el ambiente intestinal, lo que apunta a una posible fase intermedia en la evolución de esta bacteria hacia la adaptación a huéspedes específicos y una forma de vida extraintestinal.

Pensamos que son necesarias más investigaciones enfocadas en los fenómenos de invasión, en la comparación de los diversos serovares y en los mecanismos de silenciamiento génico de *Salmonella*. Estos deberían plantearse con el propósito de desarrollar estrategias terapéuticas y preventivas más efectivas contra las infecciones por esta bacteria. Además, estas investigaciones podrían servir como modelos de estudio en otras áreas de investigación de gran relevancia.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Popoff MY, Le Minor L. Salmonella. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. 2da ed. Brenner DJ KNSJ, editor. Vol. 1. New York, United States: Springer; 2005. 764-799 p.
2. Lee KM, Runyon M, Herrman TJ, Phillips R, Hsieh J. Review of Salmonella detection and identification methods: Aspects of rapid emergency response and food safety. Food Control. enero de 2015;47:264-76.
3. Jajere SM. A review of Salmonella enterica with particular focus on the pathogenicity and virulence factors, host specificity and antimicrobial resistance including multidrug resistance. Vet World. 6 de abril de 2019;12(4):504-21.
4. Balasubramanian R, Im J, Lee JS, Jeon HJ, Mogeni OD, Kim JH, et al. The global burden and epidemiology of invasive non-typhoidal *Salmonella* infections. Hum Vaccin Immunother. 3 de junio de 2019;15(6):1421-6.
5. Betancor L, Yim L, Martínez A, Fookes M, Sasias S, Schelotto F, et al. Genomic Comparison of the Closely Related Salmonella enterica Serovars Enteritidis and Dublin. Open Microbiol J. 2012;6:5-13.
6. Cai LL, Xie YT, Hu HJ, Xu XL, Wang HH, Zhou GH. A Small RNA, SaaS, Promotes Salmonella Pathogenicity by Regulating Invasion, Intracellular Growth, and Virulence Factors. Microbiol Spectr. 14 de febrero de 2023;11(1):e0293822.
7. Kirk MD, Pires SM, Black RE, Caipo M, Crump JA, Devleeschauwer B, et al. World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 22 Foodborne Bacterial, Protozoal, and Viral Diseases, 2010: A Data Synthesis. PLoS Med. 3 de diciembre de 2015;12(12):e1001921.
8. Uche IV, MacLennan CA, Saul A. A Systematic Review of the Incidence, Risk Factors and Case Fatality Rates of Invasive Nontyphoidal Salmonella (iNTS) Disease in Africa (1966 to 2014). PLoS Negl Trop Dis. 5 de enero de 2017;11(1):e0005118.
9. Wang H, Huang M, Zeng X, Peng B, Xu X, Zhou G. Resistance Profiles of Salmonella Isolates Exposed to Stresses and the Expression of Small Non-coding RNAs. Front Microbiol. 28 de febrero de 2020;11.
10. Zhou G, Zhao Y, Ma Q, Li Q, Wang S, Shi H. Manipulation of host immune defenses by effector proteins delivered from multiple secretion systems of Salmonella and its application in vaccine research. Front Immunol. 4 de abril de 2023;14.
11. Cai L, Xie Y, Shao L, Hu H, Xu X, Wang H, et al. SaaS sRNA promotes *Salmonella* intestinal invasion via modulating MAPK inflammatory pathway. Gut Microbes. 31 de diciembre de 2023;15(1).
12. Wang M, Qazi IH, Wang L, Zhou G, Han H. Salmonella Virulence and Immune Escape. Microorganisms. 13 de marzo de 2020;8(3):407.
13. Ramsés Alfaro-Mora. Aspectos relevantes sobre Salmonella sp en humanos. Revista Cubana de Medicina General Integral [Internet]. 2018 [citado 12 de noviembre de 2023];34. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252018000300012](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252018000300012)

14. Urdaneta V, Casadesús J. Interactions between Bacteria and Bile Salts in the Gastrointestinal and Hepatobiliary Tracts. *Front Med (Lausanne)*. 3 de octubre de 2017;4.
15. Teklemariam AD, Al-Hindi RR, Albiheyri RS, Alharbi MG, Alghamdi MA, Filimban AAR, et al. Human Salmonellosis: A Continuous Global Threat in the Farm-to-Fork Food Safety Continuum. *Foods* 2023, Vol 12, Page 1756 [Internet]. 23 de abril de 2023 [citado 12 de noviembre de 2023];12(9):1756. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2304-8158/12/9/1756/htm>
16. Keerthirathne T, Ross K, Fallowfield H, Whiley H. A Review of Temperature, pH, and Other Factors that Influence the Survival of Salmonella in Mayonnaise and Other Raw Egg Products. *Pathogens*. 18 de noviembre de 2016;5(4):63.
17. Foster JW, Hall HK. Inducible pH homeostasis and the acid tolerance response of Salmonella typhimurium. *J Bacteriol*. agosto de 1991;173(16):5129-35.
18. Ye B, He S, Zhou X, Cui Y, Zhou M, Shi X. Response to Acid Adaptation in *Salmonella enterica* Serovar Enteritidis. *J Food Sci*. 7 de marzo de 2019;84(3):599-605.
19. Urdaneta V, Casadesús J. Adaptation of *Salmonella enterica* to bile: essential role of AcrAB-mediated efflux. *Environ Microbiol*. 2 de abril de 2018;20(4):1405-18.
20. Prouty AM, Gunn JS. *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Invasion Is Repressed in the Presence of Bile. *Infect Immun*. diciembre de 2000;68(12):6763-9.
21. Grassl GA, Finlay BB. Pathogenesis of enteric Salmonella infections. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. enero de 2008 [citado 12 de noviembre de 2023];24(1):22-6. Disponible en: [https://journals.lww.com/co-gastroenterology/fulltext/2008/01000/pathogenesis\\_of\\_enteric\\_salmonella\\_infections.6.aspx](https://journals.lww.com/co-gastroenterology/fulltext/2008/01000/pathogenesis_of_enteric_salmonella_infections.6.aspx)
22. Fàbrega A, Vila J. Salmonella enterica Serovar Typhimurium Skills To Succeed in the Host: Virulence and Regulation. *Clin Microbiol Rev*. abril de 2013;26(2):308-41.
23. Wang M, Qazi IH, Wang L, Zhou G, Han H. Salmonella Virulence and Immune Escape. *Microorganisms*. 13 de marzo de 2020;8(3):407.
24. Li Q. Mechanisms for the Invasion and Dissemination of Salmonella. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2022;2022:2655801.
25. Jiang L, Wang P, Song X, Zhang H, Ma S, Wang J, et al. Salmonella Typhimurium reprograms macrophage metabolism via T3SS effector SopE2 to promote intracellular replication and virulence. *Nat Commun*. 9 de febrero de 2021;12(1):879.
26. Jones TF, Ingram LA, Cieslak PR, Vugia DJ, Tobin-D'Angelo M, Hurd S, et al. Salmonellosis Outcomes Differ Substantially by Serotype. *J Infect Dis*. julio de 2008;198(1):109-14.
27. Andino A, Hanning I. *Salmonella enterica* : Survival, Colonization, and Virulence Differences among Serovars. *The Scientific World Journal*. 2015;2015:1-16.
28. Cheng RA, Eade CR, Wiedmann M. Embracing Diversity: Differences in Virulence Mechanisms, Disease Severity, and Host Adaptations Contribute to the Success of Nontyphoidal Salmonella as a Foodborne Pathogen. *Front Microbiol*. 26 de junio de 2019;10.

29. Vohra P, Vrettou C, Hope JC, Hopkins J, Stevens MP. Nature and consequences of interactions between *Salmonella enterica* serovar Dublin and host cells in cattle. *Vet Res.* 27 de diciembre de 2019;50(1):99.
30. Sarkhel R, Apoorva S, Priyadarsini S, Sridhar HB, Bhure SK, Mahawar M. Malate synthase contributes to the survival of *Salmonella Typhimurium* against nutrient and oxidative stress conditions. *Sci Rep.* 25 de septiembre de 2022;12(1):15979.
31. Pico-Rodríguez JT, Martínez-Jarquín H, Gómez-Chávez J de J, Juárez-Ramírez M, Martínez-Chavarría LC. Effect of *Salmonella* pathogenicity island 1 and 2 (SPI-1 and SPI-2) deletion on intestinal colonization and systemic dissemination in chickens. *Vet Res Commun.* 25 de julio de 2023;
32. Nieto PA, Pardo-Roa C, Salazar-Echegarai FJ, Tobar HE, Coronado-Arrázola I, Riedel CA, et al. New insights about excisable pathogenicity islands in *Salmonella* and their contribution to virulence. *Microbes Infect.* mayo de 2016;18(5):302-9.
33. Jennings E, Thurston TLM, Holden DW. *Salmonella* SPI-2 Type III Secretion System Effectors: Molecular Mechanisms And Physiological Consequences. *Cell Host Microbe.* agosto de 2017;22(2):217-31.
34. Grant AJ, Morgan FJE, McKinley TJ, Foster GL, Maskell DJ, Mastroeni P. Attenuated *Salmonella Typhimurium* Lacking the Pathogenicity Island-2 Type 3 Secretion System Grow to High Bacterial Numbers inside Phagocytes in Mice. *PLoS Pathog.* 6 de diciembre de 2012;8(12):e1003070.
35. Rakov A V., Mastriani E, Liu SL, Schifferli DM. Association of *Salmonella* virulence factor alleles with intestinal and invasive serovars. *BMC Genomics.* 28 de diciembre de 2019;20(1):429.
36. Mohammed M, Cormican M. Whole genome sequencing provides insights into the genetic determinants of invasiveness in *Salmonella* Dublin. *Epidemiol Infect.* agosto de 2016;144(11):2430-9.
37. Pezoa D, Yang HJ, Blondel CJ, Santiviago CA, Andrews-Polymenis HL, Contreras I. The type VI secretion system encoded in SPI-6 plays a role in gastrointestinal colonization and systemic spread of *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* in the chicken. *PLoS One.* 2013;8(5):e63917.
38. Nuccio SP, Bäumlér AJ. Comparative Analysis of *Salmonella* Genomes Identifies a Metabolic Network for Escalating Growth in the Inflamed Gut. *mBio.* mayo de 2014;5(2).
39. Fenske GJ, Thachil A, McDonough PL, Glaser A, Scaria J. Geography Shapes the Population Genomics of *Salmonella enterica* Dublin. *Genome Biol Evol.* 1 de agosto de 2019;11(8):2220-31.
40. Kröger C, Colgan A, Srikumar S, Händler K, Sivasankaran SK, Hammarlöf DL, et al. An Infection-Relevant Transcriptomic Compendium for *Salmonella enterica* Serovar *Typhimurium*. *Cell Host Microbe.* diciembre de 2013;14(6):683-95.
41. Ryan D, Pati NB, Ojha UK, Padhi C, Ray S, Jaiswal S, et al. Global transcriptome and mutagenic analyses of the acid tolerance response of *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*. *Appl Environ Microbiol.* diciembre de 2015;81(23):8054-65.

42. Pérez-Morales D, Banda MM, Chau NYE, Salgado H, Martínez-Flores I, Ibarra JA, et al. The transcriptional regulator SsrB is involved in a molecular switch controlling virulence lifestyles of Salmonella. *PLoS Pathog.* julio de 2017;13(7):e1006497.
43. Padalon-Brauch G, Hershberg R, Elgrably-Weiss M, Baruch K, Rosenshine I, Margalit H, et al. Small RNAs encoded within genetic islands of Salmonella typhimurium show host-induced expression and role in virulence. *Nucleic Acids Res.* abril de 2008;36(6):1913-27.
44. Martínez-Sanguiné AY, D'Alessandro B, Langleib M, Traglia GM, Mónaco A, Durán R, et al. Salmonella enterica Serovars Dublin and Enteritidis Comparative Proteomics Reveals Differential Expression of Proteins Involved in Stress Resistance, Virulence, and Anaerobic Metabolism. *Infect Immun.* 16 de febrero de 2021;89(3).
45. Huang KY, Wang YH, Chien KY, Janapatla RP, Chiu CH. Hyperinvasiveness of Salmonella enterica serovar Choleraesuis linked to hyperexpression of type III secretion systems in vitro. *Sci Rep.* 25 de noviembre de 2016;6:37642.

#### **AGRADECIMIENTOS**

---

Por parte del equipo de investigación se agradece a nuestro orientador, Prof. Agr. Andrés Iriarte, docente del Departamento de Desarrollo Biotecnológico del Instituto de Higiene, por su tiempo, disposición y guía constante a lo largo de todo el año, también agradecer a la Dra. Lucia Yim, por su disponibilidad y apoyo que nos facilitó el aprendizaje, y a Silvina Bartesaghi coordinadora del curso Metodología Científica II, quien estuvo presente desde el comienzo para brindarnos sostén en todos los aspectos que respectan al presente trabajo.