

INFORME BIBLIOGRÁFICO: *Brucella suis*

CARACTERÍSTICAS DEL GENOMA

Genoma de Referencia: *Brucella suis* 1330 (biovar 1)

Base de datos: NCBI RefSeq

Estructura Genómica:

- Tamaño total: 3.3 Mb (3,315,175 pb)
- Contenido GC: 57.5%
- Organización: 2 cromosomas circulares
- Cromosoma I: 2,107,794 pb (57.0% GC) - RefSeq: NC_004310.3
- Cromosoma II: 1,207,381 pb (57.5% GC) - RefSeq: NC_004311.2
- Plásmidos: Ninguno

Contenido Génico:

- Genes codificantes de proteínas: ~3,023 CDS
- Densidad génica: Alta (>90% del genoma codificante)
- Arquitectura cromosómica:
- Cromosoma I: contiene la mayoría de genes esenciales (replicación, transcripción, traducción)
- Cromosoma II: origen de replicación tipo plasmídico, genes de virulencia y adaptación

Características Distintivas del Genoma

El genoma de *B. suis* presenta características únicas:

- Bicromosómico: Configuración atípica en bacterias
- Alto contenido GC: 57.5% (típico del género *Brucella*)
- Sin plásmidos: A diferencia de otros patógenos intracelulares
- Conservación genómica: Alta similitud con *B. melitensis* y *B. abortus* (>90%)
- Variabilidad entre biovares: Los biovares 1, 2 y 4 tienen 2 cromosomas; el biovar 3 tiene 1 cromosoma de 3.3 Mb

Origen evolutivo

El análisis del genoma de *B. suis* revela similitudes fundamentales con bacterias asociadas a plantas:

- Sintenia génica extensa con *Mesorhizobium loti* (simbionte de plantas leguminosas)
- Proximidad filogenética al grupo *Rhizobium/Agrobacterium* (α -proteobacterias)
- Capacidades metabólicas y de transporte similares a bacterias de suelo/plantas

Conclusión evolutiva: *Brucella* evolucionó de un ancestro asociado a suelo/plantas que adquirió la capacidad de infectar animales, representando una transición evolutiva desde simbiosis vegetal hacia patogenicidad animal.

Adaptaciones

El genoma refleja especializaciones para supervivencia intracelular. En primer lugar, reducción genómica ("Genome Streamlining"):

- Sesgo de delección: Mecanismo principal que restringe la diversidad genómica
- Pérdida de genes innecesarios para vida intracelular
- Genoma compacto comparado con bacterias de vida libre (3.3 Mb vs >5-6 Mb)
- Ausencia de:
 - Sistemas de motilidad (flagelos)
 - Quimiotaxis
 - Sistemas de secreción tipo III (usado por patógenos extracelulares)
 - Genes para síntesis de aminoácidos aromáticos (obtiene del hospedador)

En segundo lugar, también se ve reflejada una retención selectiva de funciones clave:

- Sistema de secreción Tipo IV (VirB): Esencial para supervivencia en macrófagos
- Biosíntesis de LPS liso: Evasión de respuesta inmune
- Metabolismo adaptativo: Capacidad de usar fuentes de carbono del hospedador

Sumado a lo anterior, el genoma conserva genes para síntesis de aminoácidos (síntesis de Arg, Pro, Glu (no aromáticos)), síntesis de nucleótidos (vía de novo para purinas y pirimidinas), metabolismo de azúcares (glucólisis, vía de pentosas fosfato, ciclo de Krebs), metabolismo de nitrógenos (asimilación de amonio, metabolismo de glutamina), formación de puentes disulfuro (plegamiento de proteínas en entorno oxidativo del hospedador) y oxidorreducción (defensa contra estrés oxidativo (SOD, catalasas)).

También presenta adaptaciones a diferentes etapas de infección. Estudios proteómicos del "viruloma intramacrofágico" revelan que:

- Fase temprana: Activación de genes de resistencia a estrés
- Fase tardía: Reducción adaptativa del metabolismo (40% proteínas disminuidas)
 - Menor síntesis de energía (ATP)
 - Menor síntesis de proteínas
 - Menor síntesis de ácidos nucleicos
 - Estrategia: Estado de "hibernación metabólica" para persistencia crónica

PATOGÉNESIS Y FACTORES DE VIRULENCIA

Mecanismo de Infección

Brucella suis es un patógeno intracelular facultativo que infecta macrófagos y células del sistema reticuloendotelial mediante:

1. Adhesión y entrada celular sin activar respuesta inflamatoria masiva
2. Evasión de la fusión fagolisosoma (característica clave)
3. Replicación intracelular en compartimento derivado del retículo endoplásmico
4. Persistencia crónica dentro de células del hospedador

Factores de Virulencia Principales

Cluster de biosíntesis de lipopolisacáridos (LPS)

- Genes *wbk*, *wbo*: Síntesis de O-antígeno
- Función: Evasión inmune, resistencia a péptidos antimicrobianos
- Características: LPS "smooth" menos inmunogénico que otros Gram-negativos
- Importancia: Esencial para supervivencia intracelular
- Peculiaridad genómica: LPS con estructura única menos inmunogénica

Sistema de Secreción Tipo IV (T4SS)

- Codificado por: Operón *virB* (12 genes en cromosoma II)
- Función: Translocación de efectores al citoplasma del hospedador
- Mecanismo: Previene tráfico al lisosoma, redirige vesículas al RE
- Importancia: Factor de virulencia más crítico investigado

Sistema Regulatorio BvrR/BvrS

- Tipo: Sistema de dos componentes
- Función: Regulación de virulencia y adaptación al hospedador
- Control: Expresión de LPS liso, resistencia a estrés
- Múltiples TCS: Adaptación a condiciones del hospedador

Otros Factores

- Ciclo C: Proteína de membrana externa involucrada en supervivencia intracelular
- Superóxido dismutasa (SOD): Protección contra especies reactivas de oxígeno
- Catalasa/peroxidasa: Resistencia al estrés oxidativo
- Sistemas de captación de hierro: Esenciales para replicación

Ciclo de Infección Intracelular

Fagocitosis → Inhibición fusión fagolisosoma → Formación vacuola replicativa → Tráfico al RE → Replicación intracelular → Liberación/reinfección

Nota distintiva: *B. suis* carece de genes para:

- Exotoxinas clásicas (Patogenia "silenciosa" sin daño masivo)
- Citolisinas (No lisa células (ventaja: persistencia))
- Fimbrias (Adhesión alternativa mediante proteínas de membrana externa)
- Flagelos (No móvil (innecesario intracelularmente))
- Cápsula visible (Evasión sin estructura física)

IMPACTO EN SALUD PÚBLICA Y ECONOMÍA

Importancia en Salud Pública

La OMS lo ha clasificado como una de las zoonosis desatendidas más importantes a nivel mundial.

- Agentes causales en humanos: B. melitensis, B. suis, B. abortus
- Patogenicidad: B. suis es altamente patógena para humanos

Manifestaciones Clínicas en humanos

- Síntomas: Fiebre ondulante, sudoración nocturna, artralgias, hepatoesplenomegalia
- Presentación: Síntomas inespecíficos tipo influenza
- Complicaciones: Endocarditis, neurobrucelosis, artritis, orquiepididimitis
- Cronicidad: Puede causar infección crónica debilitante

Epidemiología

- Distribución: Endémica en países en desarrollo, incluyendo Argentina
- Transmisión a humanos:
 - Contacto directo con animales infectados
 - Consumo de productos lácteos no pasteurizados
 - Exposición ocupacional (veterinarios, trabajadores de mataderos)
- Poblaciones en riesgo: Trabajadores rurales, ganaderos, personal de salud animal

Impacto Económico

La brucelosis causa pérdidas devastadoras en la industria ganadera:

En animales infectados:

- Abortos: Pérdida del 10-30% de crías en brotes
- Infertilidad y reducción de fertilidad
- Disminución de producción láctea: hasta 20-25% de reducción
- Reducción de ganancia de peso
- Pérdida de fuerza de tracción (en animales de trabajo)
- Reducción del valor reproductivo del ganado

Costos Directos e Indirectos

- Tratamiento veterinario y programas de control
- Sacrificio de animales infectados (estrategia de erradicación)
- Restricciones comerciales (exportación de productos animales)
- Costos de salud humana (tratamiento prolongado con antibióticos)
- Pérdida de productividad laboral en casos humanos

Situación en Argentina

- Endémica en varias regiones ganaderas
- Brotes recurrentes en ganado porcino y bovino

- Impacto económico significativo en pequeños y medianos productores
- Programas nacionales de control y erradicación en curso

Enfermedad Desatendida

A pesar de su importancia, la brucelosis permanece desatendida debido a:

- Falta de vigilancia epidemiológica adecuada en zonas rurales
- Diagnóstico complejo (requiere cultivo BSL-3)
- Limitada inversión en investigación
- Afecta principalmente a poblaciones rurales de países en desarrollo
- Subregistro de casos humanos

REFERENCIAS

- Genoma de referencia: NCBI Assembly GCF_000007505.1
- Publicación genoma: Paulsen IT et al. (2002) "The Brucella suis genome reveals fundamental similarities between animal and plant pathogens and symbionts" DOI: 10.1073/pnas.192319099
- Virulencia T4SS: Delrue RM et al. (2001) "Identification of Brucella spp. genes involved in intracellular trafficking" DOI: 10.1046/j.1462-5822.2001.00131.x
- Kohler S et al. (2002) "The analysis of the intramacrophagic virulome of Brucella suis deciphers the environment encountered by the pathogen inside the macrophage host cell"
- Revisión patogénesis: PMC7256693, PMC4450313
- Impacto salud pública: BMC Public Health (2017) 17:1-11