

Interações simbióticas entre *Escherichia coli* e seres humanos: a instabilidade de uma relação

Symbiotic interactions between *Escherichia coli* and humans: the instability of a relationship

Fábio de Assis Pinto¹, Cleide Rosa Dias¹, Mateus Ramos¹, Simon Luke Elliot²

Resumo

Relações simbióticas podem ser interações altamente instáveis. Uma série de fatores pode alterar drasticamente o perfil de uma relação, causando prejuízos ou benefícios ao hospedeiro. Essas mudanças estão intimamente ligadas ao custo/benefício por trás dessas interações. Tais fatos nos levam a questionar quais são as possíveis condições que favorecem o comportamento parasitário, comensal ou mutualista? E em que condições cada estratégia tornam-se mais vantajosas para o simbiote? A bactéria *Escherichia coli* é um exemplo de simbiote que pode apresentar as três estratégias em único hospedeiro, causando desde graves infecções a benefícios defensivos e nutricionais. Nesse contexto, discutiremos nesse trabalho as características da relação simbiótica entre essa bactéria e o ser humano, demonstrando sua complexidade, abordando os possíveis fatores que atuam como determinantes no perfil da relação e as vantagens e desvantagens de cada estratégia.

Palavras-chave: simbiose; parasitismo; mutualismo; comensalismo; patógeno; hospedeiro

Abstract

Symbiotic interactions can be highly unstable. A series of factors can dramatically alter the relationship, leading to costs or benefits to the host. These facts lead us to question: what are the possible conditions that promote parasitism, mutualism or commensalism? And under what conditions does each strategy become more advantageous for the symbiont? The bacterium *Escherichia coli* is an example of symbiont that may have the three strategies in a single host, it may cause serious infections or defensive and nutritional benefits. In this context, we discuss the characteristics of the symbiotic relationship between this bacterium and human hosts, demonstrating its complexity and addressing the possible factors that act as determinants in the profile of the relationship and the advantages/disadvantages of each strategy.

Keywords: symbiosis; parasitism; mutualism; commensalism; pathogen; host

Relações simbióticas podem ser definidas por interações entre organismos de espécies diferentes, no qual os participantes dessa relação vivem pelo menos em parte de suas vidas juntos. Essa relação pode acarretar em uma gama de resultados que podem ser ligados e medidos diretamente no fitness de seus participantes (1,2). Entre os possíveis resultados podem-se ressaltar as relações de benefício mútuo (mutualismo), benefício para somente um dos participantes, mas sem causar prejuízos ao outro (comensalismo) e prejuízos para um dos participantes frente ao benefício do outro (parasitismo) (3). Ao titularmos essas relações temos a impressão que são totalmente bem definidas e estáveis, contudo em condições naturais a ideia contrária parece ser mais plausível. Aparentemente essas relações são altamente instáveis e a estratégia a ser adotada pode

variar de acordo com condições bióticas e abióticas (2,4,5).

O estado nutricional do hospedeiro, o tamanho da população, competições interespecífica e intraespecífica são exemplos de condições que podem interferir na estratégia a ser adotada por um simbiote (3,5). Relações mutualistas podem ser encaradas simplesmente como uma exploração mútua, ou seja, o benefício fornecido a seu hospedeiro pode ser uma mera consequência da exploração e acabar sendo mantida ao longo de gerações pelos resultados positivos no fitness (6,5). No entanto, alguma mudança nesse frágil limiar de estabilidade pode forçar o simbiote a mudar de estratégia e tornar-se virulento. Nesse contexto, discutiremos a relação do ser humano com uma de suas bactérias simbiotes, *Escherichia coli* (7,8).

Revista HCPA 2011;31(4):451-455

¹Programa de Pós-Graduação em Entomologia, Departamento de Entomologia, Universidade Federal de Viçosa.

²Departamento de Entomologia, Universidade Federal de Viçosa.

Contato:

Fábio de Assis Pinto
fabio_ufv@hotmail.com
Viçosa, MG, Brasil

O simbionte *Escherichia coli*

A microbiota intestinal dos seres humanos inclui várias bactérias simbiotes anaeróbias que, podem prover desde benefícios nutricionais a defesa contra organismos patogênicos (9). Entre esses organismos encontra-se a bactéria Gram-negativa *E. coli* sendo o simbionte anaeróbio facultativo mais abundante no intestino humano (4). Além de habitar o trato digestivo de humanos, essa bactéria é encontrada no intestino e fezes de vários organismos endotermos e répteis, variando seu tamanho populacional de acordo com o hospedeiro e podendo estar presente inclusive na água e sedimentos, favorecendo sua dispersão (9,4).

No entanto, possivelmente pela sua gama de hospedeiros e capacidade de vida livre, essa bactéria possui várias linhagens com características muito distintas (4). Dentre essas linhagens podemos encontrar simbiotes, que ao entrarem em contato com a microbiota humana colonizam não causando danos ao hospedeiro e em alguns casos fornecendo benefícios (10,4); e organismos altamente virulentos, resistentes a antibióticos que causam rapidamente a morte de seu hospedeiro (11,12). Outro fator importante a salientar é a possibilidade de linhagens diferentes de *E. coli* entrarem em contato e a partir disso outra gama de resultados torna-se possível, ou seja, o Quorum sensing ou a troca de material genético entre as linhagens podem alterar a virulência, tornando as demais linhagens presentes no hospedeiro patogênicas ou transformando a linhagem patogênica em comensal ou mutualista (13,5).

Essa variabilidade observada na relação entre *E. coli* e o ser humano, torna essa interação um possível modelo para estudos de custo e benefício do mutualismo e de mudanças no perfil de relações simbióticas de acordo com condições de seu recurso, ou seja, o hospedeiro. A seguir discutiremos casos com diferentes estratégias simbióticas observadas entre *E. coli* e o ser humano tentando enfatizar quais os possíveis fatores, benefícios e prejuízos para a bactéria ao ser comensal, mutualista ou parasita.

Comensalismo

Dentre as relações que *E. coli* pode ter com seu hospedeiro, tem-se o comensalismo. Nessa relação *E. coli* não causa dano ou benefício ao seu hospedeiro, entretanto recebe dele nutrientes, ambiente estável, proteção contra estresse, transporte e disseminação (14). *E. coli* é um organismo que apresenta grande plasticidade, o que lhe confere grande importância para o estudo das estreitas relações entre a bactéria e seu hospedeiro para entender as flutuações entre comensalismo, mutualismo e patogenicidade (15). As pressões seletivas que o ambiente pode exercer sobre as linhagens comensais, podem propiciar o aparecimento de virulência e fatores de

resistência. Dessa forma as linhagens comensais de *E. coli* são vistas como um reservatório de linhagens virulentas e resistentes (16).

Infecções intestinais ou extraintestinais são causadas por linhagens de *E. coli* que abrigam fatores de virulência no plasmídeo, bacteriófago ou cromossomo bacteriano (17). As linhagens patogênicas de *E. coli* podem ser derivadas de linhagens comensais, que sofreram aquisição cromossomal ou extracromossomal tornando-se patogênicas (18,19). O comportamento contrário também pode ocorrer, ou seja, linhagens virulentas de *E. coli* podem representar estratégias adicionais de plasticidade do genoma, podendo se tornar comensais por meio de processos tais como deleções genômicas (20) e mutações em pontos funcionais aleatórios (21). Simbiotes comensais não causam danos em seu hospedeiro em estado normal, contudo frente a uma múltipla infecção ou uma mudança de estratégia frente a competição por outras linhagens pode acarretar na aquisição de virulência (22). Outro ponto é a relação íntima com determinado tecido de seu hospedeiro. Linhagens comensais de *E. coli* mesmo não apresentando toxinas podem causar infecções graves ao entrarem em contato e colonizarem o trato urinário de seu hospedeiro (22,23).

O comensalismo nos parece uma estratégia com grandes ganhos e baixos custos. A obtenção de recursos e consequentemente o aumento do fitness do simbionte não carece de gastos energéticos para gerar benefícios (mutualismo) ou danos (parasitismo) ao hospedeiro, ou seja, uma exploração sem consequências. No entanto até quando essa estratégia pode ser adotada? Essa relação não acarreta custos ou na verdade não foi possível observar esses resultados dentre as relações de comensalismo?

Mutualismo

Estudos recentes demonstraram uma maior complexidade na relação de *E. coli* com o ser humano. Anteriormente acreditava-se que a colonização do intestino humano por linhagens não virulentas não traria benefício algum ao hospedeiro, caracterizando-se como comensais. No entanto foi observado que determinadas linhagens da bactéria são capazes de fornecer nutrientes a seu hospedeiro (14). Mesmo não oferecendo esses benefícios, outras linhagens são capazes de se estabelecer e colonizar o intestino de seu hospedeiro. Segundo Momeni *et al.* (5), linhagens mutualistas possivelmente terão custos para produzir o benefício a seu hospedeiro, enquanto que linhagens comensais receberão benefícios de seu hospedeiro sem custos podendo ser encaradas como trapaceiras. Levando em consideração a ideia de mutualismo ser uma relação de exploração mútua e custo-benefício, da mesma forma que um simbionte pode diminuir seus custos, um hospedeiro pode ser capaz de selecionar simbiotes mais vantajosos ao longo de gerações (2).

Analisando as duas estratégias é possível encontrar benefícios e prejuízos em ambas as linhagens que fornecem nutrientes contribuem para o aumento do fitness de seu hospedeiro e conseqüentemente poderão desfrutar de recursos melhores, maiores ou mais duradouros. Enquanto que linhagens que não disponibilizam recursos a seu hospedeiro não terão gastos, contudo seus ganhos poderão ser menores. Aparentemente conflitos e trapaças são comuns em comensalismo e a persistência dessa relação se dá pela ausência de custos para o hospedeiro (2). Nesse caso, mesmo as linhagens que não conferem vantagens nutricionais, não causam custos ao hospedeiro e outro possível benefício concedido por todas as linhagens não virulentas pode estar envolvido nesse processo.

A colonização do intestino por linhagens não virulentas pode atuar como uma barreira, impedindo a ação de patógenos do trato gastrointestinal (14). Leatham et al. (10) verificaram que linhagens de *E. coli* tidas como comensais que colonizavam o intestino de seres humanos impediram o estabelecimento e favoreceram a eliminação de linhagens patogênicas de *E. coli*. Nesse contexto, torna-se mais complexo definir qual a relação de linhagens não virulentas de *E. coli* com o ser humano, pois se o organismo oferece o benefício da proteção contra patógenos, ambos se beneficiam da relação, portanto linhagens caracterizadas como comensais na verdade são mutualistas?

Independente do benefício fornecido pelo simbiote, ao avaliarmos a relação surge outra pergunta. Em qual momento é vantajoso ser mutualista? Primeiramente o perfil da relação pode variar com o ambiente, competição por recursos, saúde do hospedeiro e genótipo do simbiote e hospedeiro (2,4). Devido sua gama de hospedeiros, a bactéria pode sofrer alterações para ser capaz de colonizar o intestino de alguns e essas alterações podem ser prejudiciais para outros. Um exemplo é a presença das proteínas adesina e intimina (proteína adesiva de membrana externa) que são necessárias para colonização da mucosa retal bovina em contrapartida estão envolvidas na patogenicidade do intestino humano (24). Outro fator importante é o estado nutricional do hospedeiro. A microbiota humana pode tornar-se patogênica em pacientes com deficiência nutricionais ou com sistema imune comprometido (25). Portanto, a bactéria tende a adotar estratégias sem custo ao hospedeiro quando o recurso é abundante e disponível sem a necessidade de virulência.

Parasitismo

Apesar de permanecerem inofensivas quando confinadas ao lúmen intestinal, linhagens comensais de *E. coli* podem causar danos a hospedeiros previamente debilitados, imunossuprimidos, ou quando as barreiras gastrointestinais são violadas. Além disso, existem

algumas linhagens patogênicas da bactéria, chamadas patótipos, que possuem a capacidade de causarem doenças mesmo em indivíduos sadios (26). A principal diferença entre os patótipos e as linhagens comensais de *E. coli* é a presença de elementos genéticos específicos nos primeiros, tanto cromossomais como extracromossomais (27). Estes elementos conferem fatores de virulência a seus portadores, aumentando a habilidade de adaptação a novos nichos e podendo causar várias doenças ao hospedeiro, sendo a lesão da mucosa intestinal e a diarreia as manifestações mais comuns (28). O tipo de patologia causado e os mecanismos envolvidos dependem dos fatores de virulência presentes na linhagem.

O primeiro patótipo de *E. coli* descrito foi a linhagem enteropatogênica (LEP). Sua virulência é atribuída a um conjunto de genes presentes em regiões do cromossomo chamadas ilhas de patogenicidade (29). Bactérias portadoras destes genes tem a habilidade de se agregarem intimamente as células do epitélio intestinal, sendo essa agregação mediada por proteínas (adesinas) que tornam a fixação das colônias resistentes aos movimentos peristálticos, podendo provocar alterações morfológicas, destruindo a arquitetura normal das microvilosidades. Essa lesão resulta na diminuição da capacidade de absorção do intestino e também do transporte intracelular de íons (27).

Alguns patótipos de *E. coli* têm como fatores de virulência, além da formação de adesinas, genes localizados em plasmídeos, responsáveis pela produção de enterotoxinas. Entre estes estão as linhagens enterotoxigênicas (LET) que, além de serem capazes de colonizar regiões da mucosa intestinal onde outras linhagens não ocorrem normalmente, produzem substâncias que interferem no equilíbrio iônico das células intestinais, acumulando no lúmen uma quantidade de água maior que o intestino grosso é capaz de absorver, causando assim uma diarreia osmótica (30).

Outro patótipo relacionado com a produção de toxinas é a linhagem entero-hemorrágica (LEH). O principal reservatório desta linhagem é o trato intestinal de bovinos, sendo sua transmissão relacionada com alimentos contaminados com fezes. Em LEH, a virulência é causada pela toxina Shiga (STEC), primeiramente relatada sendo produzida pela bactéria *Shigella dysenteriae*, onde é codificada no próprio cromossomo. Entretanto, os genes envolvidos na produção dessa toxina em linhagens de *E. coli* são codificados por bacteriófagos (26). Além destes, fatores codificados por plasmídeos estão envolvidos na virulência da linhagem. São altamente patogênicas, sendo uma pequena quantidade de bactérias (menos de 100 células) suficiente para causar infecções em humanos (31). A toxina Shiga afeta a integridade do RNA ribossomal das células hospedeiras, resultando na cessação da síntese proteica e conseqüente morte celular (32). Apesar das células do epitélio intestinal serem parcialmente resistentes ao efeito citotóxico de STEC, a toxina é capaz

de atravessar o intestino e atingir pequenos vasos sanguíneos, levando à coagulação intravascular, podendo resultar em consequências graves, como fragmentação das hemácias e falência renal (33).

É importante reforçar que apenas um elemento genético é insuficiente para transformar linhagens comensais de *E. coli* em parasitas. Para isso, é necessária uma combinação de genes que codificam fatores de adesão, agregação, produção de toxinas, entre outras funções capazes de interferir no funcionamento das células eucariotas (27). Embora *E. coli* seja primariamente um simbiote extracelular, linhagens chamadas enteroinvasivas (LEI), são capazes de penetrar nas células da mucosa intestinal (30). Outro aspecto da grande plasticidade de *E. coli*, que além de causar danos ao epitélio intestinal e de vasos sanguíneos, algumas linhagens apresentam fatores de virulência que as habilitam colonizar outros locais, como os rins (34) e a meninge (35).

Parasitas que necessitem obrigatoriamente de determinado hospedeiro podem diminuir sua virulência, otimizando sua obtenção de recursos, e ao longo da história evolutiva o perfil da relação pode ser alterado, ou seja, de

parasitismo para comensalismo (5). Contudo, a gama de hospedeiros, capacidade de infectar diversos tecidos e vida livre possivelmente colaboraram com a variabilidade genética, presença e aumento de virulência nessa bactéria (4,5).

Conclusões

A colonização de linhagens tidas como comensais pode contribuir na defesa contra patógenos, ou seja, o hospedeiro possui benefícios na relação, portanto, análises mais detalhadas entre as relações simbióticas e revisões dos termos utilizados podem demonstrar custos ou benefícios não observados anteriormente. As variações na relação entre *E. coli* e o ser humano são resultado de vários fatores que influenciam a simbiose. Um simbiote tende a aperfeiçoar a exploração de seu hospedeiro diminuindo seus gastos e a estratégia a ser adotada pode variar de acordo com fatores como competição e disponibilidade de recursos, uma vez que aparentemente quando o recurso é abundante, os danos ao hospedeiro tendem a ser menores. Contudo, a disponibilidade e mudança para outros hospedeiros podem contribuir para um aumento de variabilidade genética e surgimento de virulência mesmo em hospedeiros sadios.

Referências

1. Wilkinson DM. At cross purposes. *Nature*. 2001;412, 485.
2. Douglas AE. Conflict, cheats and the persistence of symbioses. *J. comp. New Phytol.* 2008;177:849-58.
3. Bronstein JL. The Costs of Mutualism. *Amer zool.* 2001;41:825-39.
4. Tenailon O, Skurnik D, Picard B, Denamur E. The population genetics of commensal *Escherichia coli*. *Nat. Rev Microbiol.* 2010;8:207-17.
5. Momeni B, Chen C, Hillesland KL, Waite A, Shou W. Using artificial systems to explore the ecology and evolution of symbioses. *Cell. Mol. Life Sci.* 2011;68:1353-68.
6. Ridley M. *The origins of virtue: Human instincts and the evolution of cooperation.* New York: Penguin Books;1996.
7. Escherich T. Die Darmbakterien des Neugeborenen und Säuglinge. *Fortschr Med.* 1985;3:515-22.
8. Castellani A, Chalmers AJ. *Manual of Tropical Medicine*, 3rd ed. New York: Williams Wood and Co.; 1919.
9. Berg RD. The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends Microbiol.* 1996;4:430-5.
10. Leatham MP, Banerjee S, Autieri SM, Mercado-Lubo R, Conway T, Cohen PS. Pre-colonized Human Commensal *E. coli* Strains Serve as a Barrier to *E. coli* O157:H7 Growth in the Streptomycin-Treated Mouse Intestine. *Infect Immun.* 2009;77:2876-86.
11. O'Reilly KM, Low JC, Denwood MJ, Gally DL, Evans J, Gunn GJ, et al. Associations between the presence of virulence determinants and the epidemiology and ecology of zoonotic *Escherichia coli*. *Appl. Env. Microbiol.* 2010;76(24):8110-6.
12. Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 2011;469(7331):543-7.
13. Bosgelmez-Tinaz G. Quorum sensing in Gram-Negative Bacteria. *Turkish J Biol.* 2003;27(2):85-93.
14. Conway T, Krogfelt KA, Cohen PS. The life of commensal *Escherichia coli* in the mammalian intestine. *EcoSal.* Acesso em 2004.
15. Pinheiro da Silva F, et al. CD16 promotes *Escherichia coli* sepsis through an FcRγ inhibitory pathway that prevents phagocytosis and facilitates inflammation. *Nature Med.* 2007;13:1368-74.
16. Falkow S. The evolution of pathogenicity in *Escherichia coli*, *Shigella*, and *Salmonella*. In *Escherichia coli and Salmonella: Cellular and Molecular Biology*, 2nd ed. Washington: Neidhardt and others Press, 1996;2723-69.
17. Mühldorfer I, Hacker J. Genetic aspects of *Escherichia coli* virulence. *Microb. Pathog.* 1994;16:171-81.
18. Finlay BB, Falkow S. Common themes in microbial pathogenicity revisited. *Microb Mol Biol Rev.* 1997;61:136-69.
19. Ochman H, Lawrence JG, Groisman EA. Lateral gene transfer and the nature of bacterial innovation. *Nature* 2000;405: 299-304.

20. Maurelli AT, Fernandez RE, Bloch CA, Rode CK, Fasano A. Black holes' and bacterial pathogenicity: a large genomic deletion that enhances the virulence of *Shigella* spp. and enteroinvasive *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998;95:3943-8.
21. Sokurenko EV, Chesnokova V, Dykhuizen DE, Ofer I, Wu XR, Krogfelt KA, et al. Pathogenic adaptation of *Escherichia coli* by natural variation of the FimH adhesin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998;95:8922-6.
22. Le Gall T, Clermont O, Gouriou S, Picard B, Nassif X., Denamur E, Tenaillon O. Extraintestinal virulence is a coincidental by-product of commensalism in B2 phylogenetic group *Escherichia coli* strains. *Mol Biol Evol*. 2007;24(11):2373-84.
23. Johnson JR, Owens K, Gajewski, A, Clabots C. *Escherichia coli* colonization patterns among human household members and pets, with attention to acute urinary tract infection. *J Infect Dis*. 2008;197(2):218-24.
24. Sheng H, Lim JY, Knecht HJ, Li J, Hovde CJ. Role of *Escherichia coli* O157:H7 virulence factors in colonization at the bovine terminal rectal mucosa. *Inf Immun*. 2006;74(8); 4685-93.
25. Trindade EBSN, Souza LR, Lopes CAM, Pereira PCM. Intestinal microbiota and hiv-1 infection. *J. Venom. Anim. Toxins incl Trop Dis*. 2007;13:431-45.
26. Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11(1):142-201.
27. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HLT. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol*. 2004; 2(2):123-40.
28. Karch H, Tarr PI, Bielazewska M. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* in human medicine. *Int. J Med Microbiol*. 2005;295:405-18.
29. McDaniel TK, Jarvis KG, Donnemberg MS, Kaper JB. A genetic locus of enterocyte effacement conserved among diverse enterobacterial pathogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;92:1664-8.
30. Robins-Browne R, Hartland EL. *Escherichia coli* as cause of diarrhea. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17:467-74.
31. Tilden JJ, Young W, McNamara AM, Custer C, Boesel B, Lambert-Fair MA, et al. A new route of transmission for *Escherichia coli*: infection from dry fermented salami. *Am J Pub Health*. 1996;86:1142-5.
32. Sears CL, Kaper JB. Enteric bacterial toxins: mechanisms of action and linkage to intestinal secretion. *Microbiol Rev*. 1996;60:167-215.
33. Pickering LK, Obrig TG, Stapleton FB. Hemolytic-uremic syndrome and enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Ped Infect Dis J*. 1994;13:459-76.
34. Johnson JR. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clin Microbiol Rev*. 1991;4:80-128.
35. Kim KS. *Escherichia coli* translocation at the blood-brain barrier. *Inf. Immun*. 2001;69: 5217-22.

Recebido: 15/08/2011

Aceito: 26/12/2011