

## Nichos ambientales de *Salmonella Typhi*

Grand Challenges Explorations, 23.<sup>a</sup> Ronda  
Febrero de 2019

### LA OPORTUNIDAD

Se calcula que *Salmonella enterica ssp. enterica* serovar Typhi (*S. Typhi*) causó 10 millones de casos de fiebre tifoidea y 117.000 muertes en el 2017 (Global Burden of Disease 2017). Han surgido cepas de *S. Typhi* que son resistentes a múltiples antibióticos (Klemm et al., 2018) y están poniendo en su límite a los sistemas de atención médica en varios entornos de bajos y medianos ingresos (Andrews et al., 2018). Se cree que los seres humanos son los únicos anfitriones naturales de *S. Typhi* (Wain et al., 2002). Las infecciones se presentan cuando se consumen alimentos o agua contaminados, y para la transmisión por vía fecal-oral es necesario que el organismo sobreviva en el ambiente entre una infección humana y otra. Esto tiene implicaciones para las intervenciones necesarias para eliminar la fiebre tifoidea como problema de salud pública; si existen nichos ambientales que sustentan la supervivencia y favorecen la transmisión de *S. Typhi*, es probable que tanto las mejoras en agua y saneamiento como el buen acceso a las vacunas sean *ambos* necesarios para detener la transmisión y eliminar la enfermedad. Además, sabemos poco acerca de las presiones de selección sobre *S. Typhi* en el ambiente, y es posible que la exposición a antibióticos, tanto en la clínica como en el ambiente, esté impulsando el desarrollo de cepas de *S. Typhi* resistentes a los antibióticos. Aunque la fiebre tifoidea se ha eliminado en varias zonas geográficas, no queda claro si los entornos de bajos ingresos donde actualmente persiste la fiebre tifoidea albergan nichos ambientales que favorezcan la supervivencia a largo plazo de la salmonela tífica.

Hay datos sugestivos de que la presencia de protozoos, como *Acanthamoeba castellani*, mejora la supervivencia de *S. Typhi* en el ambiente (Frédéri Douesnard-Malo and Daigle, 2011). *Salmonella typhimurium* sobrevive dentro de *Acanthamoeba polyphaga*; si bien esta supervivencia depende de genes en la isla de patogenicidad 2 de *Salmonella* (que se ha demostrado que son necesarios para la virulencia y la invasión de macrófagos), nos podemos preguntar si la función original de estos genes era mejorar la supervivencia ambiental (Bleasdale et al., 2009). *S. Dublin* también existe en el interior de una ameba, *Acanthamoeba rhyodes* (Tezcan-Merdol et al., 2004), y no se sabe si *S. Typhi* puede sobrevivir de igual manera en el interior de un protozoo u otra especie acuática. Se ha demostrado que los mariscos son una fuente de infección por *S. Typhi* en los seres humanos, pero no se sabe la duración de la supervivencia de *S. Typhi* en los mariscos, especialmente en aguas tibias tropicales (Jordan, 1925). Es posible que existan otros nichos en el suelo y el agua. Se ha detectado el ADN de *S. Typhi* en agua para beber de Katmandú, Nepal, y en Daca, Bangladesh, pero no se sabe si esta representa un microorganismo patógeno viable (Karkey et al., 2016; Saha et al., 2019). En este gran desafío, nos interesa aprender si existen nichos ambientales en los que *S. Typhi* pueda sobrevivir, y si tales nichos contribuyen a la transmisión de la enfermedad en los seres humanos (y cuánto).

Además, estos nichos ambientales posiblemente desempeñen una función en el desarrollo de la resistencia a antibióticos en los microorganismos patógenos (Forsberg et al., 2012). Nos interesa entender si los antibióticos y sus residuos influyen en la supervivencia de *S. Typhi* en el ambiente, y si la exposición ambiental a antibióticos influye en el desarrollo de la resistencia a los antibióticos y la transmisibilidad de *S. Typhi*.

## EL DESAFÍO

En este nuevo gran desafío, solicitamos propuestas para examinar los nichos ambientales de *S. Typhi*. Nos interesa entender:

1. La supervivencia de *S. Typhi* en el contexto de los microbiomas en el suelo y el agua. *S. Typhi* sobrevive por 3 semanas en la presencia de *A. castellani*, pero por no más de 10 días por sí sola (Frédéric Douesnard-Malo and Daigle, 2011). ¿Influyen las interacciones con otros microorganismos en la supervivencia de *S. Typhi*? ¿Cómo influyen en la transmisibilidad de la bacteria?
2. La supervivencia de *S. Typhi* en el interior de otros microorganismos. De manera similar a *V. cholerae*, que crece muy bien dentro del zooplancton (Lipp, Huq and Colwell, 2002), ¿interactúa *S. Typhi* con microorganismos multicelulares acuáticos? En caso afirmativo, ¿cómo influye esto en la transmisión y las características epidemiológicas de la fiebre tifoidea?
3. La influencia de los nichos ambientales en el desarrollo de la resistencia de *S. Typhi* a los antibióticos. ¿Cuál es la cantidad relativa de tiempo que *S. Typhi* pasa en el ambiente en comparación con el que pasa en las personas infectadas? ¿Cómo influye esto en su exposición a los antibióticos y en el desarrollo de la resistencia de cepas de *S. Typhi* a antibióticos?

### Lo que nos interesa financiar:

- Estudios de *S. Typhi* en el contexto de microbiomas en el suelo y el agua, con implicaciones claras para la supervivencia, la virulencia o la resistencia a los antibióticos
- Exploración de la supervivencia de *S. Typhi* en el interior de protozoos independientes o en la presencia de estos
- Evaluación de la función del ambiente (suelo, agua, residuos de antibióticos) en el desarrollo de la resistencia de *S. Typhi* a los antimicrobianos
- Análisis del transcriptoma y mutagénesis de *S. Typhi* para identificar los genes asociados a nichos ambientales determinados

*En todos los casos, deberá quedar clara la pertinencia de los resultados respecto a las características epidemiológicas de la fiebre tifoidea.*

### No financiaremos:

- Estudios solo de otras serovariedades de *Salmonella enterica*, sin enfocarse en *S. Typhi*
- Estudios clínicos de la fiebre tifoidea sin un enfoque ambiental
- Estudios de la mutagénesis de *S. Typhi* que se basen solo en el laboratorio sin datos que relacionen los resultados con muestras ambientales o características epidemiológicas de la fiebre tifoidea

## Referencias bibliográficas

- Andrews, Jason R., Farah N. Qamar, Richelle C. Charles, and Edward T. Ryan. 2018. "Extensively Drug-Resistant Typhoid — Are Conjugate Vaccines Arriving Just in Time?" *New England Journal of Medicine* 379 (16): 1493–95. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1803926>.
- Bleasdale, Benjamin, Penelope J Lott, Aparna Jagannathan, Mark P Stevens, Richard J Birtles, and Paul Wigley. 2009. "The Salmonella Pathogenicity Island 2-Encoded Type III Secretion System Is Essential for the Survival of Salmonella Enterica Serovar Typhimurium in Free-Living Amoebae." *Applied and Environmental Microbiology* 75 (6): 1793–95. <https://doi.org/10.1128/AEM.02033-08>.
- Douesnard-Malo, Frédéri, and France Daigle. 2011. "Increased Persistence of Salmonella Enterica Serovar Typhi in the Presence of Acanthamoeba Castellanii." *Applied and Environmental Microbiology* 77 (21): 7640–46. <https://doi.org/10.1128/AEM.00699-11>.
- Douesnard-Malo, Frédéric, and France Daigle. 2011. "Increased Persistence of Salmonella Enterica Serovar Typhi in the Presence of Acanthamoeba Castellanii." *Applied and Environmental Microbiology* 77 (21): 7640–46. <https://doi.org/10.1128/AEM.00699-11>.
- Forsberg, Kevin J., Alejandro Reyes, Bin Wang, Elizabeth M. Selleck, Morten O.A. Sommer, and Gautam Dantas. 2012. "The Shared Antibiotic Resistome of Soil Bacteria and Human Pathogens." *Science* 337 (6098): 1107–11. <https://doi.org/10.1126/science.1220761>.
- Global Burden of Disease. 2017. "GBD Results Tool | GHDx | Schistosomiasis." 2017. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
- Jordan, Edwin O. 1925. "THE VIABILITY OF TYPHOID BACILLI IN SHELL OYSTERS." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 84 (19): 1402. <https://doi.org/10.1001/jama.1925.02660450010006>.
- Karkey, Abhilasha, Thibaut Jombart, Alan W. Walker, Corinne N. Thompson, Andres Torres, Sabina Dongol, Nga Tran Vu Thieu, et al. 2016. "The Ecological Dynamics of Fecal Contamination and Salmonella Typhi and Salmonella Paratyphi A in Municipal Kathmandu Drinking Water." *PLoS Neglected Tropical Diseases* 10 (1): 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004346>.
- Klemm, Elizabeth J, Sadia Shakoor, Andrew J Page, Farah Naz Qamar, Kim Judge, Dania K Saeed, Vanessa K Wong, et al. 2018. "Emergence of an Extensively Drug-Resistant Salmonella Enterica Serovar Typhi Clone Harboring a Promiscuous Plasmid Encoding Resistance to Fluoroquinolones and Third-Generation Cephalosporins" <https://mbio.asm.org/content/9/1/e00105-18>.
- Lipp, Erin K, Anwar Huq, and Rita R Colwell. 2002. "Effects of Global Climate on Infectious Disease: The Cholera Model." *Clinical Microbiology Reviews* 15 (4): 757–70. <https://doi.org/10.1128/CMR.15.4.757-770.2002>.
- Saha, Senjuti, Arif M. Tanmoy, Jason R. Andrews, Mohammad S. I. Sajib, Alexander T. Yu, Stephen Baker, Stephen P. Luby, and Samir K. Saha. 2019. "Evaluating PCR-Based Detection of Salmonella Typhi and Paratyphi A in the Environment as an Enteric Fever Surveillance Tool." *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 100 (1): 43–46. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0428>.

Tezcan-Merdol, Dilek, Marianne Ljungström, Jadwiga Winiecka-Krusnell, Ewert Linder, Lars Engstrand, and Mikael Rhen. 2004. "Uptake and Replication of Salmonella Enterica in Acanthamoeba Rhysodes." *Applied and Environmental Microbiology* 70 (6): 3706–14. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.6.3706-3714.2004>.

Wain, John, Deborah House, Julian Parkhill, Christopher Parry, and Gordon Dougan. 2002. "Unlocking the Genome of the Human Typhoid Bacillus." *The Lancet. Infectious Diseases* 2 (3): 163–70. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(02\)00225-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00225-6).